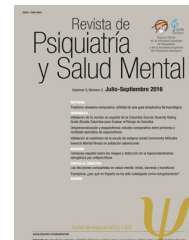




# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## EDITORIAL

### Tratamientos disruptivos en psiquiatría

### Disruptive treatments in psychiatry

Eduard Vieta



Hospital Clínic, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

La historia de la Psiquiatría está repleta de etapas en las que hubo escasos avances terapéuticos, pero también de momentos cruciales en los que se produjeron cambios auténticamente disruptivos. Quizás uno de esos momentos, por su simbolismo, fue la liberación de los enfermos mentales de sus grilletes por parte del Padre Jofre. Otro, no exento de polémica, fue el descubrimiento de las propiedades anti-agresivas de la psicocirugía, que valió el Premio Nobel al neurocirujano y alienista Edgar Moniz. Tratamientos que en su momento se vieron como revolucionarios, como la lobotomía, son hoy cuestionados olvidando que, en su momento, eran las únicas alternativas para pacientes extremadamente graves que se autolesionaban y no disponían de tratamientos efectivos. Pero el problema de los tratamientos auténticamente disruptivos, especialmente en épocas remotas que no había demasiadas opciones, es que se prestaban a un uso abusivo buscando resolver todo lo difícil con una misma herramienta; seguramente, se abusó de la lobotomía hasta usarla en pacientes en los que el beneficio-riesgo no lo justificaba, y seguramente en aquella época la opinión del paciente contaba mucho menos que ahora.

#### Los primeros tratamientos que cambiaron la historia de la Psiquiatría

La *terapia anticonvulsiva* (TEC) es, en mi opinión, el primero de los tratamientos disruptivos en salud mental que permanece vigente desde sus inicios. Obviamente, la técnica se ha mejorado y la participación del paciente en la toma

de decisiones también. La TEC es uno de esos tratamientos que también fue utilizado de forma abusiva, generalmente con la finalidad bienintencionada de mejorar a pacientes gravísimos y resistentes a otros tratamientos, pero que en muchos casos tenían enfermedades que a día de hoy consideramos que no son susceptibles de tratamiento con TEC, como trastornos obsesivos graves y trastornos de la personalidad, entre otros. Sin embargo, la principal barrera al uso actual del TEC es el estigma social asociado. Dicho estigma, como comentaremos más adelante, es también una de las causas por la que los avances en psicofarmacología raramente despiertan el mismo entusiasmo público que los que se refieren al tratamiento del cáncer y otras enfermedades no psiquiátricas. Sin duda, las psicoterapias tienen mucha mejor prensa que los fármacos psiquiátricos en la actualidad.

Quizás en lo alto del podio de los que fueron tratamientos disruptivos para las enfermedades mentales debemos situar a la *clorpromazina*. La aparición de los antipsicóticos permitió desinstitutionalizar a un gran número de enfermos mentales y devolver al mundo real a millones de personas que sufrían síntomas psicóticos, cuadros maníacos, síndromes confusionales y agitación. Aunque no curan la esquizofrenia, tanto la clorpromazina como todos sus posteriores primos hermanos han supuesto uno de los cambios más importantes en la historia de la humanidad. Entre ellos destacan el *haloperidol*, la *risperidona* y el resto de los fármacos denominados «atípicos» o de «segunda y tercera generación». Pero el que merece mención aparte y entra en el selecto grupo de «tratamientos disruptivos vigentes» es la *clozapina*. La clozapina se comporta de forma diferente de otros antipsicóticos, especialmente por su eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento<sup>1</sup>. Sin ser un

Correo electrónico: [evieta@clinic.cat](mailto:evieta@clinic.cat)

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.10.001>

1888-9891/© 2019 SEP y SEP B. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

fármaco especialmente eficaz en los síntomas negativos y cognitivos que, para muchos, representan el mayor reto en el tratamiento de la esquizofrenia, su efectividad en pacientes que no responden a otros antipsicóticos hacen de este fármaco una herramienta especial e infrautilizada<sup>2</sup>. Todavía no conocemos qué aspecto de su mecanismo de acción lo hace tan exclusivo. Dentro del grupo de antipsicóticos de primera y segunda generación, merece mencionarse la innovación galénica que supusieron las *formulaciones depot y de liberación retardada*<sup>3</sup>. Estos fármacos tienen una efectividad superior a sus equivalentes orales porque mejoran la adherencia terapéutica<sup>4,5</sup>.

¿Qué decir de lo que supuso el descubrimiento de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), como la *iproniácida*, y del primer tricíclico, la *imipramina*? ¿Cuántas vidas han salvado los antidepresivos? Aunque es cierto que tanto la iproniácida como la imipramina se usan mucho menos actualmente que en el pasado, ambos fármacos inauguraron una época en la que el tratamiento de las depresiones graves dejó de ser un ámbito exclusivo de la TEC. En las depresiones moderadas, los primeros antidepresivos mejoraron la calidad de vida de muchos pacientes, aún a costa de efectos adversos molestos (como los anticolinérgicos) o, en el caso de los IMAO, interacciones potencialmente peligrosas. No fue hasta la invención de los antidepresivos selectivos, entre los cuales destacaremos la *fluoxetina*, que no fue la primera pero sí la que revolucionó a nivel público y mediático el acceso a los tratamientos antidepresivos para depresiones leves y moderadas, por su superior beneficio-riesgo respecto a tricíclicos e IMAO, que la psicofarmacología alcanzó el nivel de popularidad del psicoanálisis, por ejemplo.

Mucho antes del descubrimiento de la fluoxetina, e incluso antes que la clorpromazina (no pretendemos establecer un orden cronológico porque algunos fármacos fueron descubiertos hace muchos años pero su aplicación en enfermedades mentales se demoró más que otros), se produjo la famosa publicación de Cade de las propiedades de las sales de *litio*. Sin duda, el litio es uno de los tratamientos disruptivos de la historia de la psicofarmacología que mejor ha resistido el paso del tiempo<sup>6</sup>. Aunque el uso de anticonvulsivos arrinconó al litio (especialmente en Estados Unidos) durante varias décadas, y a pesar de tratarse de un fármaco con un estrecho margen terapéutico que requiere monitorización, el litio sigue plenamente vigente<sup>7,8</sup> y, en algunos pacientes, no tiene sustituto. Fármacos como el valproato, la carbamacepina y la lamotrigina, aun siendo muy importantes, quizás no alcancen la categoría de disruptivos.

Las benzodiacepinas siguen siendo fármacos populares (seguramente más entre sus consumidores que sus prescriptores). Son fármacos muy seguros (por eso desbancaron a los barbitúricos), pero con alto potencial adictivo. Todavía son de elección en las crisis agudas de ansiedad y en el insomnio. El *diacepam* es seguramente la benzodiacepina más paradigmática.

El *metilfenidato* es, sin duda, uno de los tratamientos psicofarmacológicos con mayor tamaño del efecto. Ha cambiado la vida de muchos niños y por eso merece estar también en esta lista de tratamientos disruptivos.

En el ámbito de las adicciones, *naltrexona* y *metadona* son seguramente los más importantes.

## Psicoterapias

Desde un punto de vista histórico y cultural, probablemente es el *psicoanálisis* la modalidad de psicoterapia que más impacto ha tenido nunca. Sin embargo, su vigencia está muy cuestionada y actualmente se utilizan mucho más las técnicas cognitivo-conductuales y la psicoeducación. La *terapia cognitivo-conductual* es de elección en la mayor parte de trastornos de ansiedad, trastornos obsesivos, trastornos de la conducta alimentaria y adicciones comportamentales, y muy recomendable en la depresión y otras enfermedades en combinación con psicofarmacología. Es un elemento esencial de la mayor parte de tratamientos para niños y adolescentes. La *psicoeducación*<sup>9</sup> y las intervenciones psicológicas tempranas<sup>10,11</sup> pretenden, siguiendo un modelo médico, empoderar a pacientes y familias para un mejor manejo de los trastornos mentales moderados y graves. Su uso se ha ido imponiendo como complemento imprescindible de los tratamientos farmacológicos. La *terapia motivacional* es fundamental para las adicciones. También hay evidencia para la terapia dialéctica conductual en algunos trastornos de la personalidad<sup>12</sup>. Otras intervenciones, como la terapia de activación o la de conciencia plena (*mindfulness*), todavía no disponen de datos concluyentes en la mayor parte de indicaciones<sup>13</sup>. Muchas de estas técnicas se realizan en grupo.

## Tratamientos potencialmente disruptivos

Decimos «potencialmente» porque todavía está por demostrar su auténtico impacto clínico. Entre ellos se encuentran las *técnicas de estimulación cerebral* (magnética, transcranial, cerebral profunda) y los nuevos fármacos de acción glutamatérgica y gabaérgica. También las psicoterapias online y a través de dispositivos móviles<sup>14</sup>. Hay cierta evidencia de eficacia de las técnicas de estimulación en la depresión, pero todavía hay muchas incógnitas relativas a los parámetros de estimulación (zona, intensidad, frecuencia). Para otras indicaciones, por ahora no hay evidencia sólida. La esketamina un isómero de la ketamina que se administra por vía intranasal, tiene un enorme potencial como antidepresivo de acción ultrarrápida y con acción antisuicida<sup>15,16</sup>. Sus auténticas posibilidades de revolucionar el tratamiento de los trastornos afectivos y el suicidio se verá próximamente, cuando se generalice su uso tras su aprobación por las autoridades reguladoras. Otros antagonistas y moduladores de receptores glutamatérgicos están en vías de investigación, así como fármacos con potencial alucinógeno como la psilocibina (una sustancia presente en algunas setas con acción parecida al ácido lisérgico o LSD) o la metilendioximetanfetamina, que podría suprimir los recuerdos indeseados en el trastorno por estrés posttraumático<sup>17</sup>. La vía gabaérgica, sin embargo, cuenta ya también con un fármaco aprobado en Estados Unidos: la *brexanolona* o alopregnanolona, un neuroesteroide con acción agonista del receptor GABA-A (en realidad un modulador alostérico positivo) con una eficacia demostrada en infusión de 60 h en la depresión posparto<sup>18</sup>. La *zuranolona* utiliza un mecanismo de acción similar pero puede administrarse vía oral y ya dispone de datos positivos no solo en depresión posparto, sino también en depresión mayor en general<sup>19</sup>. Es un fármaco con

una excelente tolerabilidad, acción ultrarrápida y dispensación episódica (no requiere tratamiento de mantenimiento) como brexanolona, y con la ventaja de la formulación oral. Habrá que ver si los resultados preliminares se confirman para comprobar su impacto en la práctica clínica.

## Necesidades no cubiertas

Son muchas. Necesitamos tratamientos disruptivos para la anorexia, los trastornos del espectro autista, las demencias, la patología dual, etc., y necesitamos mejorar lo que ya tenemos respecto a su eficacia y tolerabilidad en todos los trastornos mentales. Hay motivos para ser optimistas, ya que cada vez existe una mayor conciencia social respecto a la necesidad de tratar de forma efectiva los trastornos mentales (pero estamos todavía lejos del interés que despiertan los avances en otras áreas de la medicina) y, además, desgraciadamente, la incidencia y prevalencia de los trastornos mentales van en aumento<sup>20</sup>.

## El ranking

¿Cuál es el tratamiento disruptivo más importante de la historia de la Psiquiatría? Cada uno tendrá su propia idea. Existen argumentos para todas las opiniones (algunos defienden opciones menos convencionales que no hemos mencionado explícitamente, como la naloxona, la olanzapina, el alprazolam o la anfetamina) y los *rankings* siempre tienen algo de arbitrario pero también de divertido. Es probable que, entre las psicoterapias, el tratamiento de mayor impacto histórico y cultural fuera el psicoanálisis, pero el que es capaz de mejorar más enfermedades para las que hay pocos tratamientos farmacológicos es la terapia cognitivo-conductual y el mejor tratamiento coadyuvante podría ser la psicoeducación, individual o en grupo. Desde la perspectiva de la historia, el podio posiblemente estaría entre la clorpromazina (el primer antipsicótico), la TEC y el litio, en pugna con la imipramina (o, de forma más simbólica que esta, la iproniacida). Desde el punto de vista de disrupción clínica, independientemente de la historia, los candidatos serían la clozapina, la fluoxetina (y el resto de ISRS) y, de nuevo, el litio, sin olvidar el metilfenidato. Por su impacto social, las benzodiacepinas también deben estar en la lista. En una encuesta realizada entre los investigadores principales del Centro de investigación Biomédica En Red de Salud Mental<sup>21</sup> (un grupo relativamente pequeño pero selecto de expertos en el tratamiento de las enfermedades mentales), los más votados fueron, por este orden, la fluoxetina (representando a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), la clorpromacina y el diazepam (representando a las benzodiacepinas).

Una pregunta que nos debemos hacer como clínicos es hasta qué punto estamos aprovechando el potencial de los fármacos disruptivos que todavía tenemos en nuestro armamentario. ¿Usamos suficiente clozapina? ¿Y litio? Estos 2 fármacos (posiblemente mis 2 favoritos, si cabe hablar así) están infrautilizados por aspectos relacionados con la (relativa) complejidad de su prescripción. Lo mismo ocurre con la TEC. Su uso adecuado puede considerarse un indicador de calidad en la práctica clínica<sup>22</sup>, a la espera de los avances en Psiquiatría de Precisión que permitan afinar mejor todos los

tratamientos disponibles<sup>23</sup>. Espero que los lectores de este artículo se animen a hacer su propio *ranking* y a examinar su práctica clínica en busca de oportunidades de ofrecer a sus pacientes los tratamientos auténticamente disruptivos que tenemos y que, posiblemente, vamos a tener.

## Conflicto de intereses

El Dr. Eduard Vieta ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, SanofiAventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, la Brain and Behaviour Foundation, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (CIBER-SAM), el Seventh European Framework Programme (ENBREC) y el Stanley Medical Research Institute.

## Bibliografía

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.
2. Sanz-Fuentenebro FJ, Uriarte-Uriarte JJ, Bonet-Dalmau P, Molina-Rodríguez V, Bernardo M. Patrón de uso de clozapina en España. Variabilidad e infraprescripción. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:151-62.
3. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:92-105.
4. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendelius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 297823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:686-93.
5. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:347-55.
6. Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: Still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2010;62:27-35.
7. Vieta E, Cruz N, Sánchez-Moreno J. [Vigency of lithium treatment]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:36.
8. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blasco-Colmenares E, Medina E, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: Results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1719-32.
9. Vieta E, Morilla I. Early group psychoeducation for bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1000-1.
10. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull*. 1996;22:305-26.
11. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175:411-26.
12. Linehan MM, Korslund KE, Harned MS, Gallop RJ, Lungu A, Neacsiu AD, et al. Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder: A randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:475-82.
13. Vieta E, Sanchez-Moreno J. Behavioural activation training for depression. *Lancet*. 2017;389(10067):367.

14. Hidalgo-Mazzei D, Young AH, Vieta E, Colom F. Behavioural biomarkers and mobile mental health: A new paradigm. *Int J Bipolar Disord.* 2018;6:9.
15. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2019;176:428–38.
16. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized. Placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2018;175:620–30.
17. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: Psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:481–8.
18. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: Two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058–70.
19. Vieta E.; The neuroactive steroid SAGE-217 in the treatment of depression: Results from a phase 3, double-blind, placebo-controlled trial in postpartum depression. New Medications session, 32nd European College of Neuropsychopharmacology Congress. Copenhagen, September. 7-10. 2019.
20. Catalá-López F, Gènova-Maleras R, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1337–9.
21. Salagre E, Arango C, Artigas F, Ayuso-Mateos JL, Bernardo M, Castro-Fornieles J, et al. CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019;12:1–8.
22. Bernardo M, de Dios C, Pérez V, Ignacio E, Serrano M, Vieta E, et al. Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:66–75.
23. Vieta E. [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8:117–8.