

INDICE

- DESABASTECIMIENTO DE TOFRANIL 25 mg®
- MEDICAMENTOS RANURADOS IGUAL A FRACCIONAMIENTO: ¿VERDAD O MENTIRA?
- CLOZAPINA E INTERACCIONES CON EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE LA HEPATITIS C
- ¿PROLONGAR LAS CONSULTAS PARA EVITAR QUE SE PROLONGUE EL QT?
- PROPIEDADES ANTIPSICÓTICAS (Y ANTIEPILÉPTICAS) DEL CANNABIDIOL
- LA FDA APRUEBA EL NUEVO ANTIPSICÓTICO CARIPRAZINA (Vraylar)
- SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS EN ANCIANOS
- CELECOXIB EN EL TRATAMIENTO DE LA MANÍA AGUDA
- ABANDONO DE LA MEDICACIÓN Y ABURRIMIENTO
- NEURODOPAJE Y MODAFINIL
- ISRS Y CRIMEN VIOLENTO
- GØTZSCHE Y LA COCHRANE
- EL ESTUDIO 329: *No correction, no retraction, no apology, no comment*
- LO QUE HAY DETRÁS DE LOS NOMBRES



DESABASTECIMIENTO DE TOFRANIL 25 mg®



A comienzos de septiembre tuvimos constancia del desabastecimiento de la especialidad Tofranil® 25 mg comprimidos. A lo largo de estos últimos años hemos visto desaparecer del arsenal terapéutico psiquiátrico otras presentaciones de Tofranil: La de 50 mg, hidrocloreuro de imipramina, y la de 75 mg, pamoato de imipramina.

Este tipo de problemas de suministro, que en ocasiones tienen que ver con cambios en la titularidad de la autorización de comercialización y los lugares de fabricación de los medicamentos, tienen especial repercusión asistencial cuando, como en este caso, se trata de los únicos medicamentos autorizados en España que contengan ese principio activo. Ante estas situaciones, la AEMPS intenta localizar el fármaco en otros países y suministrarlo como medicamento extranjero.

Actualmente y para el caso de Tofranil®, en España sólo se dispone de la presentación de 10 mg. Un verdadero problema para la administración cuando se prescriben dosis de 150 mg habituales en nuestro medio y que supondría la toma de 15 comprimidos diarios. Es probable que en breve, si no se restablece el suministro, la AEMPS permita el abastecimiento desde otro país a través de su aplicativo de Medicamentos en Situaciones Especiales.

Para pacientes ingresados, dicha modificación sólo supondría la toma de un medicamento extranjero que se proporcionaría desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Para pacientes externos el acceso a dicho fármaco supondría la gestión a través de la Dirección Territorial de Bizkaia, como actualmente ocurre con la perfenazina. Y aquí indicamos [la información incluida en nuestra web para el acceso en estas situaciones](#)

A la espera de información oficial nos encontramos con otro desabastecimiento que deja sin resolver un problema asistencial.

MEDICAMENTOS RANURADOS IGUAL A FRACCIONAMIENTO: ¿VERDAD O MENTIRA?

Queremos detenernos en la siguiente afirmación: *“Los medicamentos ranurados se pueden fraccionar”...¿Verdad o Mentira?...*

Son muchas las razones que nos han llevado a recomendar y prescribir fracciones de medicamentos: la facilidad en la deglución, el ajuste de dosificación, un ahorro por las fracciones no desechadas o incluso un mayor nivel de seguridad en la administración al dispensar exactamente las dosis prescritas. Tal vez sea esta la causa de que sea una práctica muy habitual en nuestro medio. Pero esto no nos debe de llevar a engaño ya la afirmación de que todos los medicamentos ranurados son fraccionables es muy cuestionable, por decir directamente mentira. Ya el primer número de este boletín nos centrábamos en el fraccionamiento del Plenur® y en la realidad de sus circunstancias.



Ahora queremos poner nuestro foco de atención en el aspecto externo de los comprimidos, en la presencia de ranura, en la parte “decorativa” de los mismos y lo que esto nos puede llegar a sugerir: medicamento ranurado igual a fraccionable. Una característica que, si bien en ocasiones está permitida y existe documentación oficial, no siempre es recomendable o existe evidencia para su realización. De hecho hay muchos aspectos galénicos y de formulación que impiden o no recomiendan el fraccionamiento de las formas sólidas orales: la formulación retardada, la necesidad de cubierta entérica o el estrecho margen terapéutico de los medicamentos entre otros, a pesar de que su exterior pueda en un principio sugerir lo contrario.

Es este aspecto el que analiza [este artículo suizo de Arnet y Hersberger de 2010: engañosas ranuras en los comprimidos: ¿facilitan la ingesta o el fraccionamiento de dosis?](#) en el que los autores tras seleccionar los comprimidos que se identifican como “ranurados” incluidos en el Compendio de Medicamentos on-line de Suiza (que podría ser como nuestro Vademecum de medicamentos aprobados en España) y los incluidos en la base de medicamentos del Hospital Universitario de Basilea, analizan la existencia de información oficial sobre la “divisibilidad” de los mismos basándose en la información del producto (Ficha Técnica) o en los prospectos de los medicamentos y consultando directamente al fabricante cuando se carecía de dicha información.

Concluyen que únicamente el 43.8% de los medicamentos identificados como ranurados en la Base de datos Suiza de Medicamentos y el 59,4% (107/188) de los ranurados de la Base de

datos hospitalaria son fraccionables según información oficial, prohibiendo expresamente su fraccionamiento en el 2,7% y 2,8% (5/188) respectivamente. Cuando se carecía de información oficial sobre los medicamentos del vademecum hospitalario se consultó expresamente al fabricante. Esto permitió obtener información adicional positiva para el fraccionamiento para otros 49 medicamentos y negativa para 19, lo que reportó un total favorable para 156 (83%) y prohibición para 24 (13%) de los medicamentos ranurados incluidos en el vademecum hospitalario. La falta de uniformidad de dosificación y la presencia “decorativa” de la ranura fueron las justificaciones atribuidas por los fabricantes consultados.

Y es que no hay que olvidar que toda manipulación de un medicamento original además de cumplir con las Buenas Prácticas de Elaboración descritas en el Formulario Nacional y con los requisitos de uniformidad de masa establecidos en la Farmacopea Europea debe evitar errores de medicación y garantizar la seguridad y no siempre tenemos información oficial al respecto. No es oro todo lo que reluce (ni fraccionable todo lo ranurado)

CLOZAPINA E INTERACCIONES CON EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE LA HEPATITIS C

Entre la clozapina y los nuevos fármacos orales para tratar la Hepatitis C existen interacciones a nivel farmacocinético debido a que clozapina se metaboliza por las vías CYP3A4, CYP1A2 Y CYP2D6. Los fármacos usados para tratar la Hepatitis C son inhibidores del metabolismo a nivel de diferentes citocromos lo conlleva (teóricamente) a una exposición a mayores niveles de clozapina. [En este documento](#) se describe cada posible interacción (la página hep-druginteractions.org es el mejor recurso online disponible para estas cosas)

En todo caso, y resumiendo, es recomendable monitorizar niveles de clozapina en caso de combinaciones con boceprevir, simeprevir, telaprevir y las combinaciones con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ésta última es la denominada terapia priorizada, con/sin dasabuvir y/o ribavirina). Todas son interacciones teóricas y no hemos encontrado nada de bibliografía al respecto, excepto donde coexiste la terapia de clozapina y ritonavir, interacción bien establecida, donde ritonavir es un importante inhibidor enzimático. A nivel nacional existe un [Documento de consenso de GEHEP sobre el tratamiento de la Hepatitis C](#), donde se pueden encontrar tablas de interacciones con psicofármacos y otros medicamentos y las recomendaciones al respecto.



Resumiendo: clozapina ya en sí presenta una alta variabilidad inter e intraindividual en cuanto a la relación dosis/niveles plasmáticos y parece lógico pensar que debido al carácter inhibitor de estos fármacos de alguna manera se va a ver afectada su concentración plasmática; ante la falta de estudios que cuantifiquen estas interacciones (no hemos encontrado), la alternativa de obtener niveles plasmáticos de clozapina antes de iniciar el tratamiento oral de la Hepatitis C con los fármacos mencionados y monitorizarlos durante el tratamiento parece lo más acertado, amén de atención especial a posibles manifestaciones farmacodinámicas y analíticas de toxicidad (parece que será el problema porque en todos los fármacos se refiere inhibición enzimática).

¿PROLONGAR LAS CONSULTAS PARA EVITAR QUE SE PROLONGUE EL QT?

En un número previo se abordaba el reciente aviso de la AEMPS acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT con citalopram y escitalopram. ¿Cuál es el problema? Un QT largo puede conducir a la aparición de arritmias como la taquicardia polimorfa ventricular o *torsade de pointes* (TdP) que suele cursar en forma de síncope, fibrilación ventricular y en la quinta parte de los casos, muerte súbita. Aunque la incidencia de esta arritmia es baja, la alta prescripción de fármacos que pueden producir incrementos del QT ha conducido a la publicación de numerosas comunicaciones clínicas que relacionan esta arritmia con su uso. En el margen derecho se resumen algunos de los fármacos de empleo más extendido clasificados según el grado de evidencia a la hora de producir *torsade de pointes* (A: aceptada por organismos reguladores; B: informes aislados; C: informes dudosos). Abajo, un cuadro comparativo entre antipsicóticos y una lista con las condiciones clínicas que pueden prolongar el QT.

	QT	TdP
Alto riesgo		
Tioridazina	+++	+++
Haloperidol*	+++	+++
Ziprasidona	+++	+
Mod. riesgo		
Flufenazina	++	-
Haloperidol**	++	++
Paliperidona	++	-
Risperidona	+	+
Bajo riesgo		
Asenapina	+	-
Lurasidona	+	-
Olanzapina	+	+
Quetiapina	+	+
Mínimo riesgo		
Aripiprazol	-	-

*IV **VO/IM

Condiciones clínicas
Sexo femenino
Edad avanzada
QT largo congénito
Bradicardia
Arritmias
Cardiopatía isquémica
Hipertrofia cardíaca
HTA
Diabetes
Hipopotasemia
Hipomagnesemia
Hipocalcemia
Insuficiencia hepática
Insuficiencia renal
Hipotiroidismo
Anorexia/Malnutrición

Antiarrítmicos	
Amiodarona	A
Flecainida	B
Procainamida	A
Quinidina	A
Sotalol	A

Cardiovasc.	
Dopamina	B
Adrenalina	B
Nicardipina	B

Antimicrobianos	
Ampicilina	C
Azitromicina	B
Ciprofloxacina	C
Claritromicina	A
Eritromicina	A
Levofloxacina	B
Ketoconazol	C
Cloroquina	A

Psicotropos	
Amitriptilina	C
Anfetamina	B
Atomoxetina	B
Citalopram	A
Clorpromazina	A
Clomipramina	C
Cocaína	B
Escitalopram	A
Fluoxetina	C
Galantamina	C
Haloperidol	A
Imipramina	C
Litio	B
Metadona	A
Metilfenidato	B
Nortriptilina	C
Paroxetina	C
Pimozida	A
Quetiapina	B
Risperidona	B
Sertindol	B
Sertralina	C
Tioridazina	A
Ziprasidona	B

Miscelánea	
Cisapride	A
Domperidona	A

Aspectos clave:

1. ¡Tranquilidad! El riesgo de TdP es bajo para el conjunto de pacientes con pocos factores de riesgo. Atención con aquellos de mayor riesgo.
2. La mayoría de los casos de TdP inducidos se han detectado en pacientes tratados con más de un fármaco que presenta este efecto.

3. Prolongar la consulta para investigar no sólo antecedentes psiquiátricos, sino cardiológicos (IAM...) y farmacológicos (cuidado con antiarrítmicos!, hipopotasemia por diuréticos) puede evitar QT largo.
4. Solicitar EKG y niveles de iones previos al inicio de un psicofármaco que potencialmente prolongue el QT puede estar indicado en aquellos pacientes con mayor riesgo (antecedentes de IAM, arritmias, etc.), previo al uso de ziprasidona y en el resto, como un valor basal.
5. Sertralina sigue siendo el antidepresivo más estudiado y seguro en pacientes cardiopatas.

Existe una página interesante sobre fármacos y QT que se actualiza constantemente con todos los fármacos que pueden prolongarlo. No es de libre acceso, pero por si alguien quiere echarle un vistazo y ya tiene inscripción en la plataforma. <https://www.crediblemeds.org/>

PROPIEDADES ANTIPSICÓTICAS (Y ANTIEPILÉPTICAS) DEL CANNABIDIOL

Desde luego sigue siendo un asunto muy controvertido, tanto los efectos y consecuencias del uso de cannabis sobre riesgo-beneficio de su patologías y mala salud). En todo [en Schizophrenia](#) propiedades componente del psicotrópicas y que al delta9 haber mostrado sintomatología



la salud mental como el balance uso medicinal en otro tipo de condiciones de salud (más bien de caso este [reciente artículo publicado Research](#) revisa las posibles antipsicóticas del cannabidiol, un cannabis sin propiedades contrario que su primo hermano, el tetrahidrocannabinol (THC), parece efectos prometedores sobre la psicótica. Como el mismo artículo

reconoce, hacen falta ensayos clínicos a mayor escala antes de decir algo más definitivo sobre la efectividad y seguridad de este posible tratamiento.

[El New England por su parte publica un artículo](#) en el que se discuten los posibles efectos antiepilepticos de los derivados del Cannabis, incluyendo tanto al Cannabidiol como al Δ^9 -THC.

LA FDA APRUEBA EL NUEVO ANTIPSICÓTICO CARIPRAZINA (Vraylar)

[Aquí lo cuenta la propia FDA.](#) Aprobada tanto para el tratamiento de la esquizofrenia como del trastorno bipolar, la cariprazina es un agonista parcial de los receptores D2 y D3, además de actuar sobre los receptores 5-HT1A, aunque la afinidad es considerablemente menor que ante los receptores dopaminérgicos. En los ensayos clínicos realizados tanto su efectividad clínica como su perfil de efectos secundarios no permiten augurar que vaya a ser un tratamiento revolucionario, aunque parece que una ventaja de interés es su escaso impacto sobre el QT.



Gedeon Richter

El fármaco ha sido desarrollado por Gedeon Richter, una compañía farmacéutica y de biotecnología húngara que debe su nombre al propio Gedeon, farmacéutico que la fundó allá por 1901.

SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A ANTIPSICÓTICOS EN ANCIANOS

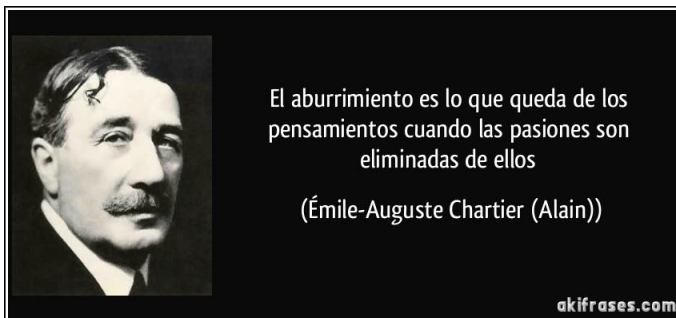
[Sahlberg y colaboradores publican en el Journal of the American Heart Association](#) un estudio sobre los efectos cardiovasculares graves en antipsicóticos. Los autores encontraron que la mortalidad era mayor en personas con enfermedades cardíacas preexistentes, tanto para muertes por enfermedad cardiovascular como para las debidas a otras causas, sin una diferencia clara entre agentes de primera y segunda generación.

CELECOXIB EN EL TRATAMIENTO DE LA MANÍA AGUDA

Las hipótesis inflamatorias en la fisiopatología de algunos trastornos mentales no han sido muy populares, pero tampoco desaparecen del todo. En este caso los [autores del estudio realizan un ensayo clínico con el antiinflamatorio Celecoxib](#) en 46 pacientes con manía aguda (como tratamiento coadyuvante), y concluyen que sí, que es efectivo.

ABANDONO DE LA MEDICACIÓN Y ABURRIMIENTO

[Un curioso artículo, en una curiosa revista \(croata\), *Psychiatria Danubina*](#). El artículo defiende una hipótesis, cuando menos novedosa, acerca del importante papel del aburrimiento en el abandono de la medicación por parte de los pacientes. Dicho así parece un poco simplista, pero el artículo elabora sus argumentos no sólo a través de los mecanismos biológicos del placer mediados por la dopamina, sino acerca del significado psicopatológico y existencial del aburrimiento, las sensaciones placenteras y las implicaciones terapéuticas que todo esto supone.



NEURODOPAJE Y MODAFINIL

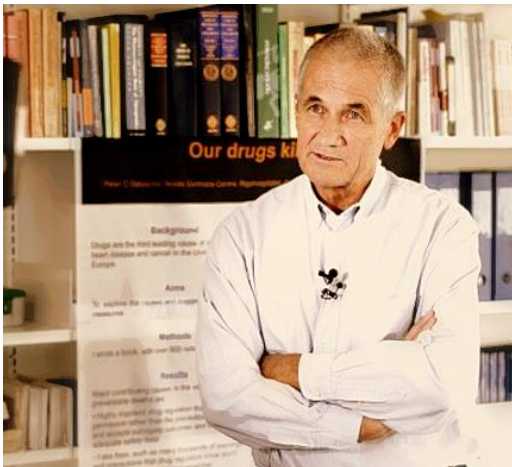
El modafinil (o modafinilo) es un fármaco "eugeroico", es decir, un promotor del estado de alerta con indicaciones clínicas en el tratamiento de la hipersomnia, somnolencia asociada a narcolepsia, apnea del sueño, e incluso para la ocasionada por factores ambientales como los turnos de trabajo. [Este estudio publicado recientemente en *European Neuropsychopharmacology*](#) evalúa, mediante una revisión sistemática, los efectos del fármaco en personas sanas sin problemas de sueño. Concluye que el modafinil parece tener un potencial como potenciador cognitivo mejorando la atención, las funciones ejecutivas y el aprendizaje. No lo he buscado, pero seguro que ya se vende por Internet...

ISRS Y CRIMEN VIOLENTO

[Este es un estudio publicado en Plos Medicine \(Molero y cols\) y realizado en Suecia.](#) Lo que los investigadores han hecho ha sido extraer la información de todas las prescripciones de ISRS realizadas en Suecia entre 2006 y 2009 y cruzarlas con los datos de condenas por crímenes violentos en el mismo periodo. Y compararon el índice de crímenes violentos en personas que estaban tomando ISRS y en personas que no los tomaban. Durante el periodo del estudio, unas 850.000 personas (es decir, casi el 11%!!!) de la población Sueca recibió una prescripción de ISRS; un 1% de esas personas fue condenado por un crimen violento. El análisis estadístico mostró que existe una cierta asociación (modesta, pero significativa) entre el uso de ISRS y el crimen violento, pero que esta asociación sólo se muestra en el grupo de edad de entre 15 y 24 años. El artículo discute asimismo posibles sesgos y matizaciones que recomiendan tomar estos resultados con precaución, especialmente porque es muy fácil convertir estos resultados en titular de periódico...

GØTZSCHE Y LA COCHRANE

Peter Gøtzsche es un señor que se ha hecho muy popular como azote de las compañías farmacéuticas con libros con títulos tan sugerentes como *“Medicamentos que matan y crimen organizado: cómo las grandes farmacéuticas han corrompido el sistema de salud”*. Realmente yo no tengo dudas (porque lo he vivido) del papel de la industria en la medicalización de los



problemas de la vida, en generar, divulgar y vender teorías y mecanismos de acción infantilmente simplistas a médicos en general y psiquiatras en particular convenientemente predisuestos por comilonas, viajes y hoteles de primera clase a congresos en lugares exóticos (el que pueda que tire la primera piedra, no voy a ser yo). He de decir, a pesar de todo, que a mi este señor me cae gordo, quizás por su estilo cruzada, lo demagógico (en mi opinión) de algunos de sus argumentos, y quizás también su falta de respeto, como cuando [en esta entrevista](#) dice literalmente *“ningún especialista en asma sería tan tonto como*

lo son muchos psiquiatras”. Desde luego mi experiencia con colegas de otras especialidades, incluidos los del asma, no me lleva precisamente a esa conclusión. Y también me sorprende un poco el regocijo con que mucha gente (incluidos profesionales de la salud mental), saludan sin ningún tipo de reserva una generalización peyorativa de todo un colectivo de profesionales y de toda una industria.

Bueno, el caso es que nuestro amigo Peter, que a la sazón es danés, va por ahí respaldando su cruzada con su posición como director del Centro Cochrane nórdico. De hecho firma en la entrevista citada como *“Co-fundador de la Colaboración Cochrane”*. Como todos sabéis la Cochrane es una prestigiosa organización colaborativa independiente cuyos metaanálisis y revisiones sistemáticas son muy tenidas en cuenta a la hora de realizar recomendaciones en intervenciones en salud. Pues bien, la Cochrane debe tener también sus dudas acerca de sus

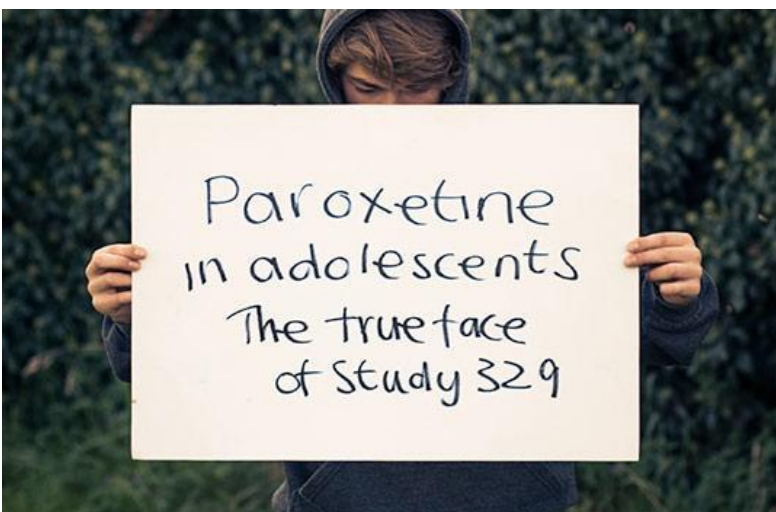
taxativas afirmaciones cuando el pasado 18 de septiembre [ha publicado una declaración](#) en la que se desmarca de este señor con frases como: *La Cochrane desea dejar claro de forma inequívoca que los puntos de vista que el Profesor Gøtzsche ha expresado acerca de los beneficios y perjuicios de los fármacos psiquiátricos no son los de la organización. O que la capacidad de la Cochrane para tomar parte en este debate ha sido dañada al transmitir la falsa percepción de que la organización toma partido en una posición que en realidad no comparte.* Vaya, quizás es que la Cochrane ha sido amenazada por unos sicarios contratados por la industria.

Es seguro que la psiquiatría y la industria farmacéutica merecen un rapapolvo. Pero también es cierto que quizás están sirviendo de cabeza de turco para obviar otras autocríticas y reflexiones necesarias; si ya hemos encontrado y señalado el problema no hay que buscar más. Y quizás es que lo que hoy llamamos “salud mental” tenga que ser el protagonista de esta reflexión, en la que los intereses económicos, la falta de rigor científico, los intereses académicos, las peleas entre colectivos profesionales y por qué no, el ego, la soberbia y la falta de humildad han lastrado sin duda el desarrollo de este ámbito de la salud y desde luego no han sido privativos de los médicos, de los tratamientos psicofarmacológicos y de la industria farmacéutica.

Para los que tengáis interés [en este blog](#) (extraordinariamente recomendable) disponéis de un “contraataque” a los principales argumentos de Gøtzsche: <http://evolucionyneurociencias.blogspot.com.es/2015/09/critica-gtzsche-mito-1.html>

EL ESTUDIO 329: *No correction, no retraction, no apology, no comment*

[Así titula un artículo el BMJ](#) del 16 de setiembre acerca del famoso caso del estudio 329, un claro ejemplo de esas cosillas de las que Gøtzsche justamente se queja. De hecho el BMJ le dedica también [su editorial](#). Y es que en este mismo número el BMJ publica su primer RIAT o reanálisis de un ensayo clínico previamente publicado. RIAT son las siglas de “restoring invisible and abandoned trials”, algo así como “restaurando ensayos clínicos invisibles o abandonados”.



RIAT proporciona un mecanismo a investigadores no implicados en el estudio original para publicar ensayos no publicados (o para volver a publicar ensayos fallidos) cuando los investigadores originales no son capaces de hacerlo. Hasta ahora sólo se han publicado dos estudios de restauración llevados a

cabo por este grupo RIAT. El primero fue [la publicación de un estudio sobre cirugía en cáncer colorectal](#), el segundo el estudio 329.

Y es que el caso del ensayo 329 es un ejemplo paradigmático de estudio necesitado de ser restaurado. Publicado en *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, [Keller y cols, 2001](#) el estudio 329 fue un ensayo clínico controlado con placebo sobre la efectividad de la paroxetina y de la imiprimina en el tratamiento de adolescentes con depresión. Las conclusiones del estudio fueron las esperables dado el patrocinio del estudio por parte del fabricante de la paroxetina, entonces SmithKline Beecham (actualmente GSK), que la paroxetina resultaba ser un tratamiento efectivo y bien tolerado. Sin embargo la paroxetina jamás fue aprobada para su uso en niños, pero eso no evitó millones de prescripciones *offlabel*. De hecho la propia FDA calificó el ensayo como fracasado (*failed trail*), dado que ninguno de los tratamientos resultó mejor que el placebo. Y además se supo que el artículo no fue escrito por ninguno de los 22 autores del ensayo, sino por una escritora *freelance* especializada (Sally Landen), contratada por el propio fabricante y sponsor. Más alarmante aún fueron los reportes de graves efectos secundarios relacionados con el uso de paroxetina en adolescentes, incluyendo ideación suicida y autolesiones. En 2102 el departamento americano de justicia multó a GSK con tres mil millones de dólares por cosillas como esta. Por otro lado los esfuerzos por contactar con los autores, recibir respuesta por parte de la revista implicada, de la sociedad profesional responsable que publica la revista y las instituciones a las que pertenecen los autores para responder a las críticas han sido inútiles.

Con estos antecedentes no es extraño que esta historia llamara la atención de RIAT, que se pudo manos a la obra y montó un equipo de investigadores para auditar el estudio. Hay que decir que entre los investigadores se encuentran personas que le tienen muchas ganas a la Paroxetina y a los ISRSs en general, como David Healy, que ha sido perito en múltiples juicios contra la Paroxetina y otros ISRS (por suicidios y agresiones imputadas a la medicación). Jon Jueridini es otro autor que ha participado en acciones legales contra SKB que llevaron a la Justicia norteamericana a condenar a SKB. Los autores reconocen en el artículo de revisión que esto puede implicar un sesgo y que han intentado minimizarlo (pero claro, es como poner a Mouriño a analizar la estrategia de Guardiola...). Esta "auditoria" ha conllevado un trabajo ingente. Los 7 autores han intercambiado más de 250.000 palabras en 2 años sólo en e-mails entre ellos además de conversaciones con SKB. Sólo los formularios de los casos ocupaban 77.000 páginas (remitidos por SKB tras negociación en un formato muy difícil de estudiar). Sin embargo, la mayor parte de la información necesaria para la revisión del estudio está disponible on-line. Nos gustaría matizar que el criterio de respuesta principal que eligieron los investigadores fue una reducción del 50% en la escala HAM-D o una puntuación de HAM-D menor o igual a 8. Según este criterio, la eficacia de los tres tratamientos fue bastante alta dado que las puntuaciones iniciales fueron 18,9-18,1 y 19 para paroxetina, imipramina y placebo respectivamente. La reducción conseguida al final de las 8 semanas fue de 10,7-9,1 y 9,1 respectivamente (y estamos hablando de depresiones mayores crónicas de 1 año de duración). Este tipo de respuesta nos remite al efecto Hawthorne, algo de lo que quizás hablaremos más extensamente en otro boletín.

En todo caso los autores del artículo original no se han resignado a aceptar las conclusiones del estudio. Keller, el primer firmante, ha escrito una carta (accesible en <http://davidhealy.org/study-329-mk-hk-sk-and-gsk/>) en la que asegura que el ensayo fue concebido hace casi 25 años por los autores, de forma independiente, sin pretensión de que sirviera para obtener aprobación de la FDA en la indicación y con mínimas modificaciones por

parte del laboratorio promotor. Argumenta también que los cambios en el protocolo original, con la metodología actual en materia de ensayos clínicos, serían mínimos. Defiende, por otra parte, la incorporación de ciertas variables secundarias por la insuficiente sensibilidad y eficacia del HAM-D para detectar variaciones en la depresión infantil, aclarando que fue decisión de los autores y no una imposición de los promotores, al tiempo que insiste en que no se oculta en el artículo original cuándo estos resultados son negativos. Respecto a los efectos secundarios, señala que los métodos para detectarlos y ponerlos de relieve que se citan en el artículo del BMJ no existían en el momento en que se realizó el estudio y critica que se pretenda un trato estadístico diferenciado para los efectos beneficiosos y los secundarios. Finalmente, niega que el artículo fuera un caso de *ghostwriting* al participar activamente los autores en su concepción e interpretación y censura que los autores del trabajo que publica el BMJ no detallen la metodología RIAT en la que se basa su reanálisis.

A continuación, en la misma web, figura una contrarréplica de David Healy en nombre de los autores del trabajo del BMJ, que señala algunos elementos criticables del estudio 329, como que se eligiera como comparador la imipramina a dosis muy altas, que no se publicaran resultados sobre la fase de continuación del ensayo, que no hubiera datos sobre la fase de escalada de dosis, que se minusvalorasen los datos sobre secundarismos neuropsiquiátricos y riesgo de suicidio o que no se actualizaran posteriormente sobre sus resultados. También rebate la cuestión de las variables secundarias, indicando que el laboratorio no facilitó a los autores del artículo del BMJ una justificación para incluirlas. Considera importante y significativo que tanto la FDA como el laboratorio consideraran que el ensayo dio resultados negativos y en relación con los efectos secundarios llama la atención sobre el hecho de que los ensayos no se diseñan para detectarlos, por lo que debe focalizarse la atención sobre ellos. Sostiene que el artículo, pese a las alegaciones de Keller, es un caso de *ghostwriting*, y apunta la necesidad de disponer de todos los datos relativos a los ensayos para poder realizar reanálisis fundados que maticen y en su caso contradigan las conclusiones inicialmente publicadas.

Con esta historia, pocas dudas quedaban de que el estudio 329 necesitaba urgentemente una “restauración”; que los autores originales no quisieran hacerlo en su momento no fue una sorpresa. [Las conclusiones de este reanálisis](#) vienen a confirmar que el estudio no evidenció ventaja alguna de la imipramina o la paroxetina; y además se descubrieron efectos secundarios graves incluyendo episodios relacionados con tentativas de suicidio que habían sido pasados por alto, o incluso escondido. Lo que podemos concluir de este estudio es que es necesaria mayor transparencia en el diseño de los estudios clínicos y que sería muy importante que los autores compartan los datos y los pongan a disposición de otros investigadores para que puedan revisarlos. Pero este episodio es un capítulo más en el grave descrédito que estamos viviendo cada día en el mundo de la ciencia, donde asistimos a frecuentes fraudes o estudios que no se replican (como acaba de ocurrir con [el proyecto de replicación de estudios en Psicología](#) donde de 100 sólo se han replicado 39). No hay que olvidar que la ciencia es tan honesta como lo sean los científicos, y los científicos son personas...

LO QUE HAY DETRÁS DE LOS NOMBRES

Hace más de seis décadas que la clorpromazina comenzó a utilizarse para tratar a pacientes psiquiátricos. La historia puramente farmacológica del producto es sumamente interesante y refleja los vaivenes de las teorías científicas y de los intereses terapéuticos y comerciales de cada momento, que nos han hecho suponer, de alguna manera, que el desarrollo de los psicofármacos ha sido algo más que un afortunadísimo churro. Baste señalar que en último término la clorpromazina es tataranieta del afortunado hallazgo de los colorantes artificiales por un químico –WH Perkin- que deseaba sintetizar quinina; biznieta de la búsqueda de un fármaco antipalúdico; nieta de las teorías sobre el papel de la histamina en el shock quirúrgico e hija de la iniciativa de un cirujano francés –Laborit- que pretendía emplearla como gangliopléjico para reducir el shock postanestésico. Como es sabido, cuando Laborit apreció que el fármaco producía una variante muy especial de tranquilización, convenció a algunos psiquiatras para que la ensayasen (en un caso, el producto fue consumido por quien lo prescribía). Más adelante Delay y su subordinado Deniker se interesaron por el producto gracias a los comentarios de un cirujano, cuñado a la sazón de Deniker.

Así se hace la historia: búsquedas que encuentran lo que no esperan; perspicacia psicopatológica en médicos no psiquiatras; psiquiatras que prueban en sus propias carnes (¿o cerebros?) los fármacos que van a utilizar; relaciones familiares como medio de transmisión de conocimientos e innovaciones. Pero con independencia del papel de la serendipia o de la relación entre cuñados (beaux-frères, en francés) en la historia de la clorpromazina, sus derivados y sus sucesores, merece la pena considerar los sucesivos nombres propuestos para estas sustancias.

Para sorpresa de las primeras personas que la utilizaron, la clorpromazina presentaba la curiosa propiedad de tranquilizar sin sedar o, lo que es lo mismo, sin alterar el nivel de conciencia del individuo. Laborit, agudamente, se percató de que inducía también una cierta indiferencia en el paciente, una “quietud eufórica”, que definió como ataraxia, término que deriva del griego “ataraktos” (imperturbable, sin excitación, sin confusión, calmado, sereno) y “ataraktein” (estar calmado). Esta observación no solo le llevó a sugerir su uso en el tratamiento de la agitación de pacientes psiquiátricos, sino que permitió acuñar uno de los primeros términos utilizados para designar al fármaco y a su grupo: el de “atarácticos”. En su momento la ataraxia fue definida también como “lobotomía química”, una idea que aunque hoy en día parezca desfavorable, en los años 50 podía constituir una adecuada tarjeta de visita, dada la amplia difusión de la que gozaba la psicocirugía, cuyo creador, Egas Moniz, había recibido el Premio Nobel en 1949, sólo tres años antes de la introducción de la clorpromazina.

To control agitation—a symptom that cuts across diagnostic categories



Thorazine®, a fundamental drug in

brand of chlorpromazine

psychiatry—Because of its sedative effect, 'Thorazine' is especially useful in controlling hyperactivity, irritability and hostility. And because 'Thorazine' calms without clouding consciousness, the patient on 'Thorazine' usually becomes more sociable and more receptive to psychotherapy.

leaders in psychopharmaceutical research **SMITH KLINE & FRENCH**



Delay y Deniker

En el plano clínico, dos propiedades del nuevo fármaco llamaron la atención de los clínicos. Una era la capacidad, ya comentada, de tranquilizar sin sedar, lo que sin entrar en la cualidad de esa tranquilización, como hacía Laborit, hacía adecuado el término “tranquilizantes” para nombrar al producto y a sus sucesores. La irrupción del meprobamato y las benzodiazepinas no mucho después haría necesario clarificar más el papel de cada grupo farmacológico y distinguir entre los unos, que pasaron a ser “tranquilizantes mayores” (clorpromazina y similares) y los otros, que se quedaron como “menores”. La segunda característica clínica apreciada pronto con el uso de la clorpromazina tenía que ver con su acción parkinsonizante y sus otros efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, que animaron a Delay y Deniker en 1955 a introducir el término “neuroléptico”, que se refiere a las variadas acciones (tanto terapéuticas como desfavorables)

de estos medicamentos sobre el sistema nervioso. La palabra y el concepto de neuroléptico se impuso, al menos en primera instancia, a otro término, “antipsicótico”, propuesto por Lehmann también a mediados de los años 50.

Al margen de su ecuánime intención de englobar aspectos beneficiosos y contraproducentes, sorprende el éxito de “neuroléptico”, ya que fue mal recibido por muchos autores, horrorizados por una palabra que en su opinión se refería más a las complicaciones del fármaco que a su efecto beneficioso. De entre las diversas explicaciones posibles merece la pena considerar tres. La primera y más inocente es que tenía a favor el prestigio de sus creadores, e incluso los méritos literarios y lingüísticos de Delay, autor también de una tesis sobre Filosofía, que a finales de los 50 se convertiría en miembro de la Academia de la Lengua Francesa y que tras el desencanto que le supuso la revuelta estudiantil del 68 optó por dedicarse en cuerpo y alma a la literatura, disciplina en la que su hija Florence brilló hasta llegar, como el propio Delay, a la Academia.

La segunda explicación, clínica, sugiere que a pesar de que la Historia de la Psiquiatría nos habla sin cansarse de la revolución y de la mejora en las condiciones de los enfermos que supusieron la clorpromazina y sus sucesores, los psiquiatras de la época tal vez no tenían tan claras esas ventajas y esas virtudes, por lo que se decantaron por una palabra que encerraba una idea ambivalente de los fármacos en cuestión. Hay que recordar que por aquella época Szasz llegaría a plantear que estos productos tratan la conducta de los pacientes, y no la enfermedad, por lo que los asimiló a “camisas de fuerza químicas”.

La tercera y última de las explicaciones que proponemos es más “de fondo” y tiene que ver con la idea, predominante hasta hace relativamente pocos años en los ámbitos científicos, de que la capacidad terapéutica de los “neurolépticos” era proporcional a su efecto

parkinsonizante. Esta teoría, según algunos, retrasó la introducción de la clozapina, ya que aunque el fármaco parecía prometedor, no inducía los “necesarios” síntomas extrapiramidales.

A mediados de los años 60 se propuso un nuevo término, el de “antiesquizofrénico”, a propósito de un amplio estudio realizado en EEUU un amplio, cuyos resultados sugerían que la clorpromazina, la flufenazina y la tioridazina actuaban sobre múltiples síntomas de la esquizofrenia. La propuesta no cuajó, y “neuroléptico” mantuvo su primacía hasta la aparición de los productos más recientes, cuya menor tendencia a inducir efectos extrapiramidales hizo que los compartimentos académico, clínico y, especialmente, comercial, se retrajeran de usar un término que aludía a ambivalentes acciones neuropsiquiátricas y rescatasen el nombre, más terapéutico, de antipsicótico. De paso, para denominar a esos nuevos fármacos, se introdujo el concepto de “antipsicótico atípico”, que aludía a una serie de requisitos clínicos y bioquímicos que no cumplían los “antipsicóticos” existentes hasta entonces. Con el paso del tiempo se ha comprobado que algunos de los nuevos fármacos no cumplen los requisitos inicialmente propuestos; al mismo tiempo, su éxito comercial los ha convertido en “típicos” en un sentido estadístico. No es extraño, pues, que en estos momentos, se prefieran los términos “antipsicóticos de segunda generación” o “nuevos antipsicóticos”. Y por último, ya que como todos sabemos en su momento otro elemento atípico de los nuevos medicamentos fue su coste, la propuesta de Balon de llamarlos “antipsicóticos caros” no por cínica deja de ser realista.

Estas divagaciones pueden parecer fuera de lugar, pero tienen su sentido. Es más: siempre lo han tenido, como lo refleja el hecho de que ya en 1957 se celebrase en un congreso un simposio sobre la nomenclatura a utilizar con la clorpromazina y sus sucesores. Detrás de cada uno de los términos empleados en este poco más de medio siglo se oculta una idea, un concepto, sobre los que es el fármaco y sobre cuál es su acción terapéutica. No es lo mismo, desde luego, hablar de atarácnicos (y de lobotomía química) o de neurolépticos (o camisa de fuerza química) que de antipsicóticos o antiesquizofrénicos. Igualmente, tampoco es lo mismo considerar o no necesaria la presencia de un efecto secundario (parkinsonismo) para que un medicamento sea efectivo. Y ciertamente no debe perderse de vista que en la práctica en estos años ha variado el concepto de psicosis y se han delimitado en la esquizofrenia diferentes síndromes. O que el efecto diferencialmente beneficioso de los nuevos medicamentos sobre la sintomatología negativa o conductual ha sido todo un argumento de marketing.

Dejamos para el final otra consideración de gran peso: los neurolépticos o antipsicóticos, típicos o atípicos, se utilizan desde hace años, con autorización o sin ella y con visado o sin él, en muchas indicaciones que trascienden la categoría de esquizofrenia o incluso la aparentemente más amplia y transversal de psicosis. Lo lógico sería, por lo tanto, acuñar un término que englobase sus acciones reales o supuestas tanto sobre la esquizofrenia como sobre el trastorno bipolar, los síntomas conductuales de la demencia y las diferentes formas de comportamientos impulsivos. Atípicos como la quetiapina o el aripiprazol y típicos de toda la vida como la sulpirida se utilizan como coadyuvantes en la depresión o incluso como antidepressivos. También habría que aludir a su empleo como potenciadores en la depresión o en el trastorno obsesivo – compulsivo. Y todo eso, sin olvidar su uso como antieméticos, antihipo, sedantes, analgésicos, hipnóticos y alguna otra indicación que sin duda nos

dejaremos en el tintero. Como respuesta a tamaña versatilidad la FDA describió a uno de ellos, la olanzapina, no ya como antipsicótico, sino como psicotropeo, un nombre dolorosamente vago y ambiguo, que tenemos que añadir a la amplia nómina ya comentada.

Pero en realidad, la FDA no ha aportado nada novedoso. No hay más que reparar en que la clorpromazina tiene desde hace casi 60 años un nombre comercial –Largactil- que hace alusión a la amplia variedad de sus acciones y efectos (large action), o que en el mercado iberoamericano se la conoce como Ampliactil, obvia versión del original. Una vez más queda claro que no hay nada nuevo bajo el sol. Habrá que pensar en llamar a estos productos "largactílicos" o algo por el estilo...

Fuentes

- Balon C. Name for New Class of Antipsychotic Medications. Am J Psychiatry 2004; 161:930-931 [Texto completo]
- Etain B, Roubaud L. Jean Delay, M.D., 1907–1987. Am J Psychiatry 2002; 159: 1489 [Texto completo]
- Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, Massachussets: Harvard University Press, 2002
- King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. J Psychiatry Neurosci 2002; 27: 168-75 [Texto completo]
- Lehmann HE. Before they called it Psychopharmacology. Neuropsychopharmacology 1993; 8: 291-303
- Mazana JS, Pereira J, Cabrera R. Cincuenta años de clorpromazina. Rev Esp Sanid Penit 2002; 4: 101-113
- Mitchell P. Chlorpromazine turns forty. Aust N Z J Psychiatry 1993; 27: 370-3 [Abstract].

©RSMB2015

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

Han colaborado en este número: Gregorio Montero; Ainara Arnaiz

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