

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección "Problemas de Farmacoterapia" de la web de la Fundación Teófilo Hernando y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid. En las respuestas, V es verdadera y F falsa.

36 - Ética del placebo en el ensayo clínico

No siempre es ético el uso de placebo; hay un grupo de pacientes que reciben un tratamiento simulado. Pero desde una perspectiva puramente científica, si el tratamiento activo no se compara con placebo podemos llegar a conclusiones falsas, ya que el placebo tiene por sí mismo un notable efecto psicosomático sobre el paciente que participa en el ensayo clínico. Ello es particularmente notable en el caso de los estudios con analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, antihipertensivos, hipnóticos, fármacos antianginosos o antihistamínicos, comentan Andreas Stang y col. (Plos Medicine 2005, 2: e72).

En la Declaración de Helsinki, la "World Medical Association" es contundente: *<<Debe tenerse el cuidado extremo en el uso de placebo en los ensayos clínicos, que solo debe utilizarse en ausencia de una probada terapia>>*.

El concepto de "probada terapia" está, sin embargo, cogido con alfileres. Por ejemplo, Khan y col. (Neuropharmacology 2003; 28: 552-557) analizaron los documentos de evaluación de 51 ensayos clínicos con antidepresivos aprobados por la FDA entre 1985 y 2000. De 92 ramas de tratamientos activos, el 51% no demostraron superioridad frente a placebo. Es más, la rama de placebo fue superior a la "probada terapia". En estos cuatro ensayos clínicos, los 4 fármacos estudiados no demostraron ser más eficaces; más bien resultaron ser más ineficaces. En base a estos y otros estudios polémicos la FDA (y otras agencias reguladoras) alientan a los investigadores para que en sus diseños de ensayos clínicos incluyan un grupo placebo siempre que no haya un flagrante riesgo para los pacientes. Si no se hace así (concluye) se aprobarán muchos fármacos ineficaces.

Preguntas de estudio

36.1. La inclusión de un grupo placebo en el ensayo clínico es siempre no ética. (F)

Es falsa porque si así fuere se aprobarían muchos fármacos ineficaces.

36.2 El placebo es necesario siempre que exista un acusado componente subjetivo en la interpretación por el paciente de sus síntomas, caso del dolor. (V)

Así es pues, en la evaluación por el paciente del dolor, el placebo puede tener hasta un 50% de apreciación subjetiva del dolor en una escala analógica visual.

36.3. La inclusión de un grupo placebo es recomendable en patologías como el dolor o la ansiedad. (V)

En efecto; si no se hace así, se desvirtuarán los resultados dado el componente subjetivo de la ansiedad, el dolor o las náuseas y vómitos.

36.4. Sin placebo, un estudio que compara dos tratamientos puede llegar a la conclusión de que los dos fueron igualmente eficaces. (V)

En los estudios de no inferioridad un tratamiento puede ser igual al otro; pero no sabremos si ambos son superiores al placebo.

36.5. Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan que no se utilice placebo en los ensayos clínicos. (F)

Es todo lo contrario; para evitar la aprobación de fármacos dudosamente eficaces, las agencias reguladoras recomiendan el uso de placebo.

37 - Una “cándida” infección orofaríngea

En julio de 1995 nació la revista “Prescripción de Fármacos” (PdF) del madrileño Hospital de La Princesa. Reflejaba las inquietudes farmacoterápicas del recién creado Servicio de Farmacología Clínica. La masa crítica del Servicio se reducía a dos farmacólogos clínicos, el doctor Francisco Abad y yo. En la actualidad, el Servicio que ahora dirige el profesor Abad cuenta con una magnífica infraestructura y una veintena de profesionales.

Uno de los cometidos del Servicio era dar respuesta con agilidad a las consultas terapéuticas que nos hacían los clínicos. En el primer número de PdF, la por entonces jefa del Servicio de Alergología doctora Clementina de Buen, nos hizo la siguiente pregunta: <<En la candidiasis orofaríngea con posible afectación laríngea o traqueal ¿qué posibilidades hay de tratamiento por vía tópica o con aerosoles?>>.

Tras revisar los datos de los ensayos clínicos disponibles en 1995, el doctor Abad concluía que los pacientes con candidiasis orofaríngea podían tratarse con los antifúngicos nistatina o con imidazoles (clotrimazol, miconazol). La anfotericina B por vía tópica también es eficaz en pacientes que no toleren o no respondan a los anteriores tratamientos. Cuando la infección está más extendida (afectación del esófago o la tráquea), está indicada la administración oral de fluconazol. Finalmente, no se encontró evidencia que apoyara el tratamiento con aerosoles de la candidiasis orofaríngea (F. Abad Santos, Prescripción de Fármacos, 1995; 1:4-5).

En 2018, 23 años después de aquella consulta, el clásico texto de farmacología “Goodman y Gilman”, página 1098, describe los usos tópicos de los antifúngicos, que son múltiples en micosis dérmicas y vaginales. Pero también tiene palabras para la candidiasis orofaríngea, que se trata tópicamente con tabletas, comprimidos bucales o soluciones, pero también menciona los aerosoles, en polvo o en solución, de miconazol. La candidiasis orofaríngea puede extenderse a otros tejidos y generar complicaciones. Es una infección micótica no tan “cándida”.

Preguntas de estudio

37.1. La candidiasis orofaríngea no sistémica se trata con anfotericina B tópica como primera elección. (F)

Es falsa porque la anfotericina B está indicada solo cuando fracasan la nistatina o los derivados imidazólicos.

37.2 La nistatina tópica es un antifúngico indicado en el tratamiento tópico de la candidiasis orofaríngea. (V)

Es verdadera pues los ensayos clínicos demuestran su acusada eficacia antimicótica.

37.3. También el miconazol está indicado en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, pero solo por vía sistémica. (F)

El miconazol tópico está indicado en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea; por tanto, no hay necesidad de recurrir a la vía sistémica que genera reacciones adversas no deseables.

37.4. La administración de fluconazol vía oral sistémica está indicada en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea cuando se extiende a la laringe o la tráquea. (V)

En efecto; cuando la infección se extiende a otros tejidos se impone el tratamiento por vía sistémica.

37.5. Los aerosoles de miconazol, en polvo o en solución, están indicados en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. (V)

En 1995, no había documentados ensayos clínicos con aerosoles de antimicóticos imidazólicos. Pero en la actualidad sí que existen, según el texto de Goodman y Gilman.

38 - Autoexperimento con morfina

El opio posee una historia milenaria; la de la morfina ya es bicentenaria. La aisló y purificó el alemán Friedrich Wilhelm Sertürner, un ayudante de farmacia, en 1806, cuando solo contaba con 21 años. Partió de un extracto de la planta del opio, *Papaver somniferum*. Sertürner convenció a tres jóvenes para que le acompañaran en el experimento que había planeado para conocer los efectos del compuesto que había obtenido, al que llamó Morphinum, en honor del dios griego de los sueños, Morfeo. El propio Sertürner describe el experimento en los siguientes términos: *“Para someter mis experiencias anteriores a una comprobación rigurosa, convencí a tres personas de que tomaran conmigo morfina. (...) La cara, especialmente las mejillas, se enrojeció, así como los ojos, y la vitalidad entera pareció aumentarse. Treinta minutos después administré otro medio grano, que produjo una intensificación de los síntomas, con náuseas pasajeras, ligera cefalea y estupor. (...) Tomamos otro medio grano de morfina quince minutos más tarde (...). El resultado apareció rápidamente en los tres jóvenes y pronto alcanzó su máximo. Consistió en dolor en la región gástrica, debilidad y estupor con pérdida casi completa de la conciencia. Yo seguí el mismo camino. Tendido en el suelo, caí en un estado de sueño y noté en mis extremidades ligeras contracciones, sincrónicas con los latidos cardíacos y más pronunciadas en los brazos”*.

Preguntas de estudio

38.1. Las náuseas se deben a la estimulación del centro del vómito por la morfina. (V)

Es cierta, pues uno de los efectos adversos de la morfina son las náuseas y los vómitos provocados por la estimulación del centro del vómito en el tronco del encéfalo.

38.2 Este efecto adverso de la morfina, sin embargo, tiene una utilidad terapéutica en casos de intoxicación aguda vía oral. (V)

Es cierta; de hecho, un derivado de la morfina, la apomorfina, se utiliza para provocar el vómito y vaciar el estómago y, por ende, eliminar el tóxico. Eso sí, el procedimiento es infructuoso si han transcurrido muchas horas tras la ingestión del tóxico, que ha tenido tiempo para pasar al intestino delgado y absorberse.

38.3. Con dosis mayores de morfina, Sertürner y los tres jóvenes cayeron en un estado de agitación. (F)

Es falsa; fue todo lo contrario. Los tres jóvenes y Sertürner cayeron en un estado de estupor y sueño, un efecto típico de la morfina (y del opio), de origen central.

38.4. En 1817, el químico francés Gay Lussack leyó el trabajo de Sertürner y cambió el nombre de morphium por morfina; fue él quien difundió el importante descubrimiento. (V)

En efecto; desde 1806 a 1817 el descubrimiento de Sertürner durmió en el olvido. A partir de entonces, el uso (y abuso) de morfina se extendió como la pólvora por todo el mundo.

38.5. La morfina que hoy se utiliza en clínica para tratar los cuadros de dolor grave, es de origen sintético en el laboratorio. (F)

Es falsa; la fórmula de la morfina es compleja y todavía no se ha podido obtener una vía sintética sencilla que sea rentable económicamente. Por ello, la morfina continúa extrayéndose hoy a partir de la planta del opio, como hiciera Sertürner.

39 - Paciente treintañera con parálisis cerebral y dolor neuropático

En 2016 escuché con atención la hilada y curiosa historia de una mujer treintañera que estaba enclaustrada en su casa a causa de una parálisis cerebral. Fue en el marco de las sesiones clínicas generales del madrileño Hospital de La Princesa; el ponente, doctor Ignacio Martínez Caballero, del también madrileño Hospital del Niño Jesús, presentó unos vídeos sobre niños con parálisis cerebral a los que, tras practicárseles una cirugía multinivel traumatológica-ortopédica, recobraban la autonomía suficiente para andar, moverse y jugar con otros niños. ¡Una maravilla!

También los pacientes adultos pueden beneficiarse de esta cirugía, caso de la enferma de parálisis cerebral antes citada; se le practicaron varias intervenciones para alinear el eje cadera-tobillo-pie, a resultas de las cuales tuvo secuelas relacionadas con una deficiente consolidación ósea, la cicatrización de las heridas y un dolor neuropático que sumió a la paciente en una vida más miserable, si cabe, que la de enfrentarse a su parálisis cerebral. En el coloquio de aquella memorable sesión clínica pregunté al doctor Martínez Caballero si el tal dolor neuropático era inherente a la enfermedad o secundario a la cirugía. El dolor producido por espasticidad se trata con bomba de baclofeno pero en el caso de la paciente, apuntó, fue secundario a la cirugía multinivel. Lo trató con antidepresivos tricíclicos y antiinflamatorios.

El dolor neuropático se genera por una lesión nerviosa del sistema somatosensorial, y se manifiesta periféricamente de forma abigarrada en, por ejemplo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia diabética dolorosa o la posherpética. La lesión de un nervio en el marco quirúrgico de la paciente de la historia tenía como causa certera la también compleja cirugía que se le practicó.

El tratamiento farmacológico del dolor neuropático es frustrante, con tres primeras líneas de tratamiento: (1) anti-depresivos duales que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), con un perfil de reacciones adversas menor que los tricíclicos; (2) ligandos para canales de calcio (antiepilépticos gabapentina y pregabalina); (3) parches del anestésico local lidocaína; (4) capsaicina tópica; y (5) opioides, con las limitaciones inherentes a su capacidad adictiva y depresión respiratoria; el tramadol y la oxicodona poseen menor riesgo de abuso.

Los ensayos clínicos demuestran que solo el 50% de los pacientes logran mitigar satisfactoriamente su dolor neuropático; eso sí, a costa de efectos adversos considerables. Quizás la paciente del doctor Martínez Caballero podría haberse beneficiando de otros fármacos, ya que la amitriptilina fue poco eficaz. En cualquier caso, la paciente había logrado andar y salir de su enclaustramiento para respirar el aire fresco de la calle; vivir la agitada vida del mundanal ruido.

Preguntas de estudio

39.1. *La pregabalina es un antiepiléptico que posee eficacia para tratar el dolor neuropático. (V)*

Es curiosa esta segunda indicación de la pregabalina, cuya eficacia en el dolor neuropático se asocia a su unión a la subunidad $\alpha 1\delta$ del canal de calcio.

39.2 *En las guías clínicas se indica la morfina como primera elección para tratar el dolor neuropático. (F)*

Es falsa por al menos tres razones: (1ª) la morfina no es eficaz en el tratamiento de la hipersensibilidad y alodinia que acompañan al dolor neuropático; (2ª) en un tratamiento crónico prolongado, el riesgo de adicción a la morfina es alto; (3ª) los efectos adversos de la morfina son considerables.

39.3. *El antiepiléptico carbamacepina está contraindicada en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. (F)*

Todo lo contrario; está indicada aunque su eficacia sea limitada.

39.4. *Los antidepresivos tricíclicos (desipramina, amitriptilina) poseen mayores efectos adversos que los inhibidores de la recaptación de serotonina (duloxetina, venlafaxina). (V)*

Es cierta; los tricíclicos bloquean la captación de catecolaminas en los nervios simpáticos del corazón, con el consiguiente riesgo de arritmias.

39.5. *El nutrido armamentario farmacológico del que el médico dispone para tratar el dolor neuropático, sugiere que se controla bien en todos los pacientes. (F)*

Todo lo contrario; la abundancia de medicamentos con distintos mecanismos de acción para tratar una determinada enfermedad indica, generalmente, que está mal controlada. En el dolor neuropático, los ensayos clínicos demuestran que solo el 50% de los pacientes se controlan aceptablemente. Necesitamos más medicaciones eficaces y seguras. Hay en fases de desarrollo clínico decenas de nuevos fármacos frente a distintas dianas, un indicador de la pobre calidad de vida de los pacientes y el impacto social, sanitario y económico del dolor neuropático.

40 - El dolor de la esclerosis múltiple

Mujer de 49 años que presenta un dolor paroxístico en la rama maxilar derecha del nervio trigémino. El dolor cursa con episodios cortos de hasta 15 minutos de duración. El dolor se presenta al comer o simplemente tocándole la cara. Retrospectivamente, la paciente comenta que hacía un año que había sufrido una pérdida sensorial al tacto y el dolor en su mano y pie izquierdos. Una resonancia magnética mostró numerosas lesiones hiperintensas a nivel cerebral y médula espinal. Una de esas lesiones se localizaba en el área del núcleo trigeminal caudado en la médula oblongada. La paciente se diagnosticó de esclerosis múltiple con los criterios de McDonald.

La paciente se trató con corticosteroides intravenosos, con una reducción progresiva, vía oral durante 14 días, y con pregabalina 200 mg/d; el dolor trigeminal disminuyó considerablemente. Sin embargo, tras la supresión de los corticosteroides los síntomas reaparecieron. La dosis oral de pregabalina se incrementó hasta 500 mg/d, lo que indujo la desaparición del dolor. Curiosamente, cuando se inició el tratamiento inmunomodulador para tratar su esclerosis múltiple a base de interferón beta-1a, la paciente sufrió ataques de migraña al día siguiente de cada inyección de interferón. La paciente era incapaz de cepillarse los dientes o tocar su piel pues sentía inmediatamente dolores neurálgicos (caso clínico tomado de A. Bischof and y Sprenger. J Headache and Pain 2014; 15:21).

Preguntas de estudio

40.1. *En los pacientes con esclerosis múltiple el dolor se presenta de forma variada (nociceptivo, neuropático) en múltiples zonas del organismo, dependiendo del área afectada por las placas en la sustancia blanca del SNC. (V)*

Así es; además el dolor es harto frecuente pues se presenta en el 60% de los pacientes.

40.2 *La paciente del caso clínico requirió que se elevara la dosis de pregabalina para controlar su neuralgia trigeminal. (V)*

Es verdad, pues el dolor neuropático se mitiga por este fármaco en forma dependiente de la dosis.

40.3. *La pregabalina es un antiepiléptico que también es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, por un mecanismo relacionado con los canales de calcio; es segura incluso a altas dosis. (F)*

La segunda parte de la pregunta es falsa pues la pregabalina produce sedación acusada; por ello, una vez controlado el dolor, debe reducirse su dosis hasta niveles que produzcan menos sedación.

40.4. *Resulta curioso que algunos fármacos que se utilizan como inmunomoduladores para tratar la esclerosis múltiple, caso del interferón beta-1a, reaviven o produzcan dolor. (V)*

Es cierto y paradójico; en el caso de la paciente de este caso, así fue.

40.5. *Los cuadros agudos de exacerbación de la esclerosis múltiple se tratan con metilprednisolona indefinidamente. (F)*

Es falsa porque sabido es que los corticosteroides ejercen multitud de efectos adversos; solo pueden utilizarse durante periodos cortos de tiempo y reducirse su dosis gradualmente durante 1-2 semanas.