

INDICE

- ALIANZAS, OSIs Y BOTICAS
- MEDICINA BASADA EN CIENCIA VS MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA (Y REZAR POR LOS DEMÁS...)
- LA EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL
- ANTITUSÍGENO PARA CALMAR LA AGITACIÓN EN LA E. DE ALZHEIMER
- ¿CAUSA PSICOSIS EL TABACO?
- ANTIDEPRESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CEREBROVASCULARES
- LITIO Y FUNCIÓN RENAL
- ANTIPSICÓTICOS, ANTIDEPRESIVOS Y ESTABILIZADORES DEL HUMOR Y RIESGO DE ENFERMEDADES FÍSICAS EN PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA, DEPRESIÓN Y TRASTORNO BIPOLAR
- COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA CLOZAPINA VS TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO ESTANDAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA
- METILFENIDATO PARA EL TDAH
- EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS Y RIESGO DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y PSICOSIS
- NALOXONA EN SPRAY NASAL
- PAROXETINA PARA LOS SOFOCOS
- LA PASTILLA PARA LA LÍBIDO FEMENINA NO SE VENDE MUY BIEN
- LA EDAD RELATIVA O EL EFECTO GUARÍN
- NO CONFUNDAS MAS LOS ERRORES TIPO I Y TIPO II...
- PFIZER DESPIDE A 30 DIRECTIVOS (EN ESPAÑA)
- TOXINA BOTULÍNICA A PARA LA DEPRESIÓN

**ALIANZAS, OSIs Y BOTICAS**

Este mes de septiembre se ha establecido un acuerdo de colaboración entre la OSI Bilbao-Basurto y la RSMB. Nace como necesidad de coordinación para atender a los pacientes con prescripción de citalopram/escitalopram iniciada en el ámbito de la atención especializada, que habiendo sido dados de alta de salud mental, mantienen la prescripción por encima de la dosis máxima establecida en ficha técnica. Es de sobra conocida la alerta informativa de seguridad de la AEMPS debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG cuando estos fármacos se usan a dosis altas. Esta circunstancia unida al uso frecuente de estos medicamentos hace que todas las organizaciones de servicios de Osakidetza tengan este indicador dentro de su Contrato Programa. Esto conlleva la monitorización periódica de este indicador de prescripción, el análisis de desviaciones, la identificación de pacientes que no cumplen criterios y el origen de la prescripción.

El interés por trabajar de manera coordinada y enfocada a paciente ha favorecido que se haya consensuado un documento de recomendaciones para reducción de dosis o sustitución del fármaco para estas situaciones fuera de ficha técnica (*off-label*) de estos antidepresivos.

Actualmente aprobado para la Comarca Bilbao, es previsible que se pueda extrapolar a las otras tres comarcas de la red en coordinación con las OSIs correspondientes:

Recomendaciones ante pacientes con dosis de citalopram o escitalopram fuera de ficha técnica (off-label)

Con el fin de facilitar las actuaciones ante la revisión de tratamientos de pacientes con dosis de citalopram y escitalopram que superan las dosis máximas autorizadas, la Comisión de Farmacia de AP ha consensuado con la RSM de Bizkaia unas pautas de actuación que se plasman en este documento.

Resumen de las alertas de la AEMPS:

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG a dosis altas,
-La dosis máxima recomendada de citalopram para adultos pasa a ser de 40 mg al día.

En ancianos y en pacientes con disfunción hepática, **la dosis máxima de citalopram no deberá superar los de 20mg diarios.**

-La dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años pasa a ser de 10 mg al día.

Se contraindica el uso de citalopram y escitalopram en las siguientes situaciones:

- Pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.
- Uso concomitante con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT del electrocardiograma.

Citalopram y escitalopram se deben utilizar con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

Tabla 1. Factores de riesgo de SQTl y TdP^{4,5,8}

- Uso de fármacos que prolongan el QT.
 - Interacciones de medicamentos (uso concomitante de más de un medicamento que prolonga el intervalo QT o uso concomitante con inhibidores del metabolismo).
 - Dosis altas, sobredosis, infusión rápida de medicamentos IV.
- Alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia).
- Sexo femenino.
- Edad avanzada.
- Bradicardia.
- Cardioversión reciente de fibrilación auricular a ritmo sinusal.
- Enfermedad cardiovascular (ICC, IAM previo, HVI, ictus...).
- Insuficiencia renal o hepática.
- Hipertiroidismo/hipotiroidismo.
- Intervalo QT prolongado basal.
- Historia familiar de intervalo QT largo.

Web actualizada con listado de fármacos que pueden prolongar el QT:
www.crediblemeds.com

MEDICINA BASADA EN CIENCIA VS MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA (Y REZAR POR LOS DEMÁS)

Hace ya unos cuantos años, algunos de los editores de este boletín escribimos un artículo que se publicó en la revista El Escéptico, revista publicada por la Alternativa Racional a las Pseudociencias-Sociedad para el Avance del Pensamiento Crítico, y que sigue hoy en día publicándose. Más allá de nuestras querencias por causas perdidas, esto me ha venido a la cabeza a raíz de un artículo publicado en PainScience. La idea central de la Medicina Basada en Ciencia (SBM en adelante) fue propuesta por el neurólogo de Yale Steven Novella y el cirujano oncológico David Gorski allá por 2008; lo que viene a decir es que la Medicina Basada en la Evidencia (EBM en adelante), llevada al extremo, se enfoca en la evidencia hasta el punto de excluir la plausibilidad científica, es decir, un mínimo de acuerdo con las principales leyes que rigen el universo.



Así que en la Cochrane se pueden encontrar todo tipo de metaanálisis sobre las prácticas más diversas, incluyendo prácticas “alternativas” de todo tipo, sobre la base que la prueba del algodón está en los ensayos clínicos controlados y los metaanálisis consecuentes. Podría decirse que esta posición está bien, es aséptica, y además según el conocimiento avanza, cosas que se han desechado como más o menos fuera del conocimiento de la época han demostrado con posterioridad su efectividad, y más importante, su encaje con los presupuestos científicos.



[Our evidence](#)

[About us](#)

[Get involved](#)

[News and events](#)

Intercessory Prayer for the alleviation of ill health

Sin embargo esta posición ha facilitado la infiltración de todo tipo de prácticas fraudulentas, ignorantes, cuando no marcianadas, que en muchos casos no obtienen peores resultados que las prácticas más ortodoxas, toda vez que el efecto placebo reina plácidamente en la inmensa mayoría de los resultados de los ensayos clínicos. Y esto no es solo una cuestión académica; es que se desperdicia energía, tiempo y dinero en investigar si hay ratones de colores en la cara oscura de la luna, algo quizás no imposible del todo, pero claramente improbable. Hace ya

unos cuantos años el BMJ publicaba un artículo titulado *Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials* (algo así como uso de paracaídas para prevenir muerte y traumatismos graves relacionados con la gravedad: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados) en el que se ridiculizaba el abuso de la metodología del metaanálisis en la EBM y el menosprecio por los métodos observacionales, cuando la observación es tan evidente. Como en todas las revisiones Cochrane se concluye que hacen falta más ensayos al respecto y se invita a los más radicales evidenciólogos a participar en un ensayo a doble ciego al respecto.

A este respecto, es interesante recordar un artículo publicado en la revista British Medical Journal [Leibovici; 1999] con respecto a las llamadas medicinas alternativas, a las que el autor acusa de comportarse como los pájaros cuco, disfrazándose y colándose en el nido del empirismo para ganar credibilidad científica y médica. En la medida en que una aproximación a un fenómeno se realiza desde una posición exclusivamente empírica, es incapaz de percibir la diferencia y sólo atiende a las señales que le dotan de aparente respetabilidad científica, en este caso, por ejemplo, un ensayo clínico controlado de impecable metodología. El autor abogaba por un modelo profundo, que resultaría esencial a la hora de elegir qué hipótesis merecen ser comprobadas y que desestimaría de entrada aquéllas que ni con la mejor voluntad casan con la sensatez y el sentido común.

Nuestra contribución a El Escéptico surgió de un artículo publicado no menos que en Annals of Internal Medicine [Astin, Harkness y Ernst;2000], en el que se examinaba la eficacia de los métodos de sanar a distancia, entre los que incluye prácticas como la oración, la curación psíquica o mental, el toque terapéutico y la curación espiritual. La revisión incluye sólo estudios de cierta calidad metodológica en los que se hayan empleado asignación aleatoria, control con placebo u otros métodos adecuados de control, que hayan sido publicados en revistas con sistemas de revisión por pares, etcétera. Aunque pueda parecer mentira, los autores consiguen encontrar en la literatura médica veintitrés ensayos clínicos que cumplen dichas condiciones, de los que cinco se refieren concretamente al uso de la oración como método curativo. El caso es que se concluye que en un 57% de los estudios se observó un efecto beneficioso de alguna de estas prácticas, aunque al mismo tiempo se plantea prudentemente que hacen falta más estudios.

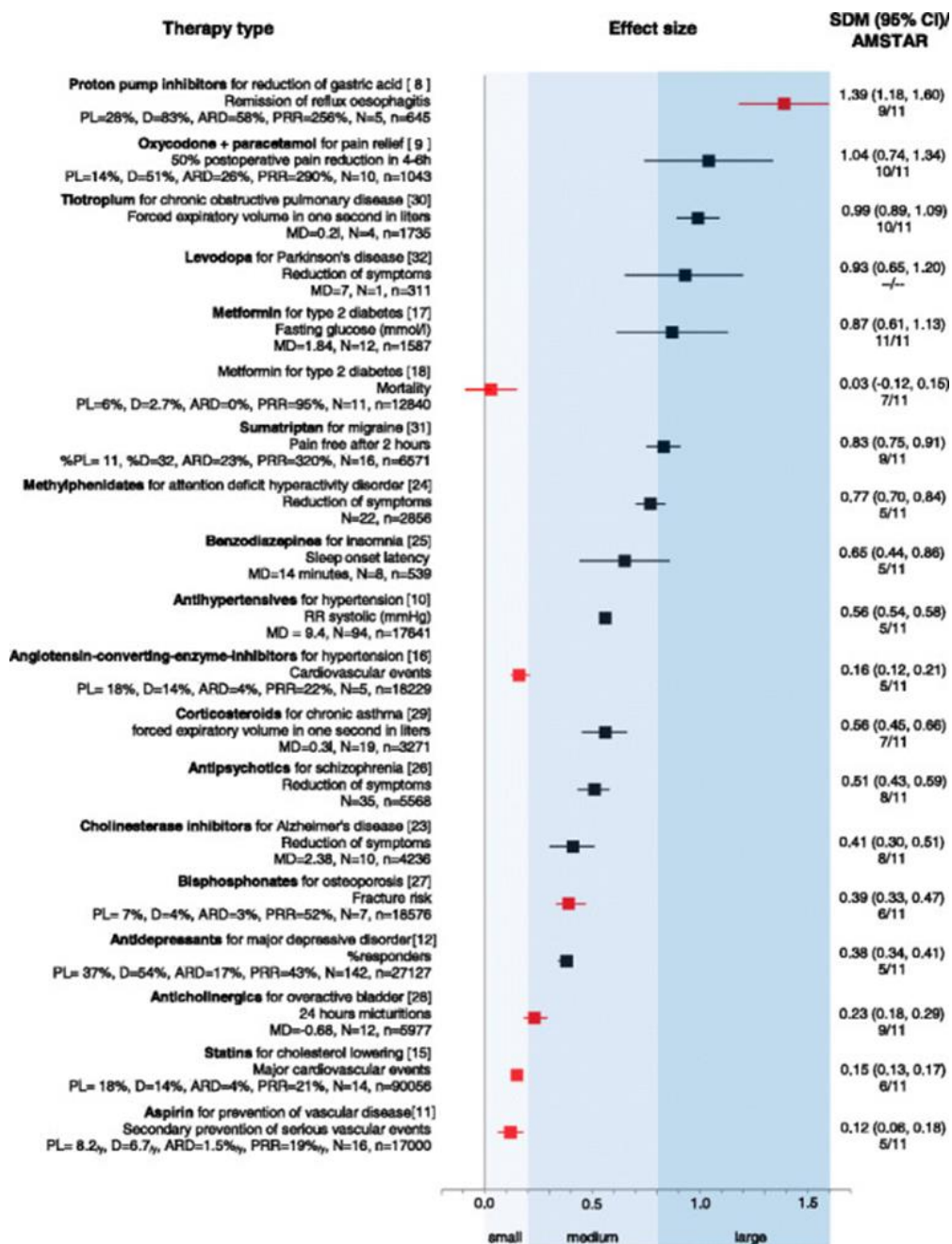


What Would Carl Sagan Do?

A tenor de las cosas que vemos no parece que hemos avanzado mucho al respecto en estos 15 años. Como diría Carl Sagan, afirmaciones extraordinarias requieren pruebas extraordinarias.

LA EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL

Dada la enorme cantidad de información médica que se produce, a los clínicos nos resulta muy difícil estar al día en lo referente a la efectividad de los medicamentos. Por otro lado somos muy propensos a tener una visión sesgada de la misma, ya que solemos recordar los casos espectaculares en los que se produjo una respuesta muy buena y olvidar los casos mucho más frecuentes en los que la medicación no funcionó. [Este estudio que traemos aquí revisa los metaanálisis de la efectividad de una serie de medicamentos que son de uso habitual.](#) Los resultados los podéis ver en la figura:



Por lo que respecta a los psicofármacos vemos que los más efectivos son las benzodiacepinas, seguidas de los antipsicóticos y en último lugar los antidepresivos. Todos ellos se encuentran en la franja de un tamaño de efecto medio (vamos, que no es como para llamar a casa y contarlo).

El medicamento más eficaz, con un gran efecto, son los inhibidores de la bomba de protones para la esofagitis por reflujo. Merece la pena también destacar la diferencia entre la efectividad de los medicamentos para modificar un parámetro (la cifra de glucosa o la hipertensión) y su efectividad en cuanto al resultado real en la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, la metformina reduce la cifra de glucosa pero no demuestra efecto en reducir la mortalidad. De igual manera, las estatinas reducen la cifra de colesterol pero no los accidentes cardiovasculares. Y la aspirina no parece tampoco tener grandes efectos para la prevención secundario de accidentes vasculares severos. En fin, que a este paso no sé en qué vamos a creer...

ANTITUSÍGENO PARA CALMAR LA AGITACIÓN EN LA E. DE ALZHEIMER

JAMA The Journal of the
American Medical Association

Home Current Issue All Issues Online First Collections CME Multimedia

September 22/29, 2015, Vol 314, No. 12 >

< Previous Article

Full content is available to subscribers
Subscribe/Learn More

Next Article >

Original Investigation | September 22/29, 2015

Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial

Jeffrey L. Cummings, MD, ScD¹; Constantine G. Lyketsos, MD, MHS²; Elaine R. Peskind, MD³; Anton P. Porsteinsson, MD⁴; Jacobo E. Mintzer, MD, MBA^{5,6}; Douglas W. Scharre, MD⁷; Jose E. De La Gandara, MD⁸; Marc Agronin, MD⁹; Charles S. Davis, PhD¹⁰; Uyen Nguyen, BS¹¹; Paul Shin, MS¹¹; Pierre N. Tariot, MD¹²; João Siffert, MD¹¹

[†1 Author Affiliations](#)

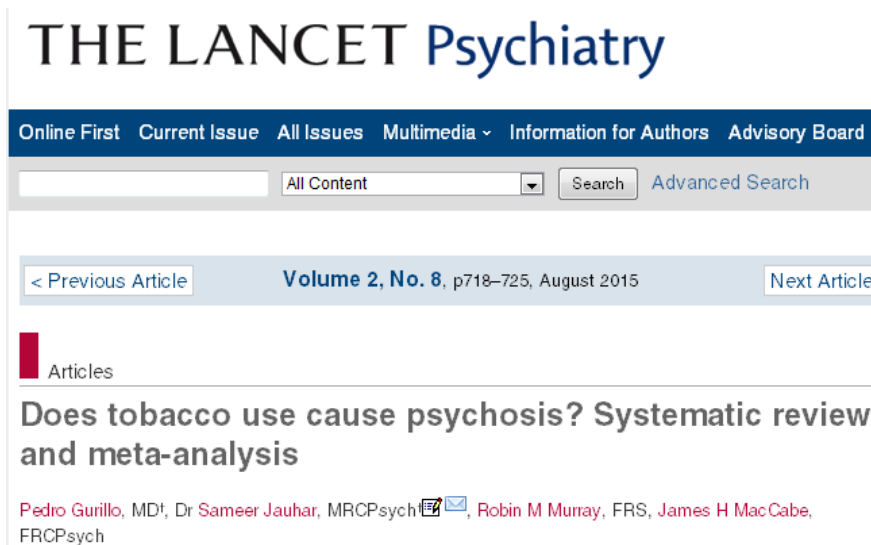
asociada a la enfermedad de Alzheimer. El fármaco en cuestión ya se encuentra comercializado en EEUU para el tratamiento de la afección pseudobulbar (labilidad, incontinencia emocional asociada a algunos trastornos neurológicos). El artículo, publicado en JAMA, expone los resultados de un ensayo clínico frente a placebo. Aunque parece que los pacientes que tomaron el fármaco mejoraron significativamente, también presentaron efectos secundarios de cierta relevancia, como caídas o infecciones urinarias.

Aquí le fusilamos la noticia a Neurología.com, que lo que viene a contar es que un fármaco que combina un antitusígeno (dextrometorfano) con un antiarrítmico cardíaco (quinidina) podría ser una opción y segura para tratar la agitación

¿CAUSA PSICOSIS EL TABACO?

La asociación entre fumar y esquizofrenia es fuerte y conocida aunque no se conocen las razones por las que las personas con psicosis fuman más. Las hipótesis propuestas hasta ahora se centran en la idea de la automedicación, es decir, fumar corregiría alguna alteración farmacológica como el excesivo bloqueo de los receptores dopaminérgicos inducido por los antipsicóticos. También se ha planteado que fumar contrarresta los síntomas negativos o los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, o simplemente que alivia el estrés o el aburrimiento.

Sin embargo, en los últimos años se ha empezado a estudiar la posibilidad de que el tabaco juegue un papel causal directo en el origen de los cuadros psicóticos. Lancet ha publicado este mismo año una revisión sistemática y metaanálisis que concluye que el consumo diario de tabaco se asocia a un riesgo aumentado de padecer psicosis y a una edad más temprana de aparición de la enfermedad. El efecto es modesto pero los autores concluyen que merece la pena que sea investigado. En otros estudios se ha visto que los jóvenes que empiezan a fumar antes de los 15 años tienen más riesgo de desarrollar una psicosis no afectiva. Estos hallazgos sugieren que la hipótesis de la automedicación no puede ser toda la historia y que no podemos asumir que el consumo de tabaco es secundario.



THE LANCET Psychiatry

Online First Current Issue All Issues Multimedia Information for Authors Advisory Board

All Content Search Advanced Search

< Previous Article **Volume 2, No. 8**, p718–725, August 2015 Next Article

Articles

Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis

Pedro Gurillo, MD¹, Dr Sameer Jauhar, MRCPsych^{1,2}, Robin M Murray, FRS, James H MacCabe, FRCPsych

Todavía más reciente es este estudio prospectivo de cohortes del American Journal of Psychiatry que concluye también que el tabaco predice de forma prospectiva el riesgo de esquizofrenia y que existe además una

relación dosis-respuesta. Se ha visto también que en gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia el riesgo es mayor en el hermano que fuma.

Hay que añadir a los hallazgos epidemiológicos que existen mecanismos plausibles por los que el tabaco podría ejercer este rol causal, mecanismos que relacionan la nicotina con el sistema dopaminérgico. Sabemos que hay una relación inversa entre consumo de nicotina y enfermedad de Parkinson y la nicotina podría aumentar la liberación de dopamina. Otro mecanismo sería la inducción de supersensibilidad de los receptores D2. Esto se ha corroborado en modelos animales en los que la exposición a nicotina aumenta los receptores D2. Finalmente, se han identificado genes relacionados con la dependencia a la nicotina y la

conducta de fumar (CHRNA3, CHRNA5 y CHRN4) en estudios de GWAS (de asociación de genoma completo) en esquizofrenia.

Estos estudios tienen limitaciones, y algunas muy importantes como que no se ha medido el consumo de otras sustancias que no son el tabaco (como el cannabis) por lo que hay una gran probabilidad de que exista un sesgo. Recomendamos este [editorial del Australian & New Zealand Journal of Psychiatry](#), también de este año, que revisa la cuestión. Pero una conclusión bastante segura de todo lo comentado es que el tabaco podría ser un factor de riesgo para psicosis hasta ahora ignorado y que merece la pena realizar estudios prospectivos para estudiar esta posibilidad.



BMJ 2015;351:h5654 doi: 10.1136/bmj.h5654 (Published 4 November 2015)

Page 1 of 3

HEAD TO HEAD



MAUDSLEY DEBATE

Should psychiatric hospitals completely ban smoking?

A "smoking culture" leads to disproportionate harm among people with serious mental health problems, argue **Deborah Arnott** and **Simon Wessely**. But **Michael Fitzpatrick** thinks it unethical to deprive patients of autonomy and impose treatment

Deborah Arnott chief executive, Action on Smoking and Health (ASH), London, UK, Simon Wessely president, Royal College of Psychiatrists, London, Michael Fitzpatrick former GP and writer, London

Y hablando de fumar y de pacientes psiquiátricos. El BMJ, en su sección de debate *Head to Head* plantea este: [¿Deberían los Hospitales Psiquiátricos prohibir completamente el consumo de tabaco?](#) Las argumentaciones a favor y en contra de Deborah Arnott, Simon Wessely y Michael Fitzpatrick.

ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN, ANTIDEPRESIVOS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES Y CEREBROVASCULARES

[Correll y colaboradores](#), en *World Psychiatry* (a partir de la pág. 56) comparan estos medicamentos con antidepresivos en una muestra de adultos no ancianos se documenta, por primera vez, un aumento significativo del riesgo de accidente cerebrovascular y arteriopatía coronaria en una muestra de adultos no ancianos que utilizan antipsicóticos de segunda generación, así como un riesgo significativo de efectos adversos metabólicos. Estos hallazgos plantean inquietudes en torno a la tolerabilidad de los antipsicóticos de segunda generación a más largo plazo, dado su empleo generalizado y crónico.

LITIO Y FUNCIÓN RENAL

El Nº de diciembre de [The Lancet Psychiatry](#) trae muchos artículos de interés, merece la pena darse una vuelta por el sumario. Hemos escogido éste, [un estudio que explora los posibles efectos del tratamiento a largo plazo con litio sobre la filtración glomerular en pacientes con trastornos afectivos](#). El análisis realizado por Clos y cols sugiere que el tratamiento estable de mantenimiento con litio no se correlaciona con cambios en el filtrado glomerular, resultados que se contradicen con la idea de que el tratamiento a largo plazo con litio se asocia con nefrotoxicidad incluso en ausencia de

episodios de intoxicaciones agudas, y que la duración del tratamiento y la dosis acumulada son los principales determinantes de la toxicidad renal.

Abundando en este tema, JAMA Psychiatry publica un artículo de Kessing y cols en el que se estudia la correlación entre el tratamiento con litio y anticonvulsivantes y el desarrollo de enfermedad renal, y al que también dedica un editorial. El estudio, un estudio poblacional de cohortes, abarca los registros de 1,5 millones de daneses, y concluye en este caso que el tratamiento de mantenimiento con litio si se asocia con un incremento en el riesgo de daño renal, aunque no con un mayor riesgo de daño grave, definido por la necesidad de diálisis o trasplante renal. También concluye que la asociación entre el uso de litio y el desarrollo de enfermedad crónica renal puede ser al menos en parte atribuida a sesgos.

ANTIPSIÓTICOS, ANTIDEPRESIVOS, ESTABILIZADORES DEL HUMOR Y RIESGO DE ENFERMEDADES FÍSICAS EN PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA, DEPRESIÓN Y TRASTORNO BIPOLAR

De nuevo Correll y colaboradores, en World Psychiatry (a partir de la pág. 119) analizan el efecto de estos medicamentos sobre la salud física. Concluyen que antipsicóticos y, en menor grado, los antidepresivos y los estabilizadores del humor, conllevan un incremento del riesgo de diversas enfermedades físicas, entre ellas, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, trastornos tiroideos, hiponatremia; enfermedades cardiovasculares, de las vías respiratorias, digestivas, hematológicas, musculoesqueléticas y renales, así como trastornos de movimiento y convulsiones. El riesgo es más elevado con dosis más altas, polifarmacia y tratamiento de individuos vulnerables (por ejemplo, mayores o jóvenes), entraña un mayor riesgo absoluto (ancianos) y relativo (jóvenes) para la mayor parte de estas enfermedades físicas.

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA CLOPZAPINA VS TRATAMIENTO ANTIPSIÓTICO ESTANDAR EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

No sé si a estas alturas hace falta disponer de más evidencia para respaldar el uso de la clozapina. Este artículo está publicado en la sección “ahead of print” del American Journal of Psychiatry, sección que recoge con antelación artículos aún no publicados en la edición impresa, pero ya revisados, editados y aprobados por sus autores. En este caso Stroup y cols realizan una revisión de los datos disponibles en Medicaid entre 2001 y 2009 y examinan los resultados del tratamiento en una cohorte de pacientes con esquizofrenia resistente tratados con clozapina, y en otra cohorte tratada con antipsicóticos estándar. Concluyen que para este grupo de pacientes el tratamiento clozapina es superior en varios resultados relevantes, y que debería garantizarse el acceso a dicho tratamiento con las garantías necesarias de control de efectos adversos.

METILFENIDATO PARA EL TDHA

El BMJ del 25 de noviembre publica una completa y rigurosa revisión y metaanálisis Cochrane acerca del uso de metilfenidato en el tratamiento de personas jóvenes con TDHA. La realidad

es que el metaanálisis no consigue llegar a conclusiones claras dada la escasa calidad de la evidencia disponible. De hecho, los datos de alta calidad proceden de 183 participantes en seis ensayos clínicos, de un total de más de 12.000 participantes en 185 ensayos. Así que los autores no consiguen llegar a ninguna conclusión firme acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con metilfenidato, situación que se agrava por la duración media de los ensayos que no llega a los dos meses, en un tratamiento en el que la evolución y tolerancia a largo plazo es crucial. El BMJ le dedica uno de sus editoriales, merece la pena leerlo.

EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS Y RIESGO DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y PSICOSIS

El último número del Journal of Clinical Psychiatry (noviembre 2015), publica un artículo en el que se explora la posible relación entre la toma de medicación antibiótica y el riesgo de desarrollar síntomas ansiosos, depresivos o psicóticos. Los autores utilizan una metodología caso-control utilizando una enorme base de datos de casos con depresión, ansiedad y psicosis y sus controles (en el caso de la depresión más de 200.000 casos de depresión frente a más de 800.000 controles). La relación entre la flora intestinal y la presencia de fatiga, síntomas neuróticos y depresivos está descrita desde hace más de un siglo, antes de que los propios antibióticos existieran. Y la sabiduría popular establece claramente que tomar antibióticos, sobre todo si son “fuertes”, te deja baldao. Parece que los estudios científicos corroboran este hecho a través de los cambios en la composición de la microbiota (disbiosis), que afectarían al SNC a través de rutas neuronales, metabólicas e inmunológicas que podrían finalmente afectar a la conducta y dar lugar a síntomas psiquiátricos.

El caso es que Lurie y cols encuentran que la exposición a antibióticos se correlaciona con el riesgo de presentar síntomas ansiosos o depresivos, pero no síntomas psicóticos. Y que cuantos más antibióticos tomas, mayor riesgo.

NALOXONA EN SPRAY NASAL

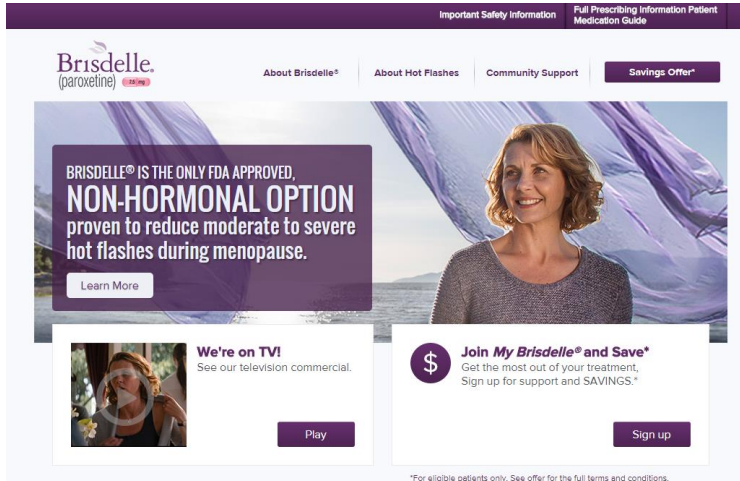
El pasado 18 de noviembre, la FDA autorizó el primer medicamento que contiene naloxona en forma de spray nasal, presentándolo como un producto capaz de salvar vidas en caso de sobredosis de opiáceos, y que cuenta con la ventaja de que no hace necesaria la presencia de un profesional sanitario o de una persona entrenada al no administrarse por vía parenteral.

El medicamento, comercializado con el nombre Narcan, no requiere una preparación especial del producto y libera una dosis consistente y calibrada si se usa siguiendo las instrucciones. Puede ser aplicada en adultos y en niños y no necesita de ninguna formación o conocimiento especial. Se aplica en un solo orificio nasal con el paciente tumbado sobre la espalda, y puede repetirse si fuera necesario. No obstante, se recomienda que todo paciente con una posible sobredosis de opiáceos sea evaluado por un médico una vez aplicado el producto.

El medicamento ha sido aprobado por un procedimiento administrativo acelerado, dado el interés que se le ha reconocido. En ensayos clínicos, la vía nasal ha obtenido concentraciones iguales o superiores a las que se consiguen con la aplicación de la dosis estándar de naloxona IM, y aproximadamente en el mismo tiempo.

PAROXETINA PARA LOS SOFOCOS

Kransdorf y colaboradoras han publicado recientemente en el *Cleveland Clinic Journal of Medicine* una actualización sobre la salud de la mujer en la que se tocan diversos aspectos. Entre ellos, el tratamiento de los sofocos postmenopáusicos, citándose específicamente el uso de paroxetina. El empleo de medicamentos no estrogénicos en esta indicación no es algo nuevo. Existen antecedentes de ensayos con productos como la venlafaxina o la gabapentina.



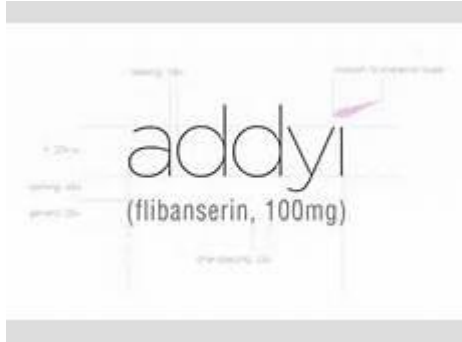
Este último medicamento ha sido utilizado con éxito en sofocos relacionados con el tratamiento antiestrogénico en mujeres con cáncer de mama. En los EEUU está autorizada desde hace dos años específicamente para esta indicación una formulación que contiene 7,5 mg de paroxetina, comercializada con el nombre de Brisdelle. La decisión de la FDA fue controvertida, ya que

el comité que tenía que enjuiciar el producto decidió por una diferencia de 10 votos frente a 4 que no debía ser comercializado al encontrar que no era lo suficientemente efectivo contra los sofocos. En su momento este dato fue recogido por Ángeles López en El Mundo. Hace algo más de un año, en el *New England Journal of Medicine*, Orleans y colaboradores ofrecían argumentos para justificar la controvertida decisión de la agencia, apuntando que la paroxetina a dosis de 7,5 podía ser de ayuda para algunas mujeres y que sus efectos secundarios (en especial el riesgo de aparición de ideación autolítica) eran bien conocidos y por lo tanto podía utilizarse con la prudencia informada que supone tenerlos identificados. Lo mismo se decía de las interacciones, que un subgrupo de mujeres, las que presentan sofocos por ser tratadas con tamoxifeno para el cáncer de mama, podrían ser catastróficas, dado que la paroxetina inhibe la conversión de este último en su metabolito activo. El artículo de Kransdorf y colaboradoras, por cierto, recuerda estas cuestiones.

LA PASTILLA PARA LA LIBIDO FEMENINA NO SE VENDE MUY BIEN

Cuando se comercializó Viagra, allá por 1998, obtuvo más de medio millón de prescripciones sólo en su primer mes de vida. Addyi, la medicación destinada a potenciar la libido femenina, ha tenido un recibimiento un tanto más modesto, con apenas 227 prescripciones en sus primeras semanas de vida. Comercializada por Valeant Pharmaceuticals, Addyi creó mucha controversia incluso antes de su comercialización en el mercado americano, allá por mediados de octubre pasado. Por un lado no parecía poder presentar credenciales de eficacia impresionantes (10% superior a placebo), sino que además prevenía de potenciales efectos secundarios de entidad, especialmente hipotensión y síncope, especialmente si se toma con alcohol. Addyi fue dos veces rechazado por la FDA, y solo la aprobó finalmente asociando su prescripción a un sistema de certificación de cada prescriptor para asegurar un buen manejo

de los efectos secundarios y de la información a los pacientes. La verdad es que a primera vista ya hay varios factores que podrían predecir que esto no iba a ser un enorme éxito. Por un lado, esto no funciona, ni mucho menos como la Viagra. Aquí te pilló y aquí te mato. Por otro, eso



de no poder tomarte una copilla, algo de vino o lo que sea hace que las relaciones sexuales se parezcan a eso de tomar antibióticos más que a un buen rato. Y desde luego tampoco ayudará que haya que tomarla todo los días a 26 dólares la pastilla, lo que hace muy difícil amortizar la inversión, incluso aunque te sea efectiva. Al final igual el remedio es peor que la enfermedad, y es que como decía un buen amigo, hacer ciertas cosas sin ganas es peor que arar...

LA EDAD RELATIVA O EL EFECTO GUARÍN

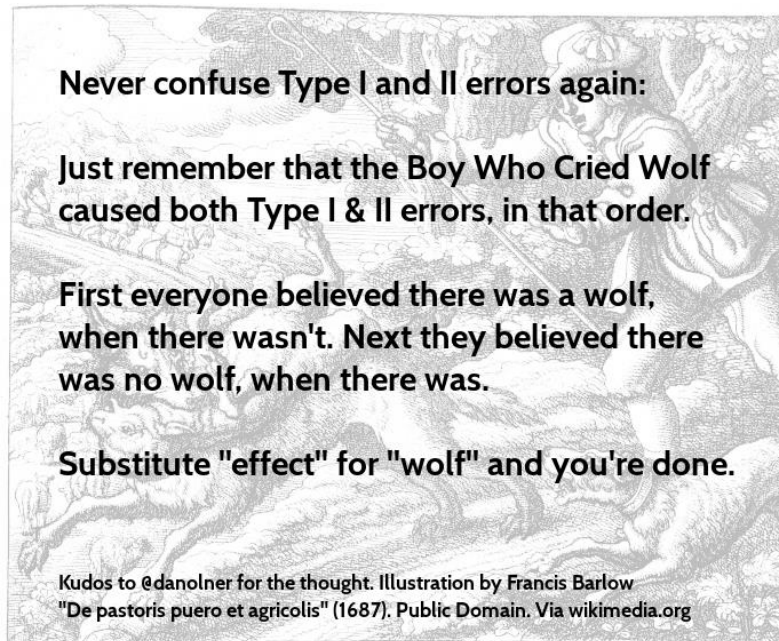
Primum non nocere es un excelente blog creado por Rafa Bravo y dedicado a cuestiones relacionadas con la medicina en general y la atención primaria en particular. Como el propio Rafa dice: *este blog no es más que un divertimento y una afición, es una forma como otra cualquiera de perder el tiempo y desfogarse, pero sobre todo sirve para escribir y comentar lo que me apetece sobre dos grandes pasiones profesionales: las nuevas tecnologías de la información y la medicina.* Y nos hacemos eco de un interesante post dedicado al llamado efecto guarín. Por cierto, el término hace referencia al último de los lechones de una camada

La edad relativa hace referencia a la diferencia de edad cronológica entre los sujetos seleccionados entre los de un mismo rango etario. Cuando esta diferencia tiene consecuencias sobre una determinada característica o variable, se le conoce como efecto de la edad relativa (*relative age effect*). Un ejemplo de cómo este efecto puede afectar a la interpretación de los resultados de los estudios puede encontrarse en este artículo publicado en Medicina Clínica: Edad relativa de los niños en clase y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/ hiperactividad, en el que se muestra que los niños con menor edad relativa que sus compañeros de clase tienen una mayor probabilidad de ser tratados con metilfenidato y/o atomoxetina: los niños que nacieron en diciembre tuvieron casi 3 veces más probabilidades de estar en tratamiento para el TDAH que los nacidos en enero. Entre otros factores, parece que los profesores interpretan los comportamientos de estos niños más inmaduros como típicos de TDAH. Los autores del artículo que reseñamos apuntan que los clínicos deberían ser muy prudentes con el etiquetado y tratamiento de los niños de 6-9 años que han nacido en los últimos meses del calendario para evitar el sobrediagnóstico de TDAH y la utilización excesiva de fármacos con potenciales efectos adversos importantes.



NO CONFUNDAS MAS LOS ERRORES TIPO I Y TIPO II...

Cuando un test estadístico te convence de un efecto que es falso en realidad, o cuando te lleva a despreciar un efecto verdadero:



<http://mindhacks.com/2015/11/16/no-more-type-iii-error-confusion/>

PFIZER DESPIDE A 30 DIRECTIVOS (EN ESPAÑA)

La noticia, aparecida en los medios de comunicación a mediados del mes de noviembre, explicaba además que los despidos se debían a “incumplimientos del código ético”, y más concretamente por “pagos irregulares a médicos”. Parece que la denuncia partió de un empleado de la compañía y que hace referencia transferencias económicas a profesionales médicos y sociedades médicas, una práctica que aunque sea legal práctica legal, parece que está en el límite de las normas del código ético de la multinacional. Tal y como recoge la noticia: “tras recibir la denuncia de este extrabajador, la dirección de Pfizer en EEUU decidió enviar un equipo de auditores a la sede española, hace aproximadamente un año. Lo primero que hicieron los auditores fue incautarse de los ordenadores de varios de los empleados que aparecían en la denuncia y revisar todos sus correos electrónicos. Los trabajadores no volvieron a tener noticias del equipo de EEUU hasta que el pasado jueves volvieron a la sede española para anunciar los 30 despidos, precintar los despachos de los afectados y retirarles sus móviles, aseguran.” Al parecer esta práctica no es ilegal en España, ni contraviene el código ético de Farmaindustria (algo quizás un tanto sorprendente), pero en EEUU parece que sí.

TOXINA BOTULÍNICA A PARA LA DEPRESIÓN

Web audio at CurrentPsychiatry.com
Dr. Magid: improved mood doesn't correlate
with improvement in wrinkle scores



**Botulinum toxin for depression?
An idea that's raising some eyebrows**

Botulinum toxin injected into forehead muscles has been shown to relieve depressive symptoms

Psychiatry is experiencing a major paradigm shift. No longer is depression a disease of serotonergic and noradrenergic dysfunction. Today, we are exploring inflammation, methylation, epigenetics, and neuroplasticity as major players; we are using innovative treatment interventions such as ketamine, mianserin, pulsed, anti-inflammatory, and even botulinum toxin.

In 2006, dermatologist Eric Finzi, MD, PhD, reported a case series of 10 depressed patients who were given a single course of botulinum toxin A (BTA, onabotulinumtoxinA) injections in the forehead.¹ After 2 months, 9 out of the 10 patients were no longer depressed. The 10th patient, who reported improvements in symptoms but not remission, was the only patient with bipolar depression.

As a psychiatrist (M.A.) and a dermatologist (D.R.), we conducted a randomized controlled trial² to challenge the difficult-to-swallow notion that a cosmetic intervention could help severely depressed patients. After reporting our positive findings and hearing numerous encouraging patient testimonials, we present a favorable review on the treatment of depression using BTA. We also present the top 10 questions we are asked as clinicians about this novel treatment.

continued on page 43



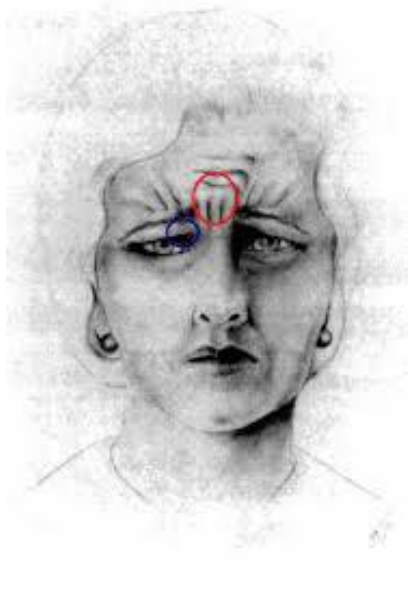
Dr. Magid

Michelle Magid, MD
Clinical Assistant Professor
Texas A&M Health Science Center
Sheila B. Cook, MD
Clinical Assistant Professor
University of Texas
Galveston, Texas
Adjunct Faculty
Department of Psychiatry
University of Texas Dell Medical School at Seton Family of Hospitals
Austin, Texas

Jason Reichenberg, MD
Associate Professor
Department of Dermatology
University of Texas Dell Medical School at Seton Family of Hospitals
Austin, Texas

Current Psychiatry
Vol. 14, No. 11 | 43

producto con interés sanitario en sentido amplio. Lo del sentido amplio se refiere a que desde luego no puede compararse la aplicación práctica de la TBA, cuyo uso más conocido es la manipulación cosmética de las arrugas faciales, con la de otros venenos, como por ejemplo, la del

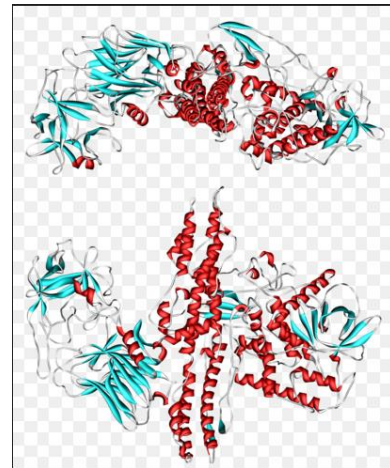


Signo de Veraguth

La consideración esencial de la TBA como un cosmético sofisticado puede cambiar radicalmente gracias a una serie de experiencias que se han venido desarrollando en los

El número de noviembre de la revista Current Psychiatry presenta en sociedad la aplicación de toxina botulínica A (en adelante TBA) para el tratamiento de la depresión. Los autores del artículo, la psiquiatra Magid y el dermatólogo Reichenberg, son expertos en la materia, ya que a ellos se debe parte de la bibliografía sobre la efectividad del producto en la depresión.

La TBA es probablemente el ejemplo más apasionante en el que un peligroso, potente y devastador veneno puede ser domesticado y reconvertido en un



Toxina Botulínica A 1

reptilase, un extracto de víboras del género bothrops con una potente acción procoagulante que en situaciones concretas puede salvar vidas. Se puede contraargumentar que la TBA tiene usos más nobles que alisar la musculatura facial, como el tratamiento de cuadros distónicos, como el síndrome de Meige, o de distonías primarias o tardías, secundarias a neurolépticos, o que se ha empleado con éxito en las migrañas, pero con todo, en el imaginario popular la TBA está claramente asociada a lo cosmético y cuando se cita vienen a la cabeza tanto una popular marca que ya ha entrado a tope en nuestra cultura como sus usuarias (más que usuarios, parece), muchas famosillas, pero otras gente normal que lleva mal eso de que con la edad las fibras elásticas se estropeen y la gestualidad facial vaya arando surcos en la piel.

últimos años en el tratamiento de la depresión y que merece la pena comentar. Habría que arrancar con una mención a dos gigantes de la Biología y la Psicología (Darwin y James, respectivamente), que en épocas similares y contrariamente a lo que parece que dicta el sentido común, aseveraron que estamos alegres (o tristes) porque nos reímos (o porque lloramos) y no exactamente al revés, como es la creencia generalizada. Es decir, que la expresión emocional determina la vivencia emocional.

Y habría que seguir con una referencia a un neurólogo suizo, Veraguth (1870-1944), al que debemos uno de los pocos supuestos signos objetivos de la Psiquiatría. En una especialidad en cuya semiología predomina el síntoma, lo subjetivo, lo transmisible a través de la palabra, Veraguth describió un pliegue de la glabella, una corrugación frontal supuestamente específica de la depresión. El aspecto triste de la cara se asocia con facilidad a la depresión, a la tristeza, incluso a rasgos caracteriales sólidamente asentados, a ese Typus Melancholicus que describiera Tellenbach (1914-1994), que se suponen predisponentes a la depresión clínica.

Los modernos trovadores y poetas, esto es, los novelistas gráficos, lo saben muy bien, como lo demuestra la forma en que carácter y cara triste y corrugada a nivel glabellar se asocian en las series de Don Óptimo y Don Pésimo, debida al gran historietista catalán Escobar (1908-1994) o de los que en nuestro ambiente fueron conocidos como Leoncio León y Tristán, de la factoría de Hanna (1910-2001) y Barbera (1911-2006), que tan magistralmente asocian en el caso del león a lo que podríamos llamar typus hypomaniacus, optimista desaforado, henchido de autoestima, o simplemente bilbaíno, con su exacto contrapunto en la hiena con un carácter en espejo (al



Don Josep (Escobar) visto por sí mismo



Don Óptimo y, sobre todo, Don Pésimo

que tentado estoy de llamar, de paso, vitoriano). Lo que nuestros modernos escrutadores del alma humana a través de la historieta no aclaraban era si Don Pésimo o Tristán corrugaban la glabella era porque estaban tristes o si su corrugación glabellar les hacía ser tristes y cenizos. Pero ya decimos que para don Darwin y James, lo físico, lo muscular, determina lo psíquico. Es más: hay que recordar que Darwin denominó "signo omega" a las arrugas frontales producidas por

esas peculiares corrugaciones, y que los clínicos de la época, apreciando su presencia en la depresión, las llamaron "Omega Melancholium".

Comentaremos tres estudios que han explorado la utilidad de la TBA en el tratamiento de la depresión mayor. Las experiencias realizadas hasta la fecha no son, seguramente, como para sacar a la banda, ya que son de corta duración y con muestras reducidas (de 30 a 85 pacientes), pero suponen una innovación terapéutica de primer orden, al tiempo que hacen plantearse algunas cuestiones que desde luego tienen una notoria trascendencia. Y ciertamente han animado a Magid y Reichenberg a dar publicidad al procedimiento en una revista –Current Psychiatry– más dedicada a la divulgación que a la investigación.



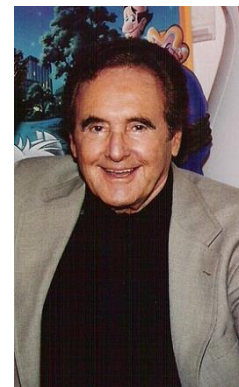
Leoncio León y Tristán Nótese el marcado signo de Veraguth de Tristán

En 2006, Finzi y Wasserman, después de observar como buenos clínicos que los tratamientos cosméticos con TBA se acompañaban de una mejoría anímica, realizaron un estudio abierto en que la descorrugación alivió los síntomas de pacientes depresivos. Unos años después, Wollmaer y colaboradores diseñaron un estudio doble ciego frente a placebo que les permitió ver una mejoría significativa en los pacientes botulinizados a lo largo de 16 semanas de seguimiento, con la peculiaridad



William Hanna

de que a las seis semanas de la inyección la mejoría (medida con la Hamilton de 17 ítems) en los pacientes que recibieron el producto activo era ya del 47%, frente al 9% de los que recibieron placebo. Un detalle curioso es que para mantener el “ciego” del investigador que pasaba las escalas los pacientes acudían se la consulta tocados con un gorro quirúrgico que les cubría hasta la glabella, con lo que era imposible saber si habían recibido toxina o placebo. Los autores concluían que su experiencia apoyaba la idea de que la



Joseph Barbera

musculatura facial no solo expresa, sino que regula, los estados anímicos.

En un segundo estudio, Magid y colaboradores, entre los que figura Reichenberg, emplearon un diseño doble ciego e inyectaron a pacientes depresivos en cinco puntos de la región glabellar hasta 29 unidades en mujeres y 39 en varones (por su mayor masa muscular), cruzando después. Lo más llamativo de su experiencia, en la que la TBA derrotó por goleada al placebo en tres escalas diferentes, es que la mejoría anímica se mantuvo tiempo después de que el efecto cosmético hubiera desaparecido por completo. Los mismos autores revisaron después sus datos analizando por ítems las escalas, y comprobaron que los pacientes que puntuaban más alto en agitación antes de la experiencia mejoraban más, lo cual, por cierto, es

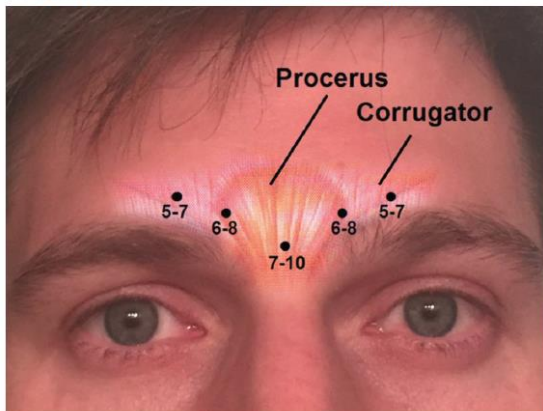
consistente con un trabajo previo en el que los pacientes con depresión y agitación tenían una mayor actividad muscular en la región glabellar y un signo omega más marcado.

Por último, Finzi y colaboradores, que dieron una unidad más a los caballeros que en la experiencia previamente descrita, también obtuvieron mejorías duraderas con el producto, que venció con menos contundencia pero con absoluta claridad al placebo. Magid y Reichenberg nos cuentan, además, que la mejoría con TBA, que tiene también una latencia (en este caso de dos semanas, pero latencia, al fin y al cabo), dura hasta seis meses, a partir de los cuales el paciente empieza a tener síntomas incipientes de depresión que señalarían el momento de poner una dosis de recuerdo. Debe hacerse notar que la TBA consigue un efecto más duradero en el tratamiento de la depresión que en el alisado de arrugas faciales, por lo que en el cálculo de estos autores, a pesar del coste del producto y de la parafernalia requerida para aplicarlo, puede terminar siendo una alternativa coste-efectiva a los antidepresivos en los términos del coste y financiación de estos productos en EEUU.

¿Cómo pueden explicarse estos hallazgos? ¿Cómo puede ser que aplicar un producto de acción periférica y muscular dé como resultado una mejora en la psique, que queda más arriba en la escala de la relevancia que damos los humanos, generalmente, a nuestras dimensiones y funciones? Hay tres posibilidades. La primera es que uno, gracias a la toxina, tiene mejor aspecto cuando se mira en el espejo, lo que conllevaría una mejoría del ánimo. Pero en el estudio de Magid y colaboradores no se

admitió a pacientes preocupados por el aspecto corrugado de su frente, lo que hace pensar que tampoco experimentarían un gran alivio al verse descorrugados en el espejo y, por lo tanto parece excluir razonablemente que la mejoría se debió a un criterio puramente estético. Una segunda opción es que la cara más relajada por efecto de la toxina tendría un efecto sobre otras personas, que pasarían a hablar más con el depresivo, lo que se traduciría en un incremento de la interacción social que, a su vez, mejoraría el ánimo de los pacientes. Digamos que con su mejor cara fomentarían la heteroestima del entorno hacia su persona lo que, a su vez, incrementaría su autoestima. Esta hipótesis es muy complicada de testar, salvo por procedimientos (por ejemplo, aislamiento del paciente) que seguramente no recibirían el apoyo de un comité de ética de la investigación con un mínimo de fundamento y decencia.

Target injection sites for botulinum toxin A for depression



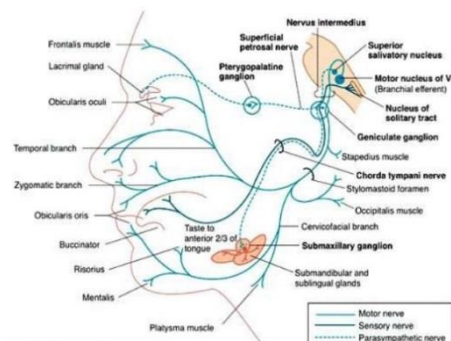
Five injections are given into the glabellar region, which comprises the procerus muscle that is sandwiched between 2 corrugator muscles. In most studies, women received 29 units: 7 into the procerus; 6 bilaterally into the overlap of the procerus and corrugator muscles; and 5 bilaterally into the middle of the corrugator muscles. Men received 39 units, 2 units more in each site because of higher muscle mass. (Note: In 1 study, men received 10 units into the procerus, making 40 units total.)



Dos variantes de corrugación glabellar: Ira y tristeza. El cambio lo marca la orientación de las cejas

La tercera hipótesis es más interesante, atractiva y sugerente, y por eso le dedicamos un párrafo para ella sola. La idea es que descorrugar la frente altera el *feedback* con el cerebro. Se ha comprobado que las personas que reciben TBA en los músculos que fruncen el ceño muestran una reducción en la actividad de la amígdala izquierda en la RNMf cuando simulan expresiones de enfado. Podría argumentarse que la parálisis de los músculos frontales reduce la información sensorial transmitida por el trigémino hacia el tronco cerebral, lo que a su vez repercute en la información que desde esta estación llega a la amígdala. Esto es consistente con hallazgos previos de la asociación de la hiperactividad de la amígdala izquierda con

ansiedad, depresión, TEPT y una intensificación del miedo como respuesta, o con una experiencia con 20 pacientes deprimidos que encontró una hiperactividad de la amígdala izquierda cuando se mostraba los pacientes fotografías de caras emocionales, especialmente con expresión de miedo. Esta hiperactividad desaparecía con el tratamiento con antidepressivos.



El complejo nervio facial, para refrescar la memoria

(Magid y Reichenberg, por cierto, explican en el artículo que comentamos que aprender la técnica y hacerse con instrumental y mano puede tener su intrínquis). Y no solo implican que en la parte teórica de la residencia de Psiquiatría habrá que repasar la musculatura facial o los pares craneales (al menos, lo que se refiere al trigémino o al facial, V y VII par, respectivamente). Lo que hacen, más allá del dato casi anecdótico de la utilidad de la BTA en la depresión, es señalar que nuestra visión de la Psiquiatría puede ser errónea y que el cerebro más que órgano central en muchos cuadros psiquiátricos, puede verse afectado por procesos que en realidad son sistémicos, pero no necesariamente patológicos en el sentido que habitualmente adjudicamos a este término. Sabemos que el hipotiroidismo (enfermedad) da lugar a

Las experiencias que comentamos no solo introducen la idea de que los psiquiatras tal vez tengan que añadir las inyecciones de TBA en la glabella a sus exiguas prácticas instrumentales

depresión, pero va a haber que hacer sitio mental a la idea de que la expresión de la cara (no enfermedad) puede provocar depresión.

En realidad, esta posibilidad no debería llamarnos tanto la atención si tenemos en cuenta el creciente reconocimiento de la importancia de fenómenos inflamatorios (generalizados, sistémicos, en todo el cuerpo, no solo en lo que queda detrás del hueso glabellar) en la esquizofrenia o la depresión. O si caemos tenemos presentes los que clásicamente se han llamado cuadros psiquiátricos llamados “exógenos” u “orgánicos” hasta que el DSM-IV borró esa distinción: todo el cortejo de manifestaciones psiquiátricas de, por ejemplo, las enfermedades endocrinológicas. La enfermedad es holística, y nuestra tendencia a parcelar sus manifestaciones por aparatos y por especialidades médicas es una convención que tal vez la TBA nos anime a revisar.

©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.eus