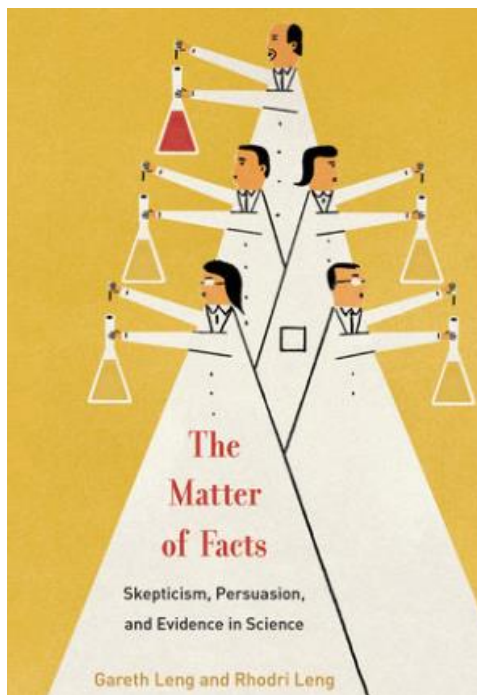




- LOS PELIGROS DE LOS SEGOS DE PUBLICACIÓN Y CITACIÓN
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ABUSO DE ALCOHOL
- LA WATCH LIST, CONTAMINACIÓN DE LAS AGUAS Y LA VENLAFAXINA Y DESVENLAFAXINA
- DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS CONTRA EL ALZHEIMER
- MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE DEPRESIÓN
- ZURANOLONA
- LEMBOREXANT PARA EL INSOMNIO
- OLANZAPINA Y SAMIDORPHAN
- PALIPERIDONA SEMESTRAL
- ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS
- PSICOFARMACOLOGÍA JURÁSICA: PIMOCIDE (ORAP®)

LOS PELIGROS DE LOS SEGOS DE PUBLICACIÓN Y CITACIÓN

Se trata de un artículo de divulgación, adaptación del libro de Gareth y Rhodri Leng "*The Matter of Facts: Skepticism, Persuasion, and Evidence in Science*". Y de forma sencilla y amena alerta acerca de la fragilidad del sistema de comunicación científica, amenazada por diversos sesgos: las decisiones que toman personas con objetivos de investigación particulares y con una innata propensión al error, pueden afectar a las creencias de los demás de una forma poco predecible.



Por poner un ejemplo de cierta actualidad, cuando Trump promovía a la hidroxiclороquina como remedio mágico para el COVID-19, Anthony Fauci, a la sazón director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, en sus siglas en inglés), (no sabemos si aún asesor de la Casa Blanca en esta crisis del coronavirus) y con una larguísima trayectoria a sus espaldas tanto en la salud pública americana como como experto en enfermedades infecciosas, salió al paso para contradecir a su presidente y declarar que, de hecho, la evidencia científica venía a decir lo contrario, que la hidroxiclороquina no era efectiva. Fauci creemos que sigue en el cargo, lo cual, sin duda, tiene su mérito tras llevar la contraria a Trump. O si fuera el caso a Putin, vaya.

La ciencia debiera estar sometida a una exigencia casi moral de evaluar toda la evidencia disponible mediante criterios objetivos, y no solo la encaja en



nuestros prejuicios, maneras de ver el mundo o intereses. Sin embargo, si se examina la calidad de la evidencia en la literatura científica, cómo se utiliza esa evidencia y como se difunde y modela las opiniones de la comunidad científica, se hace evidente que los mitos y las medias verdades se difunden y a veces copan la literatura científica.

Sesgo de publicación: es quizás el más conocido, el que surge de la muy preferente publicación de estudios con resultados positivos sobre los negativos o no concluyentes. Así que los estudios que no soportan la hipótesis esperada (y deseada) se quedan en el cajón.



Hay varios mecanismos que llevan a este sesgo; la publicación acelerada y preferente de resultados positivos frente a los negativos o equívocos; solo referir en una publicación los resultados positivos de un estudio obviando los que habiéndose también medido han resultado negativos; o el de colocar los artículos con resultados negativos en revistas de escaso prestigio mientras que los resultados positivos terminan en Lancet, por ejemplo. En 2015, Michal Kicinski y cols se tomaron la molestia de examinar 1106 meta-análisis de la Cochrane: los meta-análisis

sobre eficacia de una intervención tenían muchas más opciones de incluir estudios con resultados positivos. Y los meta-análisis sobre seguridad de una intervención muchas más probabilidades de incluir estudios en los que no se encontraba evidencia de efectos secundarios que aquellos de demostraban su existencia.

Sesgo de citación: ya en los años 80 empezó a advertirse que los estudios con resultados positivos, confirmatorios de la hipótesis, eran citados con mayor frecuencia que el resto. El artículo proporciona diversos e ilustrativos ejemplos, aunque me quedo con éste, el protagonizado por el neurólogo Steven Greenberg, allá por 2009. Greenberg se interesó en investigar el grado en que una afirmación frecuentemente citada y dada por buena en la literatura tenía realmente un soporte en evidencia. En este caso la idea, totalmente aceptada, de que los pacientes que presentan miositis por cuerpos de inclusión muestran una acumulación de beta-amiloide en las fibras estriadas musculares. Este hallazgo, que tiene obvias implicaciones en el desarrollo de posibles tratamientos, aparecía reflejado como un hecho en más de 2000 artículos al respecto. Pero Greenberg encontró únicamente 12 artículos que habían investigado el asunto de forma directa; seis de ellos avalaban la idea y los otros seis no, y los que la soportaban eran de menor calidad técnica. Los primeros 4 artículos que daban soporte a la presencia de beta-amiloide procedían del mismo laboratorio y dos de ellos probablemente utilizaban los mismos datos sin citarlo. Así que Greenberg quería entender de qué manera algo con tan escasa evidencia había llegado a convertirse en pregunta de examen MIR, es decir, casi un axioma. Y la respuesta está, precisamente, en el sesgo de citación. Los



primeros 10 estudios se publicaron entre 1992 y 1995. Hasta 2007, se publicaron 242 artículos sobre el beta-amiloide en el músculo de pacientes con miositis que contenían 214 citas a estos 10 primeros artículos, el 94% de las veces a los 4 artículos que habían ofrecido resultados a favor de la presencia de beta-amiloide y un escaso 6% de citas a los 6 artículos que no tuvieron esa suerte. Al final, el conocimiento acerca del beta-amiloide procede directamente de 4 revisiones, que citan únicamente los 4 artículos fans del beta amiloide, pero ninguno de los negativos.

Esto de alguna manera también alude al llamado efecto Mateo, basado en un pasaje de su evangelio en el que textualmente se dice: *al que tiene se le dará y tendrá en abundancia; pero al que no tiene incluso lo que tiene se le quitará*. El efecto Mateo es una expresión acuñada en 1968 por el sociólogo Robert Merton, que describe como los científicos más famosos son de entrada más reconocidos (y citados, independientemente de la calidad de sus contribuciones), en detrimento de los menos conocidos, por lo que su influencia y presencia en las citas que sostienen los resultados de las publicaciones es desproporcionada. Como se recoge en un [artículo muy interesante al respecto de Mario Bunge](#), si un premio Nobel dice una gansada, ésta aparece en todos los periódicos, pero si un oscuro investigador tiene un golpe de genio, el público ni se entera.

El efecto San Mateo

L'effet Saint Mathieu
The St Matthew effect

Mario Bunge

[Resumen](#) | [Índice](#) | [Texto](#) | [Notas](#) | [Cita](#) | [Autor](#)

Distorsión de las citas: en 1980, Jane Porter y Hershel Jick publicaron una carta de cinco frases de extensión en el New England con el título *Addiction Rare in Patients Treated with Narcotics*. En resumen, tras indagar en las historias clínicas de casi 12.000 pacientes tratados con al menos un opioide solo encontraron 4 casos de adicción. Así que la conclusión fue que el uso generalizado de estos medicamentos no suponía un riesgo de futura dependencia, al menos en pacientes sin historial de la misma. En 2017, en otra carta en el New England, Pamela Leung y cols referían que la carta de Porter y Jick había sido citada en 608 artículos publicados entre 1981 y 2017, un 72% de los mismos para apoyar la escasa capacidad adictiva. Pero casi 500 de estos artículos no explicaban que la carta se refería específicamente a su uso en pacientes hospitalizados, es decir, en un entorno controlado bajo constante supervisión, y parece sensato pensar que esta omisión trasladaba una falsa seguridad del uso de opiodes como analgésicos.



Y desde luego es muy habitual que las citas se copien directamente de un artículo a otro, sin siquiera leerlas. De hecho, existen citas de artículos que ni siquiera existen, como en este caso...

Van der Geer, J., Hanraads, J. A. J., Lupton, R. A. 2010. The art of writing a scientific article. J Sci. Commun. 163 (2) 51–59.

...que ha sido citado en más de 480 ocasiones. En realidad, era una cita ficticia usada en una guía de estilo como ejemplo de cómo citar un artículo en las revistas de una conocida editorial científica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ABUSO DE ALCOHOL

Se trata de una revisión de la evidencia de los tratamientos farmacológicos disponibles publicada en mayo pasado:



MAYO CLINIC
PROCEEDINGS

REVIEW | VOLUME 95, ISSUE 9, P1964-1977, SEPTEMBER 01, 2020

Evidence-Based Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorder

Clinical Pearls

Jeremiah Fairbanks, DO • Audrey Umbreit, PharmD, RPh • Bhanu Prakash Kolla, MD • ...
Terry D. Schneekloth, MD • Larissa L. Loukianova, MD, PhD • Shirshendu Sinha, MBBS, MD

Show all authors

Published: May 20, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.030> • 

La revisión defiende básicamente el que a pesar de que existen tratamientos farmacológicos eficaces, menos del 9% (los datos se refieren a los EEUU) reciben tratamientos más o menos específicos. En EEUU cuentan con indicación aprobada por la FDA el acamprosato, la naltrexona (tanto oral como inyectable de acción prolongada) y el disulfiram (Antabus®). Y según refiere el artículo, el baclofen ha recibido en Francia una autorización temporal para esa indicación. También hace referencia a la posible utilidad de medicamentos que no disponen de esta indicación aprobada, incluyendo la gabapentina, el topiramato y el ondansetrón.



Según el artículo la naltrexona parece más útil en reducir el consumo (la cantidad ingerida) y el acamprosato la abstinencia, aunque según algún metaanálisis estas diferencias pueden ser escasamente significativas.

En España cuentan con autorización para esta indicación el disulfiram, el acamprosato (Campral®) y nalmafeno (Selincro®). También la cianamida cálcica (Colme®), fármaco aprobado allá por 1971 pero revocada su autorización y suspendida su comercialización en julio de 2019, a petición del laboratorio fabricante, a la sazón FAES, empresa ubicada en Leioa.

LA WATCH LIST, CONTAMINACIÓN DE LAS AGUAS Y LA VENLAFAXINA Y DESVENLAFAXINA

Por primera vez la comisión europea se plantea incluir psicofármacos en su watch-list de contaminantes. Y los afortunados han sido venlafaxina y desvenlafaxina. En 2018 ya amenazaron con ello, y ahora por fin los han incluido.

Esto implica que durante 2 años una serie de estaciones de muestreo repartidas por toda Europa medirán las concentraciones de estos antidepresivos. Si encuentran que las concentraciones son peligrosas, finalmente, se podría determinar un límite legal de venlafaxina y desvenlafaxina en el agua, como ya ocurre para otros muchos contaminantes. Las consecuencias que esto pudiera tener en la práctica son difíciles de prever; o bien los sistemas de depuración de aguas consiguen eliminar en suficiente medida los residuos correspondientes o la única manera sería limitar su prescripción. Ya nos hemos eco en otras ocasiones de las apreciables concentraciones de psicofármacos en las aguas y sus posibles consecuencias, aunque ahora mismo no soy capaz de encontrar la entrada concreta...

The screenshot shows the EU Science Hub interface. At the top, there's a search bar and the text 'EU SCIENCE HUB The European Commission's science and knowledge service'. Below that, a breadcrumb trail reads: 'European Commission > EU Science Hub > Publication > Selection substances 3rd watch list under water framework directive'. A navigation menu includes 'About Us', 'Research', 'Knowledge', 'Working With Us', 'Procurement', 'News & Events', and 'Our Communities'. On the left, a 'Knowledge' sidebar lists categories like 'Knowledge & competence centres', 'Scientific tools & databases', 'Publications', 'Reference & measurement', 'Patents & technologies', and 'Training'. The main content area features the title 'Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive' with an abstract and a thumbnail of the report cover. The abstract states: 'The 1st Watch List (WL) was established by the Commission Implementing Decision (EU) 2015/4951 in March 2015. The list was updated in June 2018 by Commission Implementing Decision (EU) 2018/840. During that update, the insecticide metaflumizone and the antibiotics amoxicillin and ciprofloxacin were added to the list. The purpose of this report is to propose candidate substances for the 3rd WL. Three pillars of information were used to select the candidate substances. The first pillar is the outcome of the last prioritisation exercise, the second includes the outcome of the review of the 1st WL and recommendations for the 3rd WL, and...'. The thumbnail shows the report cover with the title and a landscape image. On the right, a 'Related topics' box lists 'Water', 'Environmental monitoring', and 'Green and circular economy'.

**DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS CONTRA EL ALZHEIMER**

Lo cuentan en Psychiatric News; y es que tras los fracasos repetidos en el desarrollo de medicamentos centrados sobre todo en el beta-amiloide, la industria se mueve buscando otros caminos más prometedores. El caso es que, de los 121 ensayos en marcha registrados en febrero pasado para el tratamiento del Alzheimer, solo 16 se enfocaban en la proteína amiloide y 11 en la tau.

PSYCHIATRIC NEWSDEPARTMENTS ▾ **Clinical & Research** Professional Government & Legal Community Psychopharmacology[Back to table of contents](#)CLINICAL & RESEARCH**Alzheimer's Pipeline Edges Away From Amyloid****TERRI D'ARRIGO**Published Online: 14 Oct 2020 | <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2020.10a12>

Más allá de otras consideraciones que señala el artículo, es interesante el que una de las vías relevantes de investigación es la del desarrollo de medicamentos eficaces contra los síntomas psiquiátricos que con tanta frecuencia se asocian a la enfermedad, más aún teniendo en cuenta las limitaciones y riesgos de los tratamientos estándar actuales. Uno de ellos, la

**THE LANCET
Neurology**

Volume 17, Issue 3, March 2018, Pages 213-222



Articles

Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study

Prof Clive Ballard MBChB^{1,2,3,4}, Carol Banister MBChB⁵, Zunera Khan MSc⁶, Prof Jeffrey Cummings MD⁵, George Demos MD⁴, Bruce Coate MPH⁴, James M Youakim MD⁴, Randall Owen MD⁴, Srdjan Stankovic MD⁴
ADP Investigators[Show more ▾](#)[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30039-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30039-5)[Get rights and content](#)

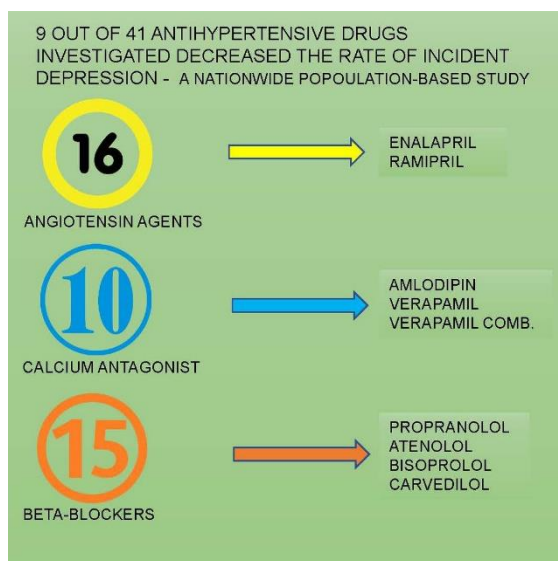
pimavanserina, un antipsicótico aprobado en EEUU con el nombre de Nuplazid® para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson y que es el primer antipsicótico que no produce bloqueo de receptores dopaminérgicos; es un agonista inverso de receptores 5-HT_{2A}. Lancet Neurology publicaba allá por 2018 un ensayo clínico fase II en el que pimavanserina mostró eficacia en pacientes con Alzheimer y síntomas psicóticos, aunque no sabemos si hay ensayos más extensos fase III

posteriores.



MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS Y RIESGO DE DEPRESIÓN

Lo publicaba en agosto la revista *Hypertension*; se trata de un estudio danés (como buen país nórdico con exhaustivos registros poblacionales) en el que se investiga la posible asociación entre el uso de antihipertensivos (41 distintos, exactamente) y el desarrollo de clínica depresiva. Los participantes fueron seguidos durante 10 años y se buscó específicamente la



presencia de nuevos diagnósticos de depresión y/o prescripción de antidepresivos. Con tanto antihipertensivo, los mecanismos acción son bastante dispares, por lo que es difícil buscar un denominador común para un posible efecto depresógeno: antagonistas del calcio, IECAs, Beta-Bloqueantes, diuréticos...Pues parece que todos, salvo los diuréticos, se asocian a una reducción significativa del riesgo de depresión, y ningún fármaco, diuréticos incluidos, incrementa el riesgo. Bueno, los autores hipotetizan que la hipertensión y la depresión comparten la presencia de inflamación de bajo grado y neuroinflamación, y que los antihipertensivos tienen efectos antiinflamatorios. No sé yo, mucho me parece decir esto...

Hypertension

WHA Journals Journal Information All Issues Subjects Features

Home > Hypertension > Vol. 76, No. 4 > Antihypertensive Drugs and Risk of Depression

FULL ACCESS
RESEARCH ARTICLE

Antihypertensive Drugs and Risk of Depression

A Nationwide Population-Based Study

Lars Vedel Kessing, Helene Charlotte Rytgaard, Claus Thorn Ekstrøm, Christian Torp-Pedersen, Michael Berk, Thomas Alexander Gerds

Originally published 24 Aug 2020 | <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605> | Hypertension. 2020;76:1263–1279

Tools Share

is related to

ZURANOLONA

Por lo que nos cuentan aquí, es un esteroide neuroactivo en investigación que en un ensayo fase III ha mostrado actividad antidepresiva relevante. La novedad entre comillas es que parece ejercer su efecto antidepresivo de forma rápida (dentro de las primeras dos semanas en la mayoría de pacientes). El fármaco se presenta así, como un tratamiento que con una



administración (oral) diaria durante 14 días (en algunos casos también dice que requiere repetir de nuevo el tratamiento otras dos semanas), es efectivo en la depresión mayor y la depresión postparto. Su perfil farmacológico se asemeja al brexanolone (Zullreso®), una medicación que se administra por vía intravenosa y que fue aprobada por la FDA en 2019 específicamente para el tratamiento de la depresión postparto.

Literalmente nos informan de que zuranolona es un “esteroide neuroactivo modulador alostérico positivo de receptores GABA-A”. Es decir, aumenta la actividad de la proteína receptora GABA –A. Al parecer este efecto también lo tiene el propio alcohol, el zolpidem o las benzodiazepinas.

October 15, 2020

[◀ Back](#)

Sage Therapeutics Announces Positive Interim, Topline Zuranolone Safety and Tolerability Data from Open-Label SHORELINE Study in Patients with MDD

El ensayo incluyó a 725 pacientes con depresión mayor, que recibieron una única dosis diaria del fármaco durante 14 días. De estos 725 pacientes, 143 (más o menos un 20%) no obtuvieron respuesta al tratamiento y salieron del estudio. 458 (un 70%) de los pacientes obtuvieron una respuesta significativa a las dos semanas de tratamiento, 255 (un 40%), alcanzaron la remisión. Las cifras que se refieren resultan un tanto enrevesadas, o a mí no me salen las cuentas, pero de los 494 pacientes que continuaron en el estudio, más de la mitad requirieron más de un curso de dos semanas de tratamiento, algunos 3, 4 y hasta 5 (lo que en ese caso supone ya 10 semanas de tratamiento). Veremos a que nos lleva esta nueva carrera por nuevos antidepresivos más eficaces y más rápidos, con diferentes mecanismos de acción (y seguramente mucho más caros). Y sobre todo veremos si hay diferencias entre la eficacia en un ensayo clínico y la efectividad en la vida real, teniendo en cuenta el cajón de sastre que supone el propio concepto de depresión mayor y la heterogeneidad de pacientes diagnosticados de depresión.

LEMBorexant para el insomnio

Otro fármaco novedoso, aunque juraríamos que lo hemos mencionado en algún otro boletín. Se trata de un antagonista dual de receptores de orexina (qué tiempos aquellos en los que solo había que preocuparse de la acetil colina, la dopamina y la serotonina, y poco más). Aprobado


Table 1

Fast facts about lemborexant

Brand name: Dayvigo
Class: Dual orexin receptor antagonist
Indication: Insomnia characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance
Approval date: December 20, 2019
Availability date: June 2020
Manufacturer: Eisai Inc., Woodcliff Lake, New Jersey
Dosage forms: 5-mg and 10-mg tablets
Recommended dosage: 5 mg taken immediately before going to bed with at least 7 hours remaining before the planned time of awakening, no more than once per night. The dosage may be increased to 10 mg taken once per night based on clinical response and tolerance

y comercializado en los EEUU con el nombre comercial de Dayvigo®, pare eficaz tanto para la inducción del sueño como para su mantenimiento. Tiene un primo hermano, comercializado en 2014, el suvorexant o Belsomra®, que sepamos comercializado solo en EEUU, Japón, Australia y Canadá.

El mecanismo de acción sugerido es la modulación de la actividad de la orexina; y como la orexina estimula la vigilia y la alerta, antagonizar sus receptores reduce los despertares y mejora la continuidad del sueño. Ahora bien, la orexina (mejor orexinas, la A y la B), también llamada hipocretina/hipocretinas no sólo influye en el estado de alerta, sino que tiene funciones relevantes en el apetito e ingesta de alimentos. La única contraindicación absoluta para su uso es la narcolepsia, una patología asociada a la pérdida de neuronas productoras de orexina en el hipotálamo, por lo que

antagonizar las que quedan no parece buena idea.

OLANZAPINA Y SAMIDORPHAN

Exploring Olanzapine Plus Samidorphan and Weight Gain in Schizophrenia

November 6, 2020
 Brian Miller, MD, PhD, MPH



Relevant Topics ▾

Data from a randomized phase III trial shows promise for new treatment strategy.



También creemos haber hablado de este tema en alguna ocasión, en relación con resultados prometedores en un fase II.

Ahora Psychiatric Times se hace eco de los resultados de un fase III de la combinación olanzapina-samidorphán en pacientes con esquizofrenia, un ensayo aleatorizado (olanzapina vs olanzapina-samidorphán) con 550 pacientes. Los resultados confirman que la combinación conserva las propiedades antipsicóticas de la olanzapina a la par que mitiga el incremento de peso frecuentemente asociado al tratamiento con olanzapina, algo que podría favorecer un mejor cumplimiento del tratamiento.

Hay que aclarar quizás que samidorphan es un antagonista de receptores opiodes μ concretamente un pariente de la naltrexona, que ha sido también ensayado en el tratamiento



del abuso de alcohol y cocaína. Y también combinándolo con buprenorfina, una agonista parcial de receptores opiodes k, como antidepresivo.

PALIPERIDONA SEMESTRAL

Janssen ha solicitado a la FDA la aprobación de una formulación de paliperidona de acción prolongada que puede administrarse dos veces al año. Evidentemente aquí no estamos ante una novedad terapéutica en un sentido estricto, la paliperidona es un viejo conocido, no demasiado distinta de la risperidona, que a su vez tampoco es tan distinta del haloperidol. Y por otro lado ya disponemos de una formulación trimestral, que a primera vista parecería suficiente. La noticia resalta lo que considera un avance importante: permite centrarse menos en la administración de la medicación (y obviamente, en el cumplimiento) y más en otras intervenciones de tipo psicosocial. Es posible que sea así, aunque también es posible que pacientes que previamente eran citados para la administración del tratamiento cada dos semanas, un mes, o en el caso de Trevicta® tres meses, ahora sean citados cada seis. No parece que el modo de administración debiera suponer ventaja o inconveniente para hacer otras cosas, la verdad...

Janssen Seeks Approval for First 6-Month Long Acting Injectable

November 02, 2020



ANÁLISIS FARMACOGENÉTICOS

El perfil genético de cada persona afecta al metabolismo de la medicación que toma, y al menos en teoría, conocerlo podría ayudar a mejorar la prescripción de psicofármacos en un determinado paciente. [Este sencillo artículo de Current Psychiatry](#) repasa algunas cuestiones relevantes al respecto. Qué se puede obtener y qué relevancia tiene, cuándo pedirlo, qué pasos seguir previamente (incluyendo el consentimiento del paciente, sobre una información que podría resultar en extremo sensible), cómo obtener las muestras y cómo interpretar los resultados. Está bien como ejercicio teórico, aunque en la práctica clínica cotidiana no parece hoy en día un recurso habitual.

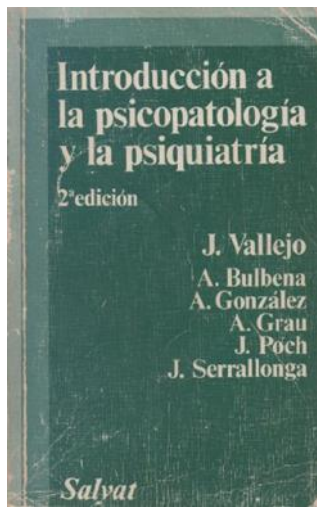
Pharmacogenetic testing: 5 Questions

Ailyn D. Diaz, MD, and Kurt Moran, PMHNP-BC

PSICOFARMACOLOGÍA JURÁSICA: PIMOCIDE (ORAP®)



En los años 80 se editó el “Vallejo Ruiloba”, un texto introductorio a la Psiquiatría y Psicopatología con un notorio impacto que se tradujo en sucesivas ediciones del texto. Alguna recogía la respuesta favorable al neuroléptico pimozida observada en el delirio hipocondriaco, denominado por Munro “psicosis hipocondriaca monosintomática” (PHM). Esta aparente especificidad, según se cuenta, mereció honores de pregunta de examen MIR, lo que no es poco honor, dicho sea de paso.



Más adelante, la pimozida llegaría a ser considerada fármaco de elección para los trastornos delirantes, dejando el reducido ámbito de una variante determinada y parcelada de esa patología para ampliar su acción terapéutica a otras formas. Pasados esos tiempos de gloria, la pimozida es hoy en día un fármaco muy poco utilizado, sujeto a desabastecimientos intermitentes y arrinconado en el arsenal terapéutico. No solo no se le atribuye una especial acción contra los trastornos delirantes, sino que se le considera un producto engorroso, con interacciones enzimáticas que complican un notable riesgo de inducción de arritmias graves. Además, sus características farmacodinámicas hacen complejo su uso con fármacos de perfil similar sobre el ritmo cardiaco. A su vez, el concepto de PHM prácticamente ha desaparecido, convirtiendo aquel deslumbramiento por la acción específica del fármaco en algo que no parece desproporcionado calificar como moda.

La Psicosis Hipocondriaca Monosintomática, concepto propuesto por Munro, es difícil de separar de la pimozida. En 1975, este autor describió con Riding la efectividad de la pimozida en lo que denominaron psicosis monosintomáticas, y ese mismo año, en el título de otro trabajo citaba expresamente el concepto de “Psicosis Hipocondriaca Monosintomática”, aunque sin definirla. La noción de PHM se refiere a la presencia en el primer plano clínico de un delirio hipocondriaco. El término “monosintomática” no entraña que estén ausentes otros síntomas, sino que no forman parte del proceso psicótico y son reacciones psicogénicas al delirio, en forma de angustia, depresión, conductas de evitación, ira o sentimientos de vergüenza. Lo esencial es que la preocupación por el cuerpo es de naturaleza psicótica, y no “neurótica” (estamos en años previos a la publicación, en 1980, del DSM-III, que desterró el concepto de neurosis de la nosología). Lo importante, pues, es la ruptura del juicio de realidad. Siguiendo al propio Munro, que publicó un *checklist* para facilitar el diagnóstico de la entidad, la PHM puede presentarse a cualquier edad y afecta a los dos sexos por igual. Es relativamente común que se presenten casos de *folie à deux*. La convicción de padecer un problema físico lleva al paciente a visitar sucesivos especialistas o a intentar tratamientos idiosincráticos. Se distinguen tres variantes principales:

- Ideas delirantes relacionadas con el olor, en las que el paciente está convencido de que desprende mal olor corporal o cree con firmeza delirante que tiene una halitosis pestífera.



- Delirio de infestación (gusanos, insectos, cuerpos extraños bajo la piel), o parasitosis delirante, conocida también como “síndrome de Ekbom”, por el neurólogo sueco que los describió por vez primera. Se ha asimilado a la parasitosis delirante el recientemente descrito síndrome de Morgellons (7), un cuadro en el que las personas afectadas presentan lesiones cutáneas debidas a rascado y mordido persistente que a su vez se pone en marcha por sensaciones de hormigueo, creencia de la presencia de fibras a modo de cuerpo extraño en la piel, etc., que, en línea con la observación de delirios compartidos en el la PHM, se ha divulgado, extendido y tal vez inducido en buena medida a través de la Red, dando pie a que se le tilde de un “meme de Internet” (8)
- Delirios de fealdad o deformidad (dismórficos)

La PMH es pues un síndrome variado que se diferencia por su temática unitaria (aproximadamente), por la centralidad de esta, y por su carácter psicótico. La bibliografía previa alemana y escandinava, ya introdujo conceptos relacionados tan sonoros como el de alucinosis táctil crónica, alucinosis delirante táctil, zoiasis interna delirante, síndrome de referencia olfatoria (o, aún más impactante, autodisismofobia, aunque se diferencia la bromhidrosifobia si la convicción de emitir mal olor se circunscribe al sudor) o, en fin, delirio de dermatozoiasis. Términos que demuestran no solo la capacidad descriptiva o el dominio del griego de los clásicos de la Psiquiatría, sino también su pedantería y su querencia por los palabros rimbombantes.

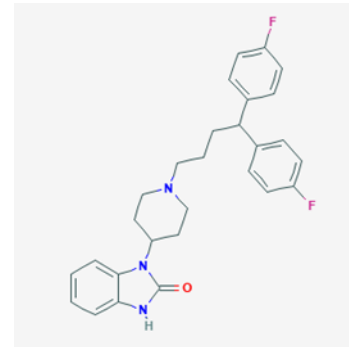
Pertenece al grupo de las difenilbutilpiperidinas, la pimozida fue sintetizada por Janssen en 1963. Tiene una alta potencia antipsicótica, incluso superior a la del haloperidol, al antagonizar los receptores dopaminérgicos D₂, D₃ y D₄, así como el 5-HT₇. Esta última acción le confiere supuestamente una capacidad antidepresiva que no se corresponde con la aparición de depresión en pacientes tratados con el fármaco. También bloquea el hERG¹, a lo que podría deberse su acción arritmogénica.

La pimozida se comercializó a nivel internacional con el nombre Orap (*Oral Antipsychotic*) y está disponible en España desde 1971, en presentaciones de 1 y 4 mg (Forte). Su ficha técnica (revisada tan recientemente como septiembre de 2017), sigue indicando su empleo en las psicosis agudas y crónicas y en trastornos de ansiedad. A pesar de que no es precisamente el más seguro de los fármacos, tal y como se verá más adelante, la ficha no limita su dosis de mantenimiento en ancianos, algo que choca teniendo en cuenta que se fijaron para citalopram o escitalopram, cuya capacidad arritmogénica es más controvertida. Asimismo, la ficha prevé también su empleo en “pacientes pediátricos”, si bien se aclara que en “menores de 3 años la

¹ El gen hERG es el homólogo humano de un gen descrito inicialmente en la *Drosophila*, el llamado *Ether-à-go-go*. Este, a su vez, debe su nombre a William D. Kaplan, que observó que en moscas con mutaciones en ese gen anestesiadas con éter unas sacudidas de las piernas le evocaron un baile por entonces popular en un nightclub de California, el Whisky A Go-Go (Kaplan WD, Trout WE 3rd. Activity and reactivity of shaker flies. *Genetics* 1968; 60: 191)



experiencia es muy limitada”. En los EEUU la pimozida fue aprobada por la FDA como medicamento huérfano y exclusivamente para el tratamiento del Trastorno de Tourette.



Envase de Orap Forte cuando era comercializado por Janssen. Actualmente lo comercializa Eumedica N.V.

Una de sus características farmacodinámicas más notables es el antagonismo de ciertos receptores opiáceos, a lo que se atribuyó su acción presuntamente selectiva sobre la PHM y otro rasgo peculiar como es su acción antipruriginosa. En cambio, ya desde su introducción la pimozida destacó por su escasa acción sedativa, lo que hizo que se cuestionase su utilidad en fases agudas de la esquizofrenia. Este reducido potencial sedativo se relaciona verosímelmente con su escasa afinidad por los receptores H₁. Otra curiosa acción es su capacidad antimicrobiana selectiva sobre la *Listeria monocytogenes*, demostrada en ratones, pero no así en humanos. Destaca también por su larga vida media, casi 55 horas (15), que llevó a que hace casi 40 años se valorase la posibilidad de su empleo con una única dosis semanal, en un ensayo comparado frente a flufenazina de acción prolongada. La pimozida no salió mal parada en términos de protección frente a descompensaciones psicóticas, pese a que la fluctuación en los niveles de prolactina demostró que su acción antagonista D₂ era intermitente y ligada a la biodisponibilidad del fármaco. Asimismo, se observó una reducción de peso, pero también leves discinesias tardías (16). Este secundarismo enlaza con el hecho de que la pimozida es un antipsicótico típico muy potente, con una capacidad de inducir parkinsonismo, discinesia tardía e incluso síndrome neuroléptico maligno, superior a la de otros medicamentos de su grupo (17). Otra característica es la prolongación dosis-dependiente del QTc (18) por bloqueo de los canales hERG, con lo que a dosis altas o concentraciones elevadas de pimozida existe un riesgo de *torsades de pointes*, taquicardia ventricular y muerte súbita, por lo que la pimozida se considera fármaco de riesgo, incluso a dosis terapéuticas (2). La ficha técnica española indica que “no debería emplearse en caso de prolongación del intervalo QT adquirida”, así como que “debería realizarse un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento” y “repetirse periódicamente durante el tratamiento”. Si surgieran cambios en la repolarización (prolongación del intervalo QT, cambios en la onda T o aparición de onda U) o arritmias, habría que revisar si es imprescindible mantener el fármaco y, en todo caso, monitorizar cuidadosamente a los pacientes, considerar situaciones de riesgo o medicamentos concomitantes que puedan estar provocando estos fenómenos (ver más adelante) y reducir las dosis de pimozida o suspenderla. En todo caso, se indica que deberá retirarse si el QT o QTc excede de 500 mseg.



El catabolismo hepático corre a cargo del CYP3A4 y, en menor medida, del CYP1A2 (19), pero recientemente se ha demostrado también la participación del CYP2D6 (20). Por ello, su uso conjunto con inhibidores de estos isozimas puede incrementar los niveles plasmáticos y la semivida de eliminación de la pimozida. Entre estos productos figuran en la ficha técnica inhibidores del CYP3A4, como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol), antivirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, este último, ya no comercializado en España), macrólidos (eritromicina, claritromicina, diritromicina o troleandromicina, los dos últimos, no disponibles en nuestro mercado) y nefazodona (retirado hace más de 15 años del mercado español). Por el mismo motivo debería evitarse el zumo de pomelo. Aunque no se cita en su ficha técnica, la pimozida no es un fármaco a utilizar en personas en tratamiento con algunos antivirales de acción directa frente al VHC (AAD) (21), en particular, Boceprevir, Telaprevir y Simeprevir (actualmente solo está comercializado en nuestro país el último de los tres). A su vez, los inductores del CYP3A4, como la carbamazepina, reducirán los niveles y el efecto de la pimozida. Puesto que como se ha señalado también interviene en su metabolismo el CYP2D6, tampoco debería emplearse con inhibidores de este isozima, entre los que la ficha técnica señala a la quinidina (no disponible en nuestro mercado) y a los ISRS, de los que se nombra específicamente a sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram; no se cita, pues, a la fluoxetina, considerada en su propia ficha técnica un inhibidor del CYP2D6. En cambio, se añade que debe considerarse la interacción “teóricamente posible” con la fluvoxamina, en tanto que inhibidor del CYP1A2. En los EEUU, la posibilidad de determinar si una persona es metabolizadora lenta a nivel del CYP2D6, junto con la mayor presencia de este rasgo en la población afroamericana, ha hecho que la FDA haya emitido recomendaciones sobre el uso de pimozida que afectan al estudio genético de este isozima y a la dosis total autorizada en metabolizadores lentos, así como a su ritmo de escalada.

A nivel farmacodinámico, su acción arritmogénica hace que no deba emplearse en asociación con fármacos con acción similar. La ficha técnica cita a los antiarrítmicos Clase IA (como, de nuevo, quinidina, junto con disopiramida, y procainamida) y los de Clase III (como amiodarona y sotalol), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina), ciertos antidepresivos tetracíclicos (como maprotilina), otros fármacos antipsicóticos (como fenotiazinas y sertindol), “*ciertos antihistamínicos*” (recoge dos retirados del mercado español), y una miscelánea de productos igualmente no disponibles (cisaprida, bepridil, halofantrina y esparfloxacino), remarcando que “*esta lista es sólo indicativa y no exhaustiva*”. La ficha técnica también recomienda evitar el uso conjunto con fármacos causantes de alteraciones electrolíticas, citando a los diuréticos, en particular, los que puedan causar hipocalemia. Pero menciona a la fluoxetina, cuya ficha técnica alerta sobre el riesgo arritmogénico de su combinación con pimozida.

Nos encontramos, pues, ante un nuevo ejemplo del caos de las fichas técnicas: indicaciones de dudosa base o que representan matar moscas a cañonazos, omisión de información de seguridad importante, referencias a fármacos no comercializados e inconsistencias en relación con las interacciones.



El encuentro de la PHM y la pimozida



Alastair Munro

En 1975 Munro publicó con Riding una serie de casos informando de la buena respuesta a pimozida en seis pacientes con PHM. Los autores no explicaban por qué habían optado por el fármaco, pero su reciente comercialización tal vez les llevara a elegirlo para ver qué daba de sí en casos con respuesta nula o escasa los productos previamente ensayados. Munro publicó más casos en los que refería efectividad de la pimozida, siempre de forma anecdótica: series muy pequeñas (como una de cuatro pacientes con lo que podría etiquetarse de síndrome de Ekblom, pacientes con síndrome de referencia olfatoria, o una comunicación sobre dos pacientes, una de las cuales rechazó el tratamiento. Aunque con una óptica actual este grado de evidencia sería muy cuestionable,

Munro insistía en el uso de la pimozida, cuya eficacia juzgaba “dramática” y superior a la de antidepresivos, a pesar de que esa valoración no tenía más base que el juicio del autor en relación con comunicaciones puntuales de casos en los que la PHM se había tratado exitosamente con Imipramina, nortriptilina o doxepina, y a pesar también de que el propio Munro citaba la relación entre los trastornos delirantes y los afectivos.

Otro autor que defendió con entusiasmo el uso de la pimozida en la PHM fue Reilly, que publicó una disertación apuntando lo atractivo y tentador que resultaba relacionar la recortada fenomenología de la PHM y la aparentemente selectiva acción bioquímica del fármaco. El mismo autor comunicó un caso de parasitosis delirante resuelto con pimozida y se posicionó a favor del empleo del fármaco de manera específica en pacientes atendidos por este problema en Dermatología.

Así pues, para mediados de los 80, momento en que se editó en España el libro al que hacíamos referencia, la efectividad de la pimozida en la PHM se consideraba tan establecida que en una exposición de un caso se daba a entender que era la primera variante de trastorno delirante para la que existía un tratamiento útil, algo muy de remarcar teniendo en cuenta el mal pronóstico de estos cuadros. La idea se extendió pese a que otros antipsicóticos coetáneos eran también eficaces según comunicaciones tan puntuales como las que glosaban las excelencias de la pimozida. Así, Munro insistía en la respuesta superior a pimozida, lo que se atribuía a su gran potencia antidopaminérgica. Se postuló una dosis máxima de 6 mg/d, partiendo de posologías iniciales de 1 a 2 mg/d, incrementadas lentamente. Esta aparente especificidad sugirió explicaciones detenidas. Duke apuntó que la pimozida podría mejorar las parestesias de la neuralgia postherpética a la manera en que un neuroléptico mejora las alucinaciones. Su antagonismo opiáceo se convirtió en una línea argumental privilegiada, ya que los medicamentos con esta acción pueden suprimir a nivel central sensaciones periféricas anómalas que en los pacientes con PHM podrían reforzar las



creencias delirantes. Dicho de otra manera, si era ese su mecanismo de acción, el producto tenía más de corrector de disestesias que de auténtico antipsicótico. Para Johnson y Anton, la pimozida añadía la ventaja de que la FDA lo había autorizado solo para el tratamiento del Tourette, un diagnóstico que a ojos de los pacientes resultaría mucho más aceptable (*palatable*, en el original) que el de esquizofrenia o psicosis. Esto evoca la añeja convicción, traducida en práctica clínica en muchos psiquiatras españoles de que los prospectos de la sulpirida o la combinación de perfenazina y amitriptilina, que mencionaban la depresión resultaban “amables” para personas dispuestas a tratarse de supuestas depresiones y que no aceptarían un diagnóstico de psicosis.

Con los años, la pimozida se hizo con una reputación de fármaco antidelirante. Uno de los primeros que propuso esta facultad fue, de nuevo, Munro, quien comunicó un caso en el que el tratamiento con pimozida resolvió una celotipia delirante. En años posteriores se notificaron casos aislados de respuesta favorable a pimozida de diversos cuadros delirantes, a veces cercanos a la PHM, como una pseudociosis o una parasitosis delirante en el marco de una demencia. Otras veces, ciertamente, la pimozida resultaba eficaz en cuadros distantes del amplio cajón de sastre de la PHM, como en una respuesta favorable al fármaco en dos casos de erotomanía comunicados por el propio Munro, en una “paranoia litigante” o en un síndrome de Capgras. Rara vez estos casos provenían de los EEUU, donde como ha quedado dicho la FDA restringía el uso de la pimozida al Tourette y si se publicaban en revistas del país, eran contribuciones de autores extranjeros. En especial, del Reino Unido y, sobre todo, de Canadá, donde ejercía Munro, quien ya desde que emigró allí desde Gran Bretaña venía comunicando los méritos de la pimozida, y se podría decir que había creado escuela. En este sentido, el *Canadian Journal of Psychiatry* se convirtió en una revista especialmente apasionada por la PHM y la pimozida en sus diversas combinaciones, como demuestra la bibliografía sobre la cuestión.

En años subsiguientes, la pimozida fue haciendo fortuna como fármaco con acción antidelirante general, difuminándose su especificidad en la PHM. El viraje tuvo lugar en paralelo a la especialización de Munro en el campo de los trastornos delirantes, llegando a ser un autor de referencia, con importantes contribuciones sobre la parafrenia, el tratamiento de este grupo de trastornos (con especial referencia, de nuevo, a la efectividad de la pimozida), e incluso con un breve tratado sobre la cuestión en el que introdujo referencias, una vez más, al fármaco.

A mediados de los 90 surgieron los antipsicóticos atípicos, que se ensayaron en la PHM, con comunicaciones sobre una respuesta favorable a risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol o paliperidona. También se ensayaron en otras psicosis, incluidas las variantes de trastorno delirante. Para 2006, una revisión sobre el tratamiento del trastorno delirante reconocía la posible utilidad de todo tipo de antipsicóticos, aunque –publicada, por supuesto, en el *Canadian Journal of Psychiatry*– no dejaba de mencionar a la pimozida.

En los últimos años se han producido cambios que han disipado la idea de una acción específica de la pimozida sobre la PHM e incluso la misma noción del trastorno. La PHM se ha



diluido en las sucesivas ediciones del DSM desde 1980, incluyéndose en el concepto amplio, uniformizado y genérico de trastorno delirante o trasladándose hacia los trastornos somatomorfos o, más adelante, obsesivo-compulsivos. En este apartado figura en el DSM-5 el trastorno dismórfico corporal, que podría corresponder a las formas de preocupación corporal no psicótica que desgajaba Munro de la PHM. Pero la cuestión es confusa. Aunque el DSM-V todavía recoge un trastorno delirante de tipo somático que englobaría a muchas variantes de la PHM, el trastorno dismórfico corporal concibe la existencia de una variante con creencias delirantes o “con ausencia de introspección” y ya con el DSM-IV se permitía el diagnóstico adicional de trastorno delirante si en el dismórfico “la preocupación por el defecto imaginario en su aspecto físico llega a tener una intensidad delirante”. El esfuerzo de Munro por delimitar las preocupaciones somatomorfos de naturaleza psicótica frente a las que no entrañan una abolición del juicio de realidad, parece, haber sido baldío, al menos para la retorcida nosología de la *American Psychiatric Association*.

Diluido el concepto de PMH, ¿qué ha sido de su tratamiento específico con pimozida? Algunos trabajos que analizan su efectividad concluyen que no puede decirse que fuera un fármaco específico para la PHM. Se ha estudiado en pacientes con el diagnóstico DSM de trastorno dismórfico corporal, no necesariamente vinculable a la PHM si no existen esa “ausencia de introspección” o esa “preocupación delirante” a las que aludíamos más arriba, y curiosamente en el estudio se combinaba con fluoxetina (una asociación desaconsejable, como hemos visto)

Otro factor a tener en cuenta es el del auge de la Medicina Basada en la Evidencia. Desde esta perspectiva, Freudemann y Lepping, tras estudiar exhaustivamente las publicaciones sobre parasitosis delirante, concluyen que en términos de criterios AHCPR el máximo nivel de evidencia mostrado por la pimozida es IIa (al menos un ensayo controlado bien diseñado, sin randomización), y que existe bibliografía (casos clínicos, estudios retrospectivos, estudios experimentales o abiertos) que aporta evidencia de bajo nivel sobre la eficacia de la pimozida en este trastorno, ya sea primario o secundario. Centrándose en la parasitosis delirante, plantean que, aunque hay cierta base sobre la efectividad de la pimozida, no puede considerarse ya que sea un fármaco de primera elección, dado que otros productos también han demostrado su utilidad. En su opinión, la pimozida debería reservarse a (1) cuadros en los que hayan fracasado previamente dos antipsicóticos; (2) pacientes jóvenes; (3) cuando no se usen otros fármacos que puedan entrañar riesgo de interacción farmacocinética o farmacodinámica; (4) en personas sin antecedentes de cardiopatía y (5) siempre a dosis bajas, para reducir el riesgo de extrapiramidalismos, hiperprolactinemia o depresión.

En cuanto a su efectividad en el conjunto de los trastornos delirantes, hace casi 20 años Silva y colaboradores comunicaron los resultados de un pequeño estudio (siete pacientes) que no demostró que la pimozida fuera efectiva, y en sucesivas revisiones Cochrane es un antipsicótico más o menos estándar en cuanto a su perfil terapéutico, sin que existan datos que permitan posicionarse sobre si es o no específicamente eficaz en el trastorno delirante. Así pues, pasadas unas décadas del boom, la pimozida ha caído en desuso por sus secundarismos y potencial de interacciones; la patología sobre la que inicialmente se supuso que tenía una acción específica se ha diluido; y no se ha podido demostrar que sea especialmente efectiva en



el trastorno delirante. En todo ello puede influir que Munro, principal valedor de la PHM y de la especificidad de la pimozida sobre el cuadro, lleva un tiempo jubilado.

Tras este recorrido no parece exagerado decir que el uso de la pimozida en los trastornos delirantes y en la PMH fue una moda y que la especificidad en que se basaba, un espejismo o, mejor, por su polisemia, una ilusión. Si alguien tiene interés por alguna referencia citada en este texto, que nos la pida (o el texto con sus referencias completas).

RSMB201520162017201820192020

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

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

ARCHIVO

Todas las imágenes, vínculos a páginas y referencias utilizadas en este boletín tienen como objetivo la divulgación de información relevante para la práctica asistencial, en el marco del principio de uso razonable y en ningún caso suponen ánimo de lucro. Sin embargo, estamos dispuestos a retirarlas en caso de cualquier reclamación por posible infracción de las leyes de propiedad intelectual