

INDICE

- EL MITO DEL EFECTO HAWTHORNE
- EL ESCÁNDALO TURING PHARMACEUTICALS
- MIND THE BRAIN
- LOS ANTIDEPRESIVOS SON MENOS EFICACES DE LO QUE PENSÁBAMOS PARA TRATAR LA DEPRESIÓN...Y LA PSICOTERAPIA TAMBIEN
- ¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA DE UN ANTIDEPRESIVO?
- ARIPIPRAZOL LAUROXIL (ARTISTADA)
- LA PSICOTERAPIA ASISTIDA CON MDMA PODRÍA SER LEGAL EN CINCO AÑOS
- BOLETÍN FARMACOVIGILANCIA
- EL SENADO APRUEBA ELIMINAR LA DISCRIMINACIÓN POSITIVA DE LOS FÁRMACOS GENÉRICOS EN CASO DE IGUALDAD DE PRECIO
- IN MEMORIAN: NEMACTIL D.E.P
- LAS VIRTUDES DEL LITIO

**EL MITO DEL EFECTO HAWTHORNE**

El efecto Hawthorne se define como las modificaciones de conducta que se producen en los sujetos que participan en un experimento (incluyendo un ensayo clínico) como consecuencia meramente del hecho de que están siendo estudiados y no como resultado de ninguna de las manipulaciones y procedimientos del propio experimento.

El origen de este famoso efecto son unos experimentos que se realizaron entre los años 1924 y 1932 en la fábrica Hawthorne Works a las afueras de Chicago. El experimento inicial pretendía medir si se podía incrementar la productividad de los trabajadores aumentando la iluminación pero los resultados fueron que la productividad aumentaba tanto si se aumentaba la



iluminación como si se disminuía; la interpretación que dieron a este hecho los investigadores es que la mejora en la productividad se había debido a que los sujetos eran conscientes de que estaban siendo estudiados.

Otro de los experimentos consistió en un grupo de 6 mujeres que en una sala independiente ensamblaban relés telefónicos. En los años en que este grupo estuvo trabajando también se observó un

aumento de la productividad a pesar de distintos cambios en las condiciones laborales y la conclusión fue la misma: que el rendimiento aumentaba al conocer que estaban siendo evaluados individualmente.

Estos experimentos han sido revisados por múltiples investigadores que concluyen que están mal diseñados y que existen una gran cantidad de variables que no se controlan; es decir, la conclusión que se desprende de ellos es que en la fábrica Hawthorne Works no ocurrió ningún efecto Hawthorne. Hay muchas explicaciones alternativas para el aumento de productividad que no se deben al mero hecho de ser estudiado u observado. Algunas de estas explicaciones alternativas son las siguientes:

- El grupo de los relés, por ejemplo, se libraba de una supervisión mucho más estricta ya que el investigador era el supervisor en vez del jefe habitual, que era más duro, y, por tanto, era preferible trabajar en este grupo reducido.
- Se les dio poder a los trabajadores porque se discutían con ellos los cambios y tenían voz y voto. Por ejemplo, en el tema de cuántos descansos hacer y por cuánto tiempo. Se les dedicaba atención y se les valoraba.
- Se les ofreció más descansos o incluso una reducción de 30 minutos de jornada.
- En la sala de los relés se instauró una paga por resultados.
- Dos de las mujeres de la sala de relés fueron cambiadas durante el experimento por hablar demasiado y las nuevas eran verdaderamente trabajadoras muy productivas.
- Eran los tiempos de la gran depresión y la gente tenía miedo a perder su trabajo así que si te estaban evaluando con lupa más valía que lo hicieras bien...

Por tanto, si atendemos a los experimentos originales de la fábrica Hawthorne vemos que la explicación que se ha ofrecido de que todo se debe a ser estudiado tiene muchos problemas. A pesar de ello, estos experimentos dieron origen a la disciplina llamada Psicología Industrial y han tenido una influencia enorme en Psicología y en Economía. Así que sería muy interesante conocer por qué fueron tan bien recibidos en su época y aceptados de esa manera cuando la evidencia para hacerlo era tan endeble. Esto es algo que no ha sido estudiado.

Bien, pero dejando a un lado los experimentos originales de la fábrica Hawthorne Works ¿existe un efecto que provoca cambios en los sujetos de un experimento que se deban sólo a la atención y los cuidados que se les da al grupo estudiado? Este efecto se ha esgrimido especialmente en el campo médico tanto para explicar los resultados de investigación observados en los grupos control de un estudio, como en la práctica clínica. Se suele identificar con el efecto placebo pero aquí tendríamos que hacer una distinción. El efecto placebo sería resultado de la liberación en el cerebro de opioides o dopamina o el mecanismo biológico que sea. Sin embargo, el efecto Hawthorne es una especie de “placebo social”, se trataría más de un deseo de agradar al experimentador y de ofrecerle los resultados que busca.

Intuitivamente, parece que es evidente que este efecto existe, o puede existir, pero la verdad es que es algo que no está prácticamente estudiado. De entrada, hay que decir que los sujetos de un experimento pueden tener muchos intereses que no son sólo agrandar al médico o investigador (a algunos se les paga por su participación, por ejemplo) y en los estudios no se suele preguntar por ellos. Precisamente existe una revisión de estudios sobre el efecto Hawthorne relativamente reciente en la que todos los estudios menos uno corresponden al ámbito sanitario, y los resultados son muy pobres. La mayoría de estudios arrojan un efecto pequeño pero tienen muchos sesgos. Los autores concluyen que no existe un efecto Hawthorne único y que tal vez se le debería cambiar el nombre a algo parecido a “efecto participación en un estudio” y a partir de ahí empezar a investigar el asunto porque no sabemos prácticamente nada del tema. Es especialmente necesario estudiar este efecto en el campo de la salud por su capacidad para confundir los resultados de cualquier intervención.

En resumen, si hay algo que podemos sacar en claro de este dudoso efecto son, tal vez, dos cosas: 1) el tremendo poder de una buena historia y la incapacidad de la realidad para cambiarla y 2) que en el mundo de la ciencia es prácticamente imposible estar seguro de nada.

EL ESCÁNDALO TURING PHARMACEUTICALS

Un tema que ha saltado a los medios de comunicación ([incluido el New York Times](#)) y que desvela un curioso fenómeno que analiza también [el BMJ en un comentario en su número del 5 de octubre](#). De lo que se trata es de cómo convertir en viejo fármaco, genérico y casi gratis



en un fármaco de precio prohibitivo y capaz de disparar las acciones de la compañía farmacéutica que haya tenido la visión de la jugada. Este caso es un ejemplo perfecto; se trata de la Pirimetamina (Daraprim), un fármaco con más de 60 años de edad a sus espaldas y utilizado para el tratamiento de infecciones por protozoos (como nuestro viejo amigo el Toxoplasma). El Daraprim fue desarrollado y fabricado por GSK, pero el derecho a su venta y distribución fue dando vueltas

por diversas compañías de pequeño tamaño hasta aterrizar en Turing en agosto pasado. Y lo primero que Turing hizo fue subir el precio del fármaco de 13,5 a 750 \$ por comprimido. Teniendo en cuenta que hay que tomar la medicación durante seis semanas a dosis completa y después seguir un tratamiento de mantenimiento a dosis menor, esto resulta un auténtico chollo, aunque de dudosa moralidad. ¿Y por qué otras compañías no se apuntan al negocio y la competencia reduce los precios? Bueno, pues parece que el sistema mantiene un acceso restringido al fármaco y que no hay

manera de comprar cantidades grandes que permitieran sintetizar una copia; vaya, no puedes por lo visto comprar Daraprim en una farmacia, te la dan directamente del fabricante.

Un ejemplo similar, que quizás no tuvo la repercusión mediática del Daraprim, fue en 2013 con el albendazol, un antiparasitario de amplio espectro emparentado con el mebendazol, y ya fuera de patente hace muchos años. Un pequeño laboratorio, Amedra, compró a GSK los derechos de distribución a la vez que el fabricante de su alternativa, el mebendazol, suspendía su fabricación. Una tormenta perfecta, sólo en el mercado, con una creciente demanda derivada fundamentalmente de inmigrantes, Amedra incrementó el precio del albendazol desde los 6 a los 120\$ por dosis diaria.

¿Puede pasar algo así en España? ¿Podría pasar algo similar con algún fármaco psiquiátrico?

MIND THE BRAIN



[James \(Jim\) Coyne](#) es un psicólogo clínico y profesor de la Universidad de Groningen; junto con Shaili Jail (psiquiatra en Palo Alto), Adrian Preda (profesor de psiquiatría en la Universidad de California, Mark Lewis, Fabiana Kubke y Ruchir Shah (los tres neurocientíficos), mantiene uno de los mejores blogs que existen sobre investigación en neurociencia y salud mental en general, [Mind the Brain](#). Albergado bajo el paraguas de Plos.org, es desde luego alguien al que merece la pena seguir.

En nuestro boletín de setiembre hacíamos mención a un [estudio sueco publicado en Plos Medicine](#) en el que se investiga la posible relación entre el consumo de ISRS y conductas violentas. Coyne hace en su blog un [magnífico análisis de dicho estudio](#). Con el título: *What we can learn from a PLOS Medicine study of antidepressants and violent crime?*, Coyne, además de decir que por su escala es un estudio impresionante, señala también que ha sido saludado por opiniones vehementes por parte de gente que ni siquiera se lo ha leído. Pero que incluso muchos de los que han intentado leer el artículo pueden haberse perdido algunos de los matices y ambigüedades que se desprenden de sus resultados. Creo que merece la pena leer su análisis, especialmente en lo que respecta a un tema tan sensible, de impacto público y tan dado a las simplificaciones. En sus propias palabras, “cada vez que aparece una

noticia en los medios acerca de un tiroteo masivo, una multitud de comentaristas inmediatamente anuncia que el responsable es un enfermo mental y que además estaba tomando medicación psiquiátrica. La



enfermedad mental y los fármacos son el problema, no las armas, nos dicen. Entre los diferentes opinadores del tema se encuentran opositores al control de armas, científicos y psiquiatras buscando dinero como “expertos”. Se les paga generosamente para reducir la responsabilidad del perpetrador o por los posibles beneficios derivados de demandas contra la industria farmacéutica. En el otro lado, igualmente sesgado, otros sosteniendo opiniones contrarias, algunos recibiendo dinero de la industria”

Lo que no suele decirse generalmente es que la mayoría de los protagonistas de tiroteos aparentemente indiscriminados no son enfermos mentales ni están tomando medicación alguna; sin embargo, las recurrentes historias recogidas por los medios han creado una fuerte impresión entre el público en general, e incluso entre los profesionales de que existe una importante evidencia científica que asocia el uso de antidepresivos y conducta violenta.

LOS ANTIDEPRESIVOS SON MENOS EFICACES DE LO QUE PENSÁBAMOS PARA TRATAR LA DEPRESIÓN...Y LA PSICOTERAPIA TAMBIÉN

Los primeros ensayos clínicos con antidepresivos (antes de la era ISRS) incluían pacientes gravemente deprimidos y a menudo hospitalizados. En ese contexto los resultados mostraban robustas diferencias con el placebo, resultados que después, ya en las últimas dos décadas, no han podido ser de nuevo reproducidos. Esta reducción de diferencias con el placebo ha sido atribuida a diversos factores, incluyendo los cambios en la metodología de los ensayos clínicos y la aparición de la mano del DSM del Trastorno Depresivo Mayor, cajón de sastre que llevó a la inclusión en los ensayos de pacientes con clínica leve y moderada, más proclives a una respuesta placebo. Por otro lado los organismos reguladores del desarrollo de medicamentos (como la FDA o la EMA) han jugado un papel significativo en determinar la manera en que los ensayos clínicos se diseñan y se llevan a cabo. Su preocupación por resultados falsos positivos ha llevado a diseños de ensayo pobres, difíciles de llevar a cabo y complicados de analizar. En todo caso, en la actualidad, los ensayos clínicos con antidepresivos tiene un tamaño de efecto de 0.30, un resultado que aunque similar al de otros tratamientos de enfermedades crónicas como la HTA, la diabetes o el asma, no es precisamente impresionante. Puedes leer el artículo entero en el [World Psychiatry de Octubre: Antidepressants versus placebo in major depression: an overview](#)

Y como en todas partes cuecen habas, en este Nº de Plos One (30 de setiembre) se publica una revisión sistemática y meta análisis de los ensayos clínicos financiados por los Institutos Nacionales de Salud en EEUU en el que se analizan los posibles sesgos que contribuyen a inflar la eficacia aparente de los tratamientos psicológicos de la Depresión Mayor: [Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials](#). Lo que viene a decir el metaanálisis es que sí, que la eficacia de las intervenciones psicológicas para la depresión ha sido sobreestimada en la literatura, de igual manera que lo ha sido la eficacia de la farmacoterapia. Ambas son eficaces, pero no tanto como la literatura disponible parece sugerir.

¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA DE UN ANTIDEPRESIVO?

[Eso se pregunta un artículo publicado en Psychiatric Times.](#) En el tratamiento de la depresión, especialmente en el contexto de atención primaria, a menudo se plantea el problema de si se está usando el fármaco a una dosis suficientemente alta. Pero ¿cuál es exactamente una dosis suficientemente alta? El artículo cuestiona una clara relación dosis-efecto, al menos en los fármacos “modernos”, léase ISRS o ISRNS, en los que en realidad el incremento en la dosis no aporta beneficios clínicos y si efectos secundarios relevantes.

ARIPIPAZOL LAUROXIL (ARTISTADA)

El pasado 5 de octubre la FDA estadounidense aprobó un Nuevo depot de aripiprazol, el Artistada (aripiprazol lauroxil) para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos. Desarrollado y comercializado por laboratorios Alkermes, puede administrarse en glúteo o deltoides cada cuatro a seis semanas.

Este mismo año se publicó un ensayo de 12 semanas de duración con 623 participantes clínicamente compensados con aripiprazol oral que ha sido determinante para la aprobación del medicamento. En el estudio, los pacientes con el producto activo mantuvieron la estabilidad clínica o mejoraron en una proporción significativamente superior a la de los que recibieron placebo. El efecto secundario más frecuente del producto, que se utilizó a dosis de 441 y 882 mg, fue la acatisia.



La historia de la aprobación del Aristada es interesante. En los EEUU el Abilify Maintena todavía está protegido legalmente, por lo que para que la FDA lo haya aprobado ha tenido que considerarlo un producto diferente al original Maintena. En realidad, es evidente que el producto activo es exactamente el mismo, variando únicamente la forma de convertirlo

en depot, que en el caso del lauroxil es mediante una tecnología original de Alkermes llamada LinkeRx. La FDA parece haber considerado que esa modificación es suficiente para que los dos depots puedan ser considerados diferentes, pero Otsuka y Lundbeck, que comercializan el Maintena a nivel mundial, han argumentado que los dos productos son tan similares que la FDA ha considerado suficiente un ensayo con Aristada y la constancia de efectividad demostrada previamente por el aripiprazol. La cuestión dio pie a una enconada polémica entre las dos empresas que finalmente ha resuelto la agencia norteamericana aprobando el Aristada.

No conocemos si el producto llegará a Europa en un plazo breve. Alkermes informó hace un tiempo de que en enero de 2015 presentó el producto ante la EMA.

A un nivel práctico, en un llamativo documento accesible en Internet, que glosa las oportunidades comerciales del Aristada, se señala que las principales ventajas que introduce son la posibilidad de inyección en deltoides, el hecho de que no requiere reconstitución, una disposición y presentación más simple que la de Maintena y que no requiere conservación en frío, además de señalar que existen tres presentaciones (con una intermedia de 662 mg que no se utilizó en el ensayo clínico)

LA PSICOTERAPIA ASISTIDA CON MDMA PODRÍA SER LEGAL EN CINCO AÑOS

Al menos en USA, y para el tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático. [Lo dice la sección de ciencia del Huffington Post](#), que quizás no sea una fuente de extrema confianza científica. El MDAMA (3,4-metilendioximetanfetamina) o éxtasis es una droga calificada como “empatógena”, es decir, además de cierta euforia te vuelve muy sociable y amoroso con el resto de la humanidad. Sintetizada en 1965 por Alexander Shulgin, que posteriormente parece



que se aficionó a su uso, ya se propuso y promovió su uso terapéutico en los años 70, especialmente por un psicoterapeuta, Leo Zeff, que denominó a la droga «Adam» («Adán», en referencia al personaje bíblico) creyendo que el consumo de MDMA devolvía a sus usuarios a un estado de inocencia primitiva. Eran tiempos de cierta popularidad de lo que denominó psiquiatría psicodélica, con el LSD como droga más representativa. El caso es que entre finales de la

década de 1970 y principios de los ochenta, el MDMA se extendió a través de clínicas de psicoterapeutas, psiquiatras, usuarios de drogas psicodélicas y *yuppies*, creándose una red de producción y distribución con el apoyo de traficantes de cocaína. En el año 1985 se clasificó al MDMA en el grupo I, el más riguroso y reservado a las drogas más peligrosas y adictivas, ante las protestas de grupos de psiquiatras y psicoterapeutas que juraban ser testigos de sus efectos milagrosos, aunque no existía publicación alguna que avalase sus beneficios. En todo casi su éxito comercial fue posteriormente enorme, especialmente en el ámbito del jolgorio discotequero nocturno asociado al chunta-chunta.

Bueno, pues un señor que se llama Rick Doblin, y que es el director ejecutivo de una pintoresca asociación denominada [Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies](#) dice que sobre la base de una creciente evidencia de la efectividad del MDMA y de otras drogas psicodélicas en el tratamiento de trastornos que van desde el estrés postraumático a la ansiedad social o el autismo estamos en el camino para que la FDA apruebe su uso allá por 2021. Bueno, quizás hay que aclarar que no se pretende que el MDMA sea el tratamiento en sí, sino un coadyuvante a la psicoterapia, un facilitador para que le cuentes tu vida al psicoterapeuta, tus traumas y esas cosas. Esperemos que no se descubra que es necesario que suene, además, música chunta-chunta (es decir, House, Trance, Techno, Jungle, Drum & Bass, Psy Trance,

Hardcore/Gabber, Hardstyle, Dubstep, Hard Trance, Hands Up, Tech Trance), porque además de protestar los vecinos las consultas pueden parecer Pachá.

BOLETIN FARMACOVIGILANCIA

El Nº 40, editado por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, y que habréis recibido en vuestros correos. En una de sus secciones se recogen cuestiones de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos) La lista completa se puede consultar en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp. En lo que respecta a psicofármacos se recogen:

- **Aripiprazol** – Agresión y acontecimientos relacionados. Se ha modificado la sección:

4.8 Reacciones adversas. Teniendo en cuenta la evidencia disponible en publicaciones científicas y los casos notificados de sospechas de reacciones adversas se ha incluido con frecuencia “no conocida” la agresión entre las reacciones adversas de los medicamentos que contienen aripiprazol.

- **Donepezilo** – Rbdomiolisis. Se ha modificado la sección:

4.8 Reacciones adversas. Se ha notificado la aparición de rbdomiolisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

EL SENADO APRUEBA ELIMINAR LA DISCRIMINACIÓN POSITIVA DE LOS FÁRMACOS GENÉRICOS EN CASO DE IGUALDAD DE PRECIO

Leemos en Médicos y Pacientes que la Comisión de Presupuestos Generales del Estado del Senado ha aprobado una enmienda por la cual se elimina la discriminación positiva de los medicamentos genéricos en caso de igualdad de precios, tanto en la prescripción por principio activo como por denominación comercial. El texto de la enmienda establece que “*cuando la prescripción se realice por denominación comercial, si el medicamento prescrito tiene un precio superior al precio menor de su agrupación homogénea, el farmacéutico sustituirá el medicamento prescrito por el de precio más bajo. En el caso de los fármacos biosimilares, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiabilidad*”.

IN MEMORIAN: NEMACTIL D.E.P

El pasado mes de septiembre se suspendió la comercialización de la periciazina en gotas en frasco de 30 ml. Como sucede a menudo, su nombre comercial –Nemactil- suena vagamente a las generaciones más jóvenes de psiquiatras, mientras que los más veteranos conocen bien el producto y su clásica indicación en los trastornos de conducta de las discapacidades del desarrollo. También, como sucede con escandalosa asiduidad, ni el laboratorio fabricante ni la

AEMPS han tenido el detalle de informar a los prescriptores sobre la suspensión de la comercialización.



Previamente, en 2011, se había dejado de comercializar, por supuesto, sin aviso previo, un producto hermano (la suspensión en frasco de 10 ml). Al Nemactil en gotas, finalmente liquidado, le sobreviven otros dos hermanos: las presentaciones de comprimidos de 10 y 50 mg.

NEMACTIL suspensión, autorizado el 1 de octubre de 1965, fue suspendido sin aviso previo el 17 de septiembre de 2015. No se ha publicado un certificado de defunción que explique los motivos de su pérdida. Le sobreviven, por el momento, sus hermanos menores el Nemactil 10 (autorizado el 1 de marzo de 1966) y el Nemactil 50 (autorizado el 1 de diciembre de 1970)

El frasco de Nemactil de 10 mL (desaparecido en 2011) con sus hermanos menores en comprimidos, en una foto de familia en la que falta la presentación de 30 mL, que acaba de desaparecer. La foto corresponde a la época en que los antipsicóticos de primera generación eran publicitados orgullosamente por sus fabricantes, y no eran escondidos o eutanasiados, como sucede hoy.

El Nemactil es uno de los múltiples compuestos que hace unos 25 años publicitaba orgullosa Rhône-Poulenc, la empresa que introdujo la clorpromazina. En un vademécum de productos neuropsiquiátricos, el laboratorio presentaba una variedad de antipsicóticos, primos hermanos fenotiazínicos del Nemactil, de los cuales algunos se han quedado en el camino (Largatrex, Majeptil). Otros primos más lejanos, no fenotiazínicos (Piportil y su depot Lonserén) también han fenecido, como algún otro producto todavía más lejanamente emparentado (el antidepresivo Quinuprine). La causa de estas pérdidas no está clara. Es de imaginar que tratándose de productos antiguos, con una contrastada potencialidad neuroléptica (es decir, de inducción de secundarismos extrapiramidales) y sin el glamour de los antipsicóticos de segunda generación, la producción y comercialización de estos fármacos no compensa los riesgos legales derivados de efectos colaterales graves (disquinesias tardías, síndrome neuroléptico maligno). Pero también es cierto que Rhône-Poulenc emparentó con otras familias empresariales hasta integrarse en un emporio –Sanofi- que tras el fallido intento de convertir a la amisulprida en una alternativa comercial a los otros medicamentos de segunda generación, ha concentrado su ímpetu comercial en un hijo favorito, el ácido valproico, que, sin embargo, puede salirle bala con sus importantes efectos sobre el feto, que han dado lugar a una nota de la AEMPS que refleja la constatación de los riesgos del producto. Esto de que el hijo predilecto te termine saliendo bala pasa, como se ve, hasta en las mejores familias.

En la época en que se comercializó, la periciazina tuvo que hacerse un hueco comercial y compartir el mercado con sus primos fenotiazínicos y no fenotiazínicos. Tal vez por eso el laboratorio, en esos heroicos e irresponsables tiempos en que los fármacos obtenían indicaciones de uso sin un respaldo sólido de lo que hoy llamaríamos medicina basada en la evidencia, lo destinó al campo de la Psiquiatría Infantil, con un especial énfasis en los trastornos de conducta de las discapacidades del desarrollo. Para eso, en principio, tenían un especial interés las gotas recientemente desaparecidas que, por cierto, eran uno de los diversos psicofármacos en solución que no debían mezclarse con el té. También el libro de Psicofarmacología de Ginestet, Peron-Magnan y Zarifian proponía su empleo en lo que hoy llamaríamos TOC, una indicación presente en la ficha técnica española. En nuestro mercado, por cierto, el Nemactil, en todas sus presentaciones (comprimido y solución) tiene el honor de ser el psicofármaco con las indicaciones más chiripitifláticas: “Trastornos del carácter y del comportamiento (conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo, inadaptación al medio escolar, profesional, social o de la comunidad hospitalaria, etc.) observados en: epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo. Episodios agudos de las neurosis. Neurosis obsesivas. Psicosis agudas y crónicas: esquizofrenias, delirios crónicos”. Además de que la Cochrane, siempre tan aguafiestas, sostiene que el producto no es especialmente eficaz en la esquizofrenia, no deja de ser llamativo que la actualización de la ficha técnica del Nemactil, fechada hace menos de seis años, consolide la indicación de uso de un neuroléptico para sojuzgar conductas de inadaptación al medio escolar.

Sea como fuere, la desaparición del Nemactil en solución es un caso más de encogimiento del llamado arsenal psicofarmacológico por el lado de los productos más antiguos y baratos, sin aviso a los prescriptores y sin consideración de si realmente un producto que llevaba 50 años en el mercado mantenía un interés terapéutico. Se une así a otros productos ya desaparecidos (el citado Lonserén, por ejemplo) y a otros (Deanxit, Decentan, Parnate) que se mantienen desde hace años en el estado vegetativo permanente de la obtención a través de medicación extranjera en tanto se resuelven unos problemas de suministro que por su duración hacen pensar en un desenlace infausto. No será, desde luego, el último caso.

LAS VIRTUDES DEL LITIO

El litio es un fármaco tan ninguneado que no es raro encontrar relatos sobre la historia de la Psicofarmacología que arrancan con el descubrimiento de la acción antipsicótica de la clorpromazina, olvidando que tres años antes [Cade](#) ya había descrito la acción del litio sobre la manía. Tal ninguneo es injusto y seguramente algo tendrá que ver con el doloroso hecho de que este pequeño catión es un producto comercialmente humilde, cuyo escaso rendimiento económico parece aliarse con un margen terapéutico estrecho para disuadir a sus fabricantes y distribuidores de divulgar sus virtudes para incrementar las ventas.

Entre los méritos de este bravo ion el menor no es desde luego su capacidad para poner contentos a los investigadores. Como señala [Belmaker](#), el litio es un producto versátil y cumplidor, que ha podido consolidar las teorías al uso a cada momento en materia de la fisiopatología y fisiología del trastorno bipolar:

- En la década de 1960-70, en que las monoaminas eran el objeto de moda en investigación, Knapp y colaboradores pudieron demostrar que el litio incrementaba los metabolitos desaminados de la noradrenalina.
- En la de 1970-1980, en la que los receptores de neurotransmisores eran lo más de lo más, Pert y asociados probaron que el litio prevenía la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos.
- En torno a 1980-1990, la era de los segundos mensajeros, se descubrió la acción del litio tanto sobre la adenil ciclasa como sobre la inositol monofosfatasa.
- En la recta final del siglo XX, momento en que se impuso la investigación sobre los terceros mensajeros, se observó que el litio afecta al c-fos y c-jun e incrementa la unión del DNA a la proteína CREB DNA influyendo en la actividad de determinados genes ligados supuestamente al trastorno bipolar.
- Y llegado el siglo XXI, y en consonancia con lo que mola en la actualidad, Manji y colaboradores han demostrado el efecto neuroprotector del litio a nivel neurocientífico y Diniz y asociados, lo refieren a la esfera clínica. Esta propiedad abre la posibilidad de que el litio pueda tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además, el litio inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3, para los amigos), una enzima que se postula implicada en el trastorno bipolar y que también se supone que se dedica a tiempo parcial a enredar en relación con el péptido beta-amiloide y la proteína τ hiperfosforilada, a su vez implicados en la fisiopatología del Alzheimer, siguiendo a Shulman.
- Y repasando la bibliografía puede uno encontrarse con que, al menos en cerebro de ratas, se ha comprobado que el litio ejerce una acción reguladora sobre el sistema glutamatérgico (el que sonará al lector por relacionársele en nuestros días con todo lo que se nos pueda ocurrir a nivel psicofisiológico: trastornos afectivos, psicosis, adicciones...), de modo que el litio podría ejercer su acción eutimizante dando unos toques en el sistema glutamatérgico, al tiempo que satisfaría a los investigadores afines al glutamato.

En definitiva, se confirma aunque no tenemos ni idea de qué hace el litio para procurar su acción terapéutica, podemos estar seguros de que ningún otro fármaco es más capaz que él de complacer a los investigadores, ya que da sentido a la hipótesis en boga a cada momento.

Quod erat demonstrandum. Y, para asombro de quien sea capaz de asombrarse, esta



desinteresada actuación en pro de la Ciencia y de los científicos la lleva a cabo el litio sin darse importancia, sin pasar de ser un minúsculo elemento con número atómico 3 al que no promocionan ni sus fabricantes. Por seguir recogiendo los prodigios del litio comentaremos, casi solo de pasada, algunos méritos del litio recientemente descritos.

Un reciente artículo de [Gerhard y colaboradores](#) pone de relieve el

efecto neuroprotector del litio al encontrar que las personas con trastorno bipolar que han recibido este tratamiento durante al menos 301 días en el año previo tienen un riesgo menor de desarrollar demencia. Esta reducción del riesgo no se observó con exposiciones de menor duración ni con fármacos anticonvulsivantes empleados como reguladores del humor.

Especial interés despierta la acción antiinflamatoria del litio. Un trabajo de [Thompson y colaboradores](#), tan reciente que todavía no está disponible en papel, se apoya en la acción condroprotectora del litio (bloquea el efecto deletéreo sobre el cartílago de las citoquinas inflamatorias) y demuestra que el litio bloquea la señal de la interleucina 1b sin producir primariamente (es decir, como efecto directo) osteoartritis. Y en la línea de las propiedades antiinflamatorias del catión, su acción sobre la GSK-3 se convierte, como señalan, [Beurel y Jope](#), en un hilo del que tirar para entender el efecto protector del litio frente al suicidio. Según estos autores, el estrés produce la activación de esta pérfida enzima que, a su vez, promueve la inflamación, fenómeno asociado a algunas conductas relacionadas con el suicidio, como la agresividad, la impulsividad y la depresión.

No se nos puede escapar que el litio es uno de los elementos más abundantes en el universo. Esto implica que, en cierta medida, es inevitable, de modo que el agua de consumo o nuestra alimentación contienen pequeñas cantidades del metal.



Salar de Uyuni, en Bolivia. Contiene las mayores reservas de Litio del mundo

En algunos lugares la concentración en el agua natural es mayor, como se encarga de recordarnos la [publicidad](#) de una conocida marca de agua de mesa. Cabría preguntarse si puede esa variabilidad en la concentración de litio en las aguas de consumo humano directo (ingesta) o indirecto (a través de los alimentos que lo han incorporado previamente) entraña, a su vez, diferencias observables en los niveles de salud o enfermedad de las poblaciones. [Helbich y colaboradores](#) estudiaron esta cuestión en Austria, y encontraron una menor tasa de suicidio en regiones en las que había una mayor concentración de litio en el agua de consumo. También existía una mayor concentración de psiquiatras, por lo que cabía la posibilidad de que esa mayor riqueza de litio tuviera que ver con la prescripción del producto por estos profesionales (es decir, su incorporación al ciclo del agua una vez excretado por los pacientes). En un [estudio más reciente](#), el mismo grupo concluyó que las concentraciones altas del ion que se asocian con una menor tasa de suicidio no guardan relación con el litio farmacológico. Debe remarcarse que esa relación inversa entre concentraciones altas de litio y riesgo de muerte por suicidio se produce en varones, y no en mujeres. [Ishi y colaboradores](#), que han estudiado esta relación en la isla japonesa de Kyushu, atribuyen este fenómeno a que el litio ejerce una acción moduladora de la agresividad e impulsividad (recordemos que se ha relacionado tal acción con la capacidad del litio de domar a la GSK-3).

Así pues, el litio es un producto versátil y con múltiples acciones, aparentemente. Debe ser que como es tan pequeño se cuela por todas partes y se entromete en todo tipo de procesos fisiológicos, a veces para mal, pero da la impresión de que cuando lo hace para bien va más

allá de las propiedades que clásicamente se le atribuían. Vistas las acciones benéficas del ion, habrá que preguntarse, como hacía hace casi un año Fels en el *New York Times*, si no deberíamos todos tomar un poco de litio, para mejorar nuestra salud física y mental. En términos más académicos, Terao se cuestionaba este mismo año si habría que considerar al litio un elemento traza, es decir, una de esas moléculas tan poco abundantes en nuestro organismo como esenciales por su papel en procesos fisiológicos clave, al estilo de, pongamos, el zinc o el selenio. O el cobre, que al igual que el litio puede ser muy perjudicial cuando alcanza concentraciones elevadas o se deposita en los tejidos. Esto enlaza con la idea que algunos pacientes se hacen de su trastorno bipolar cuando se les prescribe litio y mejora el curso del su enfermedad: la de que de alguna manera son personas con una carencia de litio, personas que tienen el “litio bajo” y por ese motivo necesitan un aporte externo a la manera que se administra levotiroxina a una persona con hipotiroidismo. ¿Quién no ha tenido que explicar a algún paciente que las cosas no son así? Bueno, pues a la luz de la investigación reciente sobre el litio y sus virtudes, tal vez habrá que decir que las cosas no son del todo así.

©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