



La psiquiatría defiende sus antipsicóticos: Un caso práctico de corrupción institucional

Informe MIA: Lieberman dice que quienes critican los fármacos “hacen daño para servir a sus propios y ruines objetivos”.

Por [Robert Whitaker](#)

[Psychiatry Defends Its Antipsychotics: A Case Study of Institutional Corruption](#)

Publicado el 21 de Mayo de 2017

Traducción: Miguel A. Valverde y José A. Inchauspe

Hace cinco años pasé un tiempo colaborando en un laboratorio del Centro de Ética Safra, en Harvard, dedicado al estudio de la "corrupción institucional". Lo que más me gustó del laboratorio fue que facilitaba un método claro para investigar y conceptualizar el problema. El esquema era el siguiente: identificar las "economías de influencia" que pueden corromper el comportamiento de los individuos dentro de la institución, documentar la corrupción e indagar acerca del daño social resultante.

Lisa Cosgrove y yo aunamos esfuerzos para estudiar la "institución" psiquiátrica observada a través de este prisma, y nos centramos en su comportamiento como institución desde 1980, cuando la *American Psychiatric Association* (APA, la Asociación de Psiquiatría Americana) publicó su tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM). Fue en aquel momento cuando la APA adoptó un modelo de enfermedad para categorizar los trastornos mentales y cuando la profesión asumió la tarea de vender este nuevo modelo a la sociedad. Este fue el interés corporativo concreto que surge a partir de 1980 y que desde entonces ha moldeado el comportamiento de la psiquiatría. Todos estamos familiarizados con la segunda "economía de influencia" que ejerce una influencia corruptora en la psiquiatría —el dinero de las farmacéuticas— pero creo que la influencia corporativa o gremial es en realidad el problema más importante.

En nuestro libro *Psychiatry Under the Influence* (La psiquiatría bajo influencia), documentamos el comportamiento corrupto que puede encontrarse en todos los rincones de la psiquiatría: el relato falso que se transmite al público respecto a fármacos que corrigen los desequilibrios químicos del cerebro; el sesgo en el diseño de los ensayos clínicos; el maquillaje optimista en la presentación de sus resultados; el ocultamiento de los malos resultados a largo plazo; la expansión de las categorías diagnósticas con fines comerciales; y la publicación de directrices basadas en ensayos clínicos que inevitablemente favorecen el uso de fármacos psiquiátricos.

Al finalizar nuestra investigación disponía de una nueva forma de conceptualizar el daño social provocado por esta corrupción: nuestra sociedad se había organizado en torno a un relato falso presentado como científico pero refutado por un examen minucioso de las pruebas existentes.

Ahora, la publicación de un nuevo estudio en el *American Journal of Psychiatry* titulado "[The Long-term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia](#)", (Los efectos de la medicación antipsicótica a largo plazo en el curso clínico de la esquizofrenia) nos ofrece una nueva oportunidad de observar esta "mente institucional" de la psiquiatría en acción. El artículo, escrito por el ex presidente de la APA Jeffrey Lieberman y otros siete psiquiatras, pretende ser una revisión basada en la evidencia que defiende los protocolos actuales de la profesión a la hora de prescribir antipsicóticos, incluyendo su uso de mantenimiento a largo plazo. Mediante un escrutinio minucioso de esta revisión podremos analizar, una vez más, si estamos o no ante una profesión en la que podemos confiar porque evalúa honestamente sus bases empíricas y las utiliza para orientar su práctica clínica.

El Contexto.

En 2010 publiqué *Anatomy of an Epidemic* ([Anatomía de una Epidemia](#)), un libro en el que escribí sobre los efectos a largo plazo de los antipsicóticos, argumentando que existe un relato científico que nos lleva a esta conclusión: los antipsicóticos empeoran en general los resultados a largo plazo de las personas diagnosticadas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Joanna Moncrieff ha escrito de forma similar sobre los peligros de los antipsicóticos en su libro *The Bitterest Pills* (Las píldoras más amargas) y en artículos que ha publicado. Así lo ha hecho también Peter Gøtzsche en su libro *Deadly Psychiatry and Organized Denial* ([Psicofármacos que matan y denegación organizada](#)) y en artículos publicados en varias revistas.

Todas estas críticas han servido para indagar más a fondo sobre un asunto que coloca a la psiquiatría en el punto de mira: ¿se prescriben estos medicamentos de forma que causan más daño que beneficio? ¿es necesario reconsiderar los protocolos de la psiquiatría para estos fármacos, el uso inmediato en todos los primeros episodios psicóticos y el uso de "mantenimiento" posterior?

En su estudio, recientemente publicado, Lieberman y sus colegas llevan a cabo lo que describen como una revisión "basada en la evidencia" en torno a estas preguntas. Concluyen que no hay pruebas convincentes que respalden esta preocupación. En un comunicado de prensa posterior y en un vídeo que sirve de comentario para *Medscape*, Lieberman publicita esta revisión como la demostración de que los antipsicóticos aportan un gran beneficio, que los protocolos de la psiquiatría son los adecuados, y que los críticos son personas "nefastas" que pretenden hacer daño.

Joanna Moncrieff también ha publicado un [blog](#) en *Mad in America* (MIA) que critica el artículo y, en particular, cómo los autores desestiman los estudios acerca del impacto de los antipsicóticos sobre el volumen cerebral. Miriam Larsen-Barr, que ha investigado sobre las actitudes de los usuarios hacia los antipsicóticos, también ha escrito un [blog](#) que critica el estudio y el comunicado de prensa, centrándose en cómo los autores ignoran los relatos de los usuarios acerca del modo en que los medicamentos afectan a sus vidas.

En este informe MIA lo que pretendo es simplemente examinar en detalle la forma en que Lieberman y sus colaboradores han revisado la literatura y determinados estudios en concreto. Veremos si lo han hecho como corresponde a un equipo interesado en investigar de verdad los efectos a largo plazo de los antipsicóticos teniendo presente en primer lugar en el bienestar de los pacientes, o si lo que se revela es la "mente" de un grupo interesado en proteger sus intereses gremiales.

Luego, como colofón de este ejercicio, nos plantearemos la pregunta fundamental: Si no se puede confiar en la profesión para desarrollar tratamientos "basados en la evidencia", anteponiendo los intereses de los pacientes a sus propios intereses gremiales, ¿qué es lo que tiene que hacer nuestra sociedad?

Los Autores.

Los ocho autores se presentan a sí mismos como "un panel internacional de expertos en farmacología antipsicótica, neuroimagen y neuropatología". Se dan a sí mismos la tarea de "revisar las pruebas preclínicas y clínicas que respaldan los potenciales efectos adversos de los antipsicóticos en sus resultados a largo plazo".

Desde una perspectiva de "corrupción institucional" hay una información suplementaria que habría que añadir a esa descripción: los ocho son psiquiatras y por lo tanto existe un interés "gremial" presente en esta revisión, dado que están investigando si uno de sus tratamientos resulta perjudicial a largo plazo. En cuanto a la influencia del dinero de la industria farmacéutica, cinco de los ocho reconocen tener vínculos financieros con compañías farmacéuticas, y al menos tres de ellos forman parte de la plantilla de conferenciantes de varias compañías. Lieberman no informa de tales conflictos de intereses, pero tiene un pasado lleno de este tipo de conflictos: en 2009 reveló haber tenido vínculos financieros con 15 compañías farmacéuticas en los dos años anteriores.

Las cuestiones a tratar.

En su introducción los autores citan las publicaciones de Moncrieff, Gøtzsche y también las mías, porque han generado preocupación acerca de los efectos a largo plazo de los antipsicóticos. En términos de relevancia clínica la revisión debería servir como un examen de las pruebas pertinentes acerca del modo en que son prescritos los antipsicóticos. ¿Se usan de la mejor manera posible para beneficiar a los pacientes, o de un modo que aumenta la probabilidad de que una persona que sufre una crisis psicótica tenga un mal pronóstico a largo plazo?

El protocolo actual de la psiquiatría propone que se prescriban medicamentos psiquiátricos a todos los pacientes psicóticos y se sigan prescribiendo a largo plazo como "terapia de mantenimiento". Los ensayos controlados contra placebo proporcionan las pruebas para la primera de estas dos prácticas. Los estudios de discontinuación, en los que pacientes estabilizados con medicamentos son asignados al azar a continuar con el tratamiento o a su interrupción (normalmente de forma abrupta) son la base para la segunda.

Sin embargo, los estudios de discontinuidad no nos dicen cómo afecta la terapia de mantenimiento a los pacientes a largo plazo. Simplemente revelan que una vez que

una persona se estabiliza con medicación resulta probable que al interrumpir bruscamente el fármaco padezca una recaída. La perspectiva de los resultados a largo plazo, al menos tal como la presentan los críticos, suministra pruebas de que la psiquiatría ha de adoptar un protocolo de uso selectivo de los antipsicóticos. Cuando los primeros episodios psicóticos no son tratados inmediatamente con antipsicóticos hay un porcentaje significativo de pacientes que se recupera, y esta "recuperación espontánea" los encamina a un buen pronóstico a largo plazo. En cuanto a los pacientes tratados con medicamentos, el objetivo sería minimizar el uso a largo plazo, porque existen pruebas de que los antipsicóticos empeoran los resultados a largo plazo en general.

Esta es la relevancia clínica de esta "cuestión": ¿Es necesario que la psiquiatría reconsidere los protocolos de uso de sus fármacos con objeto de facilitar a los pacientes mayores probabilidades de recuperarse y funcionar bien a largo plazo?

La buena noticia consiste en que los autores intentan mediante este artículo abordar las principales cuestiones planteadas por los críticos. Además, a medida que realizan su revisión, repasan muchos de los estudios sobre los que los "críticos" escribieron. En buena medida, han rehecho el recorrido histórico al que me referí en "Anatomía de una epidemia", lo que nos proporciona un consenso acerca cuales son las pruebas que es necesario encontrar y revisar.

Deconstruyendo su Revisión: Primera Parte.

La primera parte de su revisión se centra en evaluar el fundamento probatorio del uso de antipsicóticos en el tratamiento de los episodios psicóticos, incluido el uso en pacientes con un primer episodio. ¿Hay pruebas que respalden el tratar a todos los pacientes de esta forma o existe alguna razón para desarrollar protocolos, especialmente para los pacientes en un primer episodio, que les ofrezcan la oportunidad de recuperarse sin ser expuestos a los fármacos?

A. Los ensayos controlados contra placebo en los pacientes psicóticos.

En 2009, [Leucht](#) publicó un metanálisis con 38 ensayos con antipsicóticos de segunda generación e informó de una tasa de respuesta del 41% para los pacientes tratados con fármacos y del 24% para el grupo placebo. Lieberman y sus colegas citan este estudio como una prueba sólida para recetar de forma general antipsicóticos a los pacientes que experimentan episodios psicóticos. Dicen que "este tamaño del efecto terapéutico es mayor que muchos de los tratamientos más eficaces de los campos no psiquiátricos de la medicina".

¿Qué falta en su revisión?

Aunque los estudios controlados contra placebo son capaces de mostrar si un fármaco es más efectivo que el placebo para reducir un síntoma diana (en un período breve de tiempo) no suministran pruebas sobre el balance daño-beneficio que el fármaco produce sobre *la totalidad* de los pacientes tratados. Para realizar esa evaluación los revisores necesitan calcular el Número de Pacientes a Tratar, NNT, en los datos del ensayo, es decir, el número de pacientes que necesitan ser tratados para obtener una respuesta positiva adicional. Esto identifica tanto el porcentaje de pacientes que se benefician del tratamiento como el porcentaje que puede resultar dañado por exponerse a un

tratamiento del que no se beneficia (por ejemplo, los que se habrían recuperado de todos modos o quienes no responden al tratamiento).

En el meta-análisis citado por Lieberman, el NNT es de 6. Aunque el 41% de los pacientes tratados con fármacos responden, el 24% de los pacientes con placebo también lo hacen, lo que produce un aumento neto del 17% en los respondedores. Eso significa que por cada seis pacientes que se tratan con el fármaco se obtiene un respondedor adicional, y este es el grupo del que se puede decir que se beneficia del tratamiento.

El 83% restante se incluye dentro de la categoría de daños. Están los que no responden (59%) y que no se beneficiaron del tratamiento pero fueron expuestos a los efectos adversos de los antipsicóticos, y los que responden al placebo (24%), que habrían mejorado sin dicho tratamiento pero que igualmente fueron expuestos a los efectos adversos de los fármacos.

Si estuviéramos frente a un tratamiento con muy pocos efectos adversos un NNT de seis podría justificar un protocolo de tratamiento único para todos. La posibilidad adicional de responder al tratamiento justifica el riesgo de exponerse a un medicamento con efectos adversos mínimos. Pero en este caso, dado que los antipsicóticos tienen efectos adversos tan graves, en realidad el meta-análisis de Leucht de ensayos controlados contra placebo aporta un argumento basado en la evidencia para evitar los antipsicóticos como terapia de primera elección para todos los pacientes, y en su lugar ver si con otro tipo de enfoques –abordajes psicosociales, ayuda para conciliar el sueño etc.– se puede conseguir una tasa de respuesta similar a corto plazo (41%) sin exponer a todos los pacientes a los peligros de estos fármacos. Los fármacos quedarían como una terapia de segunda línea a ensayar en aquellos que no han respondido al abordaje no psicofarmacológico.

El punto clave para el propósito de este informe MIA es el siguiente: si los revisores pretenden promocionar su tratamiento farmacológico como eficaz tendrán en cuenta únicamente si consigue o no una mejor respuesta que el placebo. Esto conduce al protocolo único de un mismo tratamiento para todos. Los revisores que deseen evaluar el balance daño-beneficio del tratamiento en todos los pacientes se fijarán en los números del NNT. En este caso, el cálculo del NNT apoya el uso selectivo de los medicamentos mediante unos protocolos que permitan que quienes "responden al placebo" mejoren sin ser expuestos a los medicamentos, y no requieran que los fármacos se prescriban de forma continuada a quienes son "no respondedores".

B. Ensayos controlados contra placebo en pacientes de primer episodio.

El estudio de Leucht citado por Lieberman da por hecho que el 24% de los pacientes psicóticos se recuperará, al menos parcialmente, de un episodio psicótico en un período de seis semanas (la duración habitual de los ensayos controlados contra placebo). Sin embargo, los ensayos en el metanálisis de Leucht se realizaron en pacientes que ya estaban expuestos a antipsicóticos, y el "grupo placebo" se compuso en su mayoría por pacientes a los que se les retiraron los fármacos de forma abrupta. No se trata de un auténtico grupo placebo, lo que plantea una pregunta crucial: ¿cuál es la tasa de recuperación en los pacientes de primer episodio que no fueron tratados con

antipsicóticos, y qué representa comparada con la tasa de recuperación en los pacientes de primer episodio tratados con fármacos?

En su artículo, Lieberman y sus colegas facilitan esta respuesta: "No se han encontrado ensayos controlados contra placebo en pacientes de primer episodio psicótico".

Esta es una confesión bastante alarmante. Desde la introducción de los antipsicóticos en 1955 nunca se ha hecho un estudio controlado contra placebo en pacientes que no han tomado medicamentos para poder ver si los medicamentos son efectivos en este grupo. Sin embargo, este tratamiento farmacológico inicial suele convertirse en un momento decisivo en sus vidas, porque el protocolo habitual de la psiquiatría es mantener a los pacientes con antipsicóticos de forma indefinida.

Simplemente este hecho debería dar a la psiquiatría un motivo para reexaminar su práctica en el tratamiento de los pacientes de primer episodio. No está basada en la evidencia y, puesto que a la profesión le gusta presentarse como practicante de la medicina basada en la evidencia, debería buscar remedio a esta deficiencia extraordinaria.

C. Estudios que informan de tasas de recuperación en pacientes de primer episodio, o una cohorte compuesta en su mayor parte por pacientes de primer episodio, que fueron tratados con asistencia psicosocial y sin antipsicóticos.

1. Odegard y McWalter.

Se trata de dos estudios antiguos, citados por Lieberman y sus colegas, que compararon las tasas de recuperación inmediatamente antes y después de la introducción histórica de los antipsicóticos. Escriben que estos estudios mostraron "tasas mayores de alta y tasas menores de hospitalización asociadas al tratamiento antipsicótico inicial".

En otras palabras, afirman que estos estudios apoyan el uso inmediato de antipsicóticos en pacientes con un primer episodio, y que su uso lleva a resultados superiores a largo plazo. No es una prueba controlada contra placebo, sino una evidencia de otro tipo la que respalda la práctica actual.

Lo que falta en su revisión.

No facilitan los datos de estos dos estudios. Si se presentaran argumentarían a favor del uso selectivo de antipsicóticos. Aquí los tenemos:

[Odegard:](#)

Resultados en pacientes con Primer Episodio de Psicosis funcional en Noruega

	1948-1952 (Resultados al 31 de diciembre de 1953 N = 6315)	1955-1959 (Resultados al 31 de diciembre de 1960 N = 7000)
Fallecidos en el Hospital	2,3%	1,6%
Derivados a otra asistencia	9,3%	9,0%
Hospitalizado	15,8%	10,4%
Dados de alta, pero reingresados en el período de observación	9,4%	12,3%
Dado de alta y sin readmisión	63,2%	66,7%

Odegard, O. Pattern of discharge from Norwegian psychiatric hospitals before and after the introduction of the psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* Volume 120, Issue 8, February 1964, pp. 772-778.

[McWalter:](#)

Resultados en pacientes con Primeros Episodios de Esquizofrenia en Hospital Mental de Escocia

	1949 - 1953 (Resultados a los tres años N = 128)	1954-1957 (Resultados a los tres años N = 93)
Un episodio	63%	69%
Curso con recaídas	21%	27%
Curso crónico	16%	4%

McWalter et al. Outcomes of treatment of schizophrenia in a North-east Scottish mental hospital. *Am J Psychiatry* Volume 118, Issue 6, December 1961, pp. 529-533.

En ambos estudios más del 60% de los pacientes de primer episodio tratados sin antipsicóticos se recuperaron y nunca recayeron en un período de seguimiento de tres a cinco años. Tuvieron solo un episodio psicótico en lugar de enfermar crónicamente (y por lo tanto necesitar tratamiento farmacológico continuado).

También es notable que la tasa de recuperación –y su estabilidad- a largo plazo no cambió realmente con la introducción de los antipsicóticos. En este momento aún no existía la práctica de mantener a los pacientes dados de alta con antipsicóticos y, por lo tanto, la buena tasa de quienes siguen estando bien que se observa en estos estudios es en pacientes que no mantienen un tratamiento con medicamentos a largo plazo.

2. May.

A principios de la década de 1960, [May](#) asignó al azar a 228 pacientes de primer ingreso a psicoterapia, tratamiento ambiental, antipsicóticos, terapia electroconvulsiva y tratamiento farmacológico más psicoterapia. No hubo grupo control con placebo, pero el grupo con intervención ambiental proporcionó algo parecido a un grupo "sin tratamiento". "Los pacientes asignados al tratamiento con antipsicóticos (solo o en combinación) o al TEC estuvieron menos tiempo hospitalizados a lo largo de los tres años siguientes y mostraron un funcionamiento social superior ", escriben Lieberman y sus colegas.

Presentan este estudio como si mostrara que el uso inicial del medicamento aportó un resultado mejor a los tres años en los pacientes que siguieron ese tratamiento.

Lo que falta en su revisión.

No recogen un resultado relevante: el 59% de los pacientes asignados al azar a la terapia ambiental se consideraron "éxitos" y durante los tres años, informó May, "los éxitos iniciales asociados al tratamiento ambiental siguieron funcionando durante el seguimiento al menos tan bien, incluso mejor, que los éxitos de otros tratamientos".

De hecho, los éxitos asociados al tratamiento ambiental tuvieron las mejores puntuaciones de todos los cinco grupos en relaciones sociales y adaptación global, lo que llevó a May a escribir: "Aunque algunos tratamientos consiguen medias de peores resultados, sus éxitos pueden ser de mayor calidad o más duraderos".

Este es un hallazgo relevante para determinar si un porcentaje significativo de los pacientes de primer episodio pueden ser tratados con éxito sin fármacos, y de cómo estos "éxitos" se mantienen a largo plazo. Una vez más se ve que cerca del 60% de los participantes se integran en este grupo, y que los "éxitos" de este grupo parecen ser de "calidad más duradera".

3. Schooler

A principios de la década de 1960 el NIMH llevó a cabo un [estudio](#) de 229 pacientes hospitalizados agudos con esquizofrenia que fueron asignados al azar a uno de tres antipsicóticos fenotiazínicos o al placebo. El cincuenta por ciento eran pacientes en primer episodio. Aunque los pacientes tratados con fármacos tuvieron tasas de recuperación más altas a corto plazo Lieberman y colegas toman nota de que "los individuos que recibieron placebo durante el ensayo inicial de 6 semanas fueron menos propensos a recaer después del alta hospitalaria en comparación con los que recibieron fenotiazinas".

Tras informar de resultados mejores a un año en los pacientes con placebo, Lieberman y sus colegas desestiman ese resultado favorable de esta forma: "Dado que la tasa de abandono debida a la falta de respuesta durante el ensayo aleatorizado inicial fue sustancialmente diferente entre los grupos de tratamiento (2% en el grupo de fenotiazinas en comparación con el 29% en el grupo de placebo) es muy probable que la muestra del estudio de seguimiento de los pacientes dados de alta contenga un número desproporcionado de pacientes con mal pronóstico en el grupo de las fenotiazinas, y que estas personas no habrían obtenido el alta si hubieran sido tratadas con placebo".

Lo que falta en su revisión.

Primero, no informan que el 67% del grupo placebo recibió el alta, y por lo tanto se encontraba en este grupo de "mejores resultados" al cabo de un año. Este es un hallazgo que parece reproducir los resultados del estudio de May.

En segundo lugar, en su empeño por descartar los mejores resultados de los pacientes con placebo, Lieberman y sus colegas suponen que fueron los pacientes con "mal pronóstico" del grupo placebo quienes abandonaron el estudio. Sin embargo, como han demostrado los estudios longitudinales modernos (como el de Harrow) los abandonos pueden describirse mejor como pacientes "no cumplidores", y este es el grupo que obtiene mejores resultados a largo plazo.

Tercero, cuando Schooler trató de explicar los mejores resultados a un año para los pacientes tratados con placebo, encontró que los pacientes con placebo tenían "mayor probabilidad de tener padres mentalmente enfermos" un factor de riesgo que "aumentaba la probabilidad de hospitalización". Esta diferencia en los grupos de pacientes, escribe Schooler, "debería probablemente producir una tasa de rehospitalización en los pacientes del grupo placebo más bien mayor que menor".

4. Rappaport.

En este estudio de los años setenta con "pacientes psicóticos agudos, la mayoría de los cuales no habían tomado fármacos previamente", 127 fueron asignados al azar a placebo o clorpromazina y tuvieron un seguimiento de tres años tras el alta. Lieberman y sus colegas escriben que Rappaport "muestra resultados peores durante un seguimiento de tres años" en el grupo de clorpromazina, pero luego rechazan los mejores resultados en los pacientes con placebo.

El diseño, escriben, cuenta con "factores de confusión por las diferentes tasas de abandono en la fase inicial del tratamiento: el 45 por ciento de los pacientes tratados con placebo abandonaron el tratamiento, en comparación con el 26 por ciento de los pacientes tratados con clorpromazina. Tras la corrección por la pérdida desigual de pacientes de mal pronóstico en el grupo placebo, las diferencias en el resultado ya no fueron significativas entre los grupos".

Lo que falta o es erróneo en su revisión.

Primero, al finalizar los tres años eran 41 los pacientes que todavía permanecían en el estudio en el grupo placebo versus 39 en el grupo de los fármacos. Por lo tanto, no hubo un "abandono" desigual al final del estudio (ver gráfico a continuación).

En segundo lugar, Rappaport escribió que fue "en el período de seguimiento" donde hubo un mayor abandono de los sujetos del grupo placebo, más que en la fase de tratamiento inicial como afirma Lieberman. Si esto es así, entonces tuvo que haber un abandono más grande en los del grupo de fármacos en la fase inicial del tratamiento (para que los números en cada grupo sean iguales al final del estudio).

Tercero, de los 80 pacientes que permanecían en el estudio al final, 14 de los del grupo placebo se consideraron pacientes de "mal pronóstico" al inicio del estudio, y 14

en el grupo de medicamentos fueron designados así. Por lo tanto, no hubo "pérdida desigual de pacientes con mal pronóstico" que confundieran los resultados a los tres años.

Cuarto, las diferencias en los resultados entre los dos grupos fueron impresionantes. Dos tercios de las personas asignadas al azar al placebo estaban sin medicación al final del período de seguimiento, y fue este grupo el que, *con mucho*, obtuvo las mejores medidas de resultado a los tres años. Al mismo tiempo, el 57% de los que fueron asignados al azar a un medicamento permanecieron con un antipsicótico durante los tres años, y fue este grupo cumplidor con la medicación –siguiendo los protocolos prescritos en la actualidad para el uso de antipsicóticos- el que tuvo la tasa más alta de rehospitalización, aproximadamente nueve veces mayor que el grupo que nunca fue expuesto a los antipsicóticos.

He aquí los resultados que Lieberman y sus colegas no presentan:

El estudio de Rappaport: Resultados a tres años

Uso de fármacos (en el hospital / tras el alta)	Número de pacientes	Severidad de la enfermedad (1 mejor resultado – 7 peor resultado)	Reingreso
Sin medicación / sin	24	1,7	8%
Con antipsicóticos / sin	17	2,79	47%
Sin medicación / con	17	3,54	53%
Con antipsicóticos / con	22	3,51	73%

Rappaport, M. et al, Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *Int Pharmacopsychiatry*. 1978;13(2):100-11.

Finalmente, en su esfuerzo para investigar la tasa de abandono superior en los pacientes placebo en la fase de seguimiento Rappaport hizo este análisis: retiró las cuatro peores puntuaciones para el grupo de clorpromazina/sin y con esta muestra de menor tamaño ya no había diferencias significativas entre el grupo sin medicación y los pacientes asignados aleatoriamente al fármaco que *luego dejaron de tomar el medicamento* durante la fase de seguimiento. Rappaport también retiró las cinco peores puntuaciones en el grupo de clorpromazina/con, pero incluso con esta modificación, las diferencias significativas en los resultados entre los grupos de placebo/sin y clorpromazina/con no desaparecieron.

En suma, Lieberman y sus colegas al revisar este estudio no informan de los datos de sus resultados reales, y desechan los mucho mejores resultados para los grupos sin medicamentos mediante una descripción imprecisa de la investigación de Rappaport

sobre el efecto de las tasas de abandono. Lieberman y sus colegas, en su resumen final del estudio, afirman que no hubo diferencias significativas a los tres años entre los asignados al azar al placebo y los asignados al azar a los medicamentos, cuando, de hecho, el estudio revela que los pacientes con placebo/sin se encontraban bastante bien y a los pacientes que cumplían con la medicación les iba bastante mal.

Rappaport lo dejó claro en el resumen del estudio: "Nuestros hallazgos sugieren que la medicación antipsicótica no es el tratamiento de elección, al menos para ciertos pacientes, si lo que interesa es la mejoría clínica a largo plazo. Muchos pacientes no medicados en el hospital muestran una mejoría a largo plazo, menos patología en el seguimiento, menos rehospitalizaciones y un mejor funcionamiento general en la comunidad que los pacientes que recibieron clorpromazina mientras estuvieron en el hospital".

5. Ran.

Lieberman y sus colegas citan este [estudio chino](#) en la sección de su trabajo dedicada a la siguiente cuestión: "¿Qué evidencia clínica existe acerca de que el tratamiento inicial afecta el resultado a largo plazo?" Para esta sección citaron también los estudios de Odegard, McWalter, May, Schooler y Rappaport, y por lo tanto consideran el estudio de Ran como uno que proporciona hallazgos en pacientes tratados inicialmente con y sin medicamentos, y a los que luego se les hace un seguimiento durante algún tiempo.

Dicen que el estudio de Ran consiste en un "seguimiento de 14 años que compara a personas medicadas con quienes nunca recibieron fármacos", y describen los resultados de esta forma: "Los resultados fueron peores para el grupo que nunca recibió medicamentos, incluyendo las tasas de remisión parcial y completa, indigencia y mortalidad". Aproximadamente el 10% de los individuos que nunca fueron tratados lograron la remisión y aproximadamente el 8% la remisión parcial, en comparación con el 30% y el 37%, respectivamente, en los individuos que tomaron los medicamentos de forma habitual".

Dado el contexto, se da a entender a los lectores que este estudio proporciona pruebas de que el tratamiento inicial con medicamentos y el posterior uso "habitual" de fármacos en los siguientes catorce años produjo mejores resultados.

Lo que falta o es erróneo en su revisión.

Este estudio no compara resultados a largo plazo de pacientes psicóticos no medicados con un grupo similar de pacientes medicados, empezando por identificar a dichos pacientes al inicio de su enfermedad. Lieberman y sus colegas han tergiversado por completo este estudio: su diseño, la composición de las cohortes de pacientes, su uso de medicamentos y, por si esto fuera poco, sus resultados.

En el estudio, investigadores de Hong Kong encuestaron a una comunidad rural de 100.000 personas en China e identificaron a 510 personas que cumplían los criterios de diagnóstico de esquizofrenia. Esto ocurrió en 1994 y en este momento inicial había 156 personas que nunca habían sido tratadas y 354 que habían recibido medicamentos antipsicóticos al menos una vez, y por lo tanto fueron considerados como el grupo "con tratamiento".

El grupo "sin tratamiento" tenía una media de 48 años de edad y había estado enfermo durante 14 años. Quienes dentro de esta comunidad rural en los años previos a 1994 hubieran sufrido un episodio psicótico del que se recuperaron sin tratamiento no figuran en este estudio. En lenguaje llano, los investigadores identificaron a un grupo de personas "crónicamente locas" para su grupo "sin tratamiento" que más tarde seguirían durante 14 años.

De hecho, el grupo "con tratamiento" no era un grupo medicado "habitualmente", ni siquiera en la línea de base. Simplemente era una cohorte de pacientes que habían recibido medicamentos antipsicóticos al menos una vez antes del inicio del estudio. No se facilita información sobre cuántos en este grupo estaban tomando un medicamento en 1994, al inicio del estudio.

En ese momento inicial los investigadores anotan que el grupo crónico "sin tratamiento" estaba mucho más gravemente enfermo que la cohorte "con tratamiento". La cohorte no tratada "era significativamente de más edad, menos propensa a contraer matrimonio, más propensa a no disponer de cuidadores familiares y a vivir solos, tenía un nivel educativo menor y menos familiares". El grupo sin tratamiento procedía además de familias con un estatus económico significativamente más bajo, y era más propenso a haber padecido abusos en su familia. Asimismo, el grupo que nunca recibió tratamiento tuvo una "mayor duración de la enfermedad; puntuaciones medias más altas en la subescala positiva de PANSS, en la subescala negativa de PANSS y en las puntuaciones de funcionamiento cognitivo global". El 83% tenía "síntomas marcados o estaban deteriorados", comparados con el 54% de los del grupo con tratamiento. Solo un 17% estaban en parcial o completa remisión al comienzo del estudio, comparados con el 47% del grupo en tratamiento.

Durante los siguientes 14 años muchos de la cohorte "sin tratamiento" siguieron sin tratamiento, y los investigadores informan de la tasa de remisión en esta cohorte "nunca medicada" al final del estudio. En cuanto al grupo "con tratamiento", los investigadores no informan del uso de fármacos durante los 14 años. Señalan que en el último año del estudio, 2008, sólo el 11% de este grupo "con tratamiento" tomó un antipsicótico de segunda generación al menos una vez. No se facilita información sobre si alguno en este grupo tomaba un antipsicótico de primera generación en ese momento.

Lieberman y sus colegas no mencionan esto en su reseña. Lo presentan como un estudio a largo plazo que compara a individuos medicados con no medicados, cuando de hecho es un estudio que compara a un grupo seleccionado de pacientes crónicos de edad avanzada con un grupo menos enfermo que, en algún momento de su vida, fue "tratado". Los pacientes de esta segunda cohorte que no tomaban antipsicóticos al inicio del estudio y que no tomaron ningún medicamento en los siguientes 14 años se habrían contabilizado en los resultados como pertenecientes al grupo "con tratamiento". Sin embargo, Lieberman y colegas los describen como "medicados de forma regular" durante los 14 años.

Además, Lieberman y sus coautores también se equivocan con las cifras de remisión. Al final de los 14 años, la tasa de remisión/remisión parcial para el grupo de enfermos crónicos sin tratamiento fue del 30% (no del 18%) y del 57% para el grupo con tratamiento (no del 67%). En su reseña redujeron la tasa de remisión para el grupo

que consideran "sin tratamiento", e inflaron la tasa para el grupo que erróneamente describieron como "con tratamiento".

Y este es un estudio que citan como prueba de que el tratamiento inicial con fármacos produce mejores resultados a largo plazo.

6. Seikkula.

En los últimos 15 años, Jaakko Seikkula ha informado regularmente sobre [los resultados a los cinco años](#) de pacientes con un primer episodio psicótico tratados con la Terapia de Diálogo Abierto en Laponia Occidental, un protocolo que evita el uso inmediato de antipsicóticos. Dos tercios de sus pacientes no fueron expuestos a antipsicóticos durante los cinco años y estaban asintomáticos y funcionando bien. Sin embargo, Lieberman y sus colegas no citan este estudio que proporciona pruebas, coincidentes con estudios anteriores, de que el 60% de los pacientes de primer episodio pueden recuperarse sin usar antipsicóticos cuando reciben atención psicosocial.

7. Estudios sobre la duración de la psicosis no tratada.

Para argumentar que el tratamiento inicial con antipsicóticos obtiene mejores resultados a largo plazo, Lieberman y sus colegas citan un [meta-análisis](#) de 33 estudios que encuentra "correlaciones modestas entre una mayor duración de la psicosis no tratada, los síntomas positivos y negativos residuales y los déficits en el funcionamiento social". También mencionan un "estudio cuasi-experimental" que encontró que "una disminución en el intervalo entre el inicio de los síntomas psicóticos y el tratamiento con antipsicóticos se asocia a una mejoría en el resultado a largo plazo", un estudio de dos años de duración.

Lo que falta en su revisión.

Estos estudios sobre la duración de la psicosis no tratada no comparan el tratamiento inicial de un paciente psicótico con antipsicóticos con un tratamiento sin medicación. Todos los pacientes de estos estudios se tratan con antipsicóticos; la diferencia consiste en que un grupo estuvo mal durante un tiempo más breve que el otro antes de ponerse en tratamiento.

Como escribió Sandy Steingard en un [blog de MIA](#) hace varios años, no está nada claro partiendo de estos estudios que el abreviar la duración de la psicosis antes de empezar el tratamiento con antipsicóticos implique una diferencia significativa sobre un período de tiempo más largo. Los resultados han sido contradictorios. Pero [los investigadores sí que encontraron](#) que un mayor retraso en la *atención psicosocial* de los pacientes hace que sea más probable que los pacientes sufran síntomas negativos a los seis años.

El tratamiento precoz con atención psicosocial puede ser beneficioso y quizás lo sería más aún si se combinara con la ausencia de tratamiento neuroléptico.

Deconstruyendo su Revisión. Segunda Parte.

En la segunda parte de su estudio, Lieberman y sus colegas se centran en los "efectos a largo plazo de la medicación antipsicótica sobre el curso clínico de la esquizofrenia". Revisan los estudios longitudinales, las pruebas de atrofia cerebral atribuida a los antipsicóticos y el temor de que los antipsicóticos induzcan una hipersensibilidad a la dopamina que a largo plazo haga a los pacientes biológicamente más vulnerables a la psicosis.

A. Estudios longitudinales.

1. Harrow.

Este es el mejor [estudio](#) prospectivo y longitudinal que se haya realizado nunca en la era moderna. Harrow, con financiación pública del NIMH, mantuvo en seguimiento a un grupo grande de pacientes psicóticos, incluidos 64 diagnosticados de esquizofrenia, durante más de 20 años, y evaluó periódicamente sus resultados agrupando a los pacientes según su uso de antipsicóticos. He aquí, íntegramente, lo que Lieberman y sus colegas escribieron sobre este estudio, junto a la referencia que hicieron del estudio longitudinal finlandés de Moilanen, todo ello en la misma frase.

Ambos estudios, escriben, "encontraron mejores resultados para las personas tratadas previamente pero que ya no tomaban fármacos en el momento de la evaluación comparadas con las personas que tomaban medicamentos. Sin embargo, los pacientes no medicados tenían características premórbidas más favorables en el estudio de Harrow y sus colegas, y padecían una enfermedad menos grave en el estudio de Moilanen y sus colegas, lo que sugiere que en los estudios naturalistas no controlados el que tomen medicación o no puede ser en parte consecuencia de que los pacientes estén bien o mal en vez de su causa".

En resumen, reconocen que los resultados fueron "mejores" en el estudio de Harrow y también en el de Moilanen, pero rechazan estos resultados afirmando que los pacientes no medicados estaban menos gravemente enfermos al comienzo del estudio.

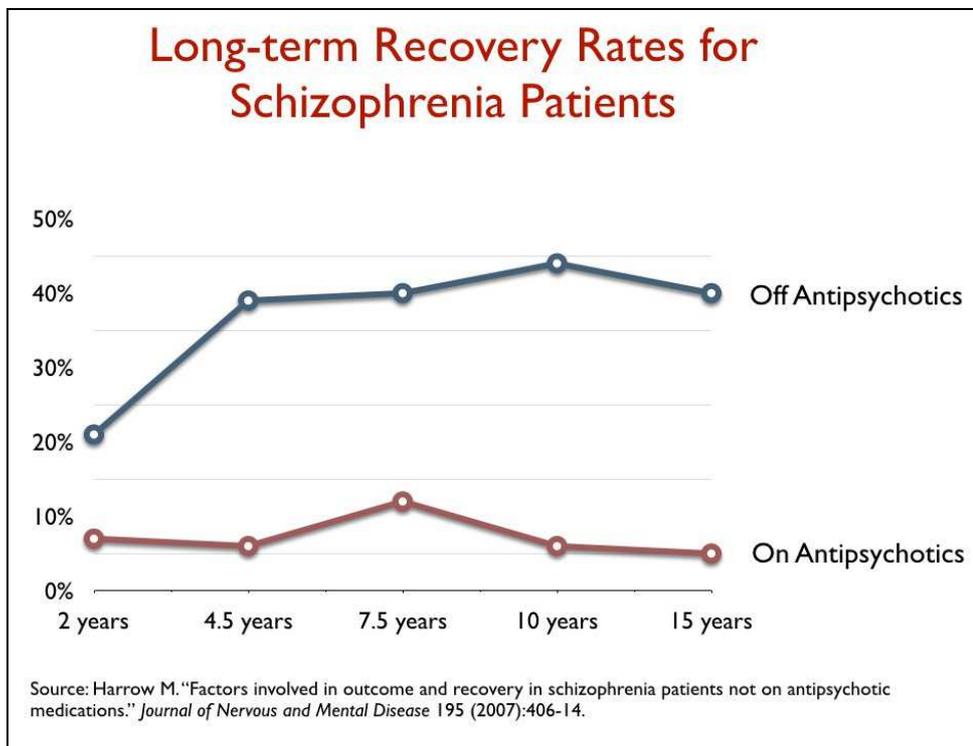
Lo que falta o es erróneo en su revisión del estudio de Harrow.

No hay ningún otro estudio longitudinal en la literatura que alcance el nivel del de Harrow en lo que se refiere a proporcionar datos precisos y completos sobre el diferente curso a largo plazo de los pacientes psicóticos medicados y no medicados. Reclutó a 200 pacientes psicóticos en su estudio, procedentes de dos hospitales del área de Chicago (uno público y otro privado), un grupo joven con una edad promedio de 22.9 años. Casi la mitad eran pacientes de primer episodio y otro 21% tenía sólo una hospitalización previa. Todos fueron tratados en el hospital de forma convencional con fármacos, y después de que fueran dados de alta Harrow llevó a cabo un seguimiento periódico en el que se registró el uso de los medicamentos, sus síntomas y su funcionamiento. Dividió a sus pacientes en diferentes subgrupos: pacientes con esquizofrenia de buen pronóstico y mal pronóstico, y pacientes con trastornos más leves. Al cabo de 15 años conservaba al 77% de los 200 pacientes que participaron en el estudio, lo que representa un logro extraordinario. En los estudios farmacológicos las tasas de abandono, incluso en ensayos a corto plazo, son mucho más altas que esta.

Sin embargo, Lieberman y sus colegas, en un artículo en el que supuestamente se investigan los efectos a largo plazo de los antipsicóticos no describen en ningún momento el rigor metodológico de este estudio y no presentan dato alguno de sus resultados. Además, la explicación que dan sobre los pacientes sin medicación –que sus resultados obedecen a que tenían un mejor pronóstico inicial- es desmentida por los datos de Harrow, algo que precisamente es demostrable porque Harrow dividió a los pacientes por grupos con pronósticos diferentes.

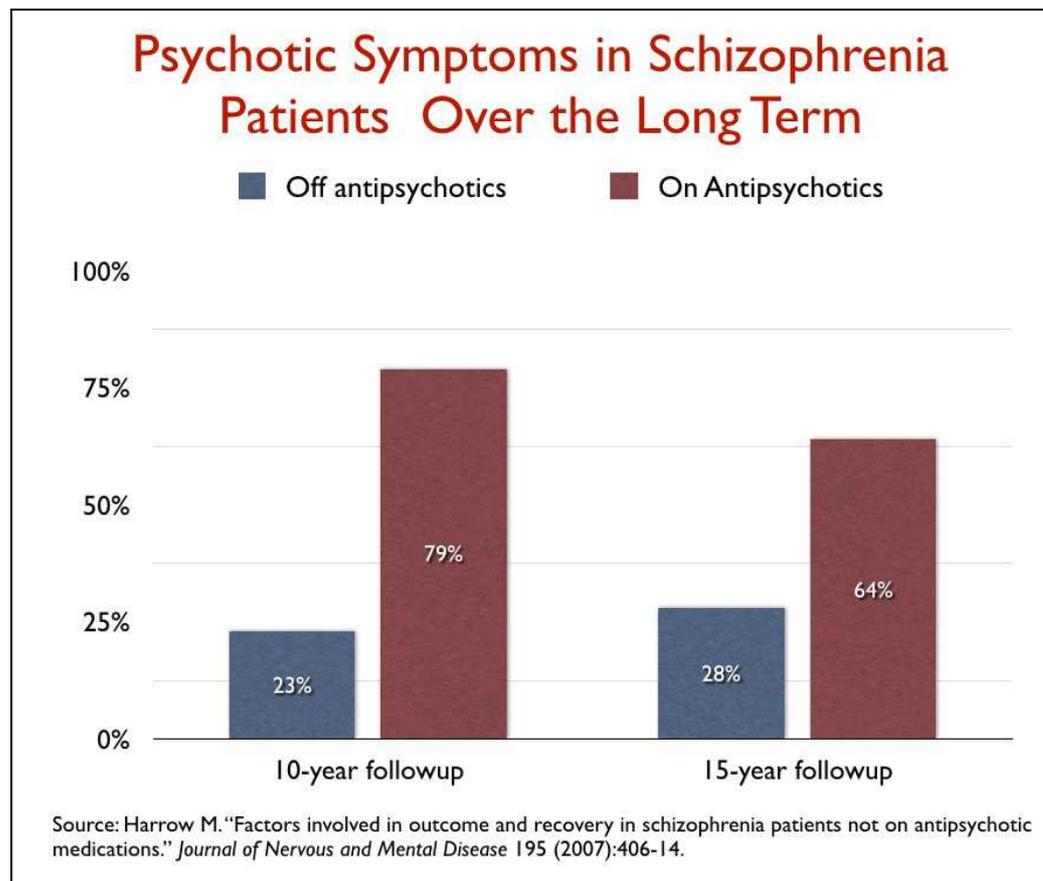
La diferencia en los resultados fue espectacular, en todos los dominios, a favor de los pacientes sin medicación, una diferencia que aparece a partir de los 4,5 años de seguimiento y se mantiene a lo largo de todas las evaluaciones siguientes. Para las personas con un diagnóstico de esquizofrenia la tasa de recuperación a largo plazo para el grupo sin fármacos fue del 40% versus el 5% para el grupo con medicación. Los pacientes sin medicación tenían mucha mayor probabilidad de estar trabajando, obtuvieron mejores resultados en las pruebas cognitivas, y menores niveles de ansiedad en cada evaluación de seguimiento. Tal vez lo más notable de todo esto es que eran mucho menos propensos a tener síntomas psicóticos en todas las evaluaciones de seguimiento a partir de la realizada a los 4,5 años. Aquí están los resultados que Lieberman y colegas ni presentaron ni discutieron:

Tasas de Recuperación a largo plazo para pacientes con esquizofrenia



Off Antipsychotics = Sin antipsicóticos; On Antipsychotics = Con antipsicóticos;
years = años

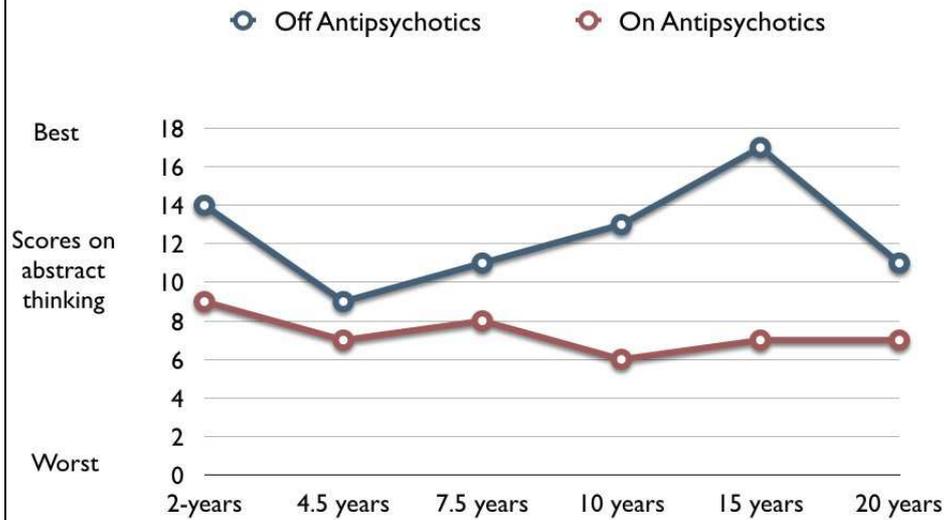
Síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia a largo plazo



Off Antipsychotics = Sin antipsicóticos; On Antipsychotics = Con antipsicóticos;
year follow up = año de seguimiento

Funciones cognitivas en los pacientes esquizofrénicos

Cognitive Function of Schizophrenia Patients

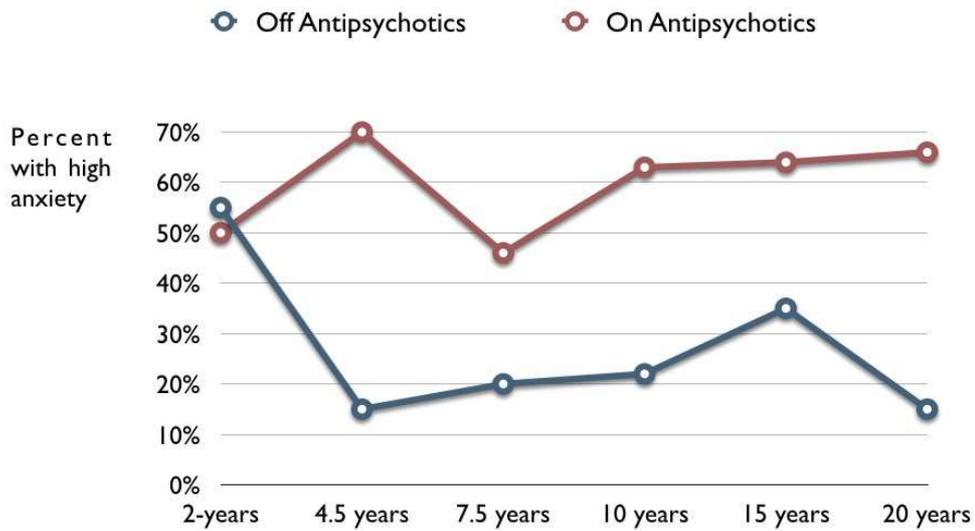


Source: Harrow M. "Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study." *Psychological Medicine*, (2012):1-11.

Off Antipsychotics = Sin antipsicóticos; On Antipsychotics = Con antipsicóticos; Best = mejor; Scores on abstract thinking = puntuaciones en razonamiento abstracto; Worst = peor; year = año.

Síntomas de ansiedad en pacientes con esquizofrenia

Anxiety Symptoms of Schizophrenia Patients

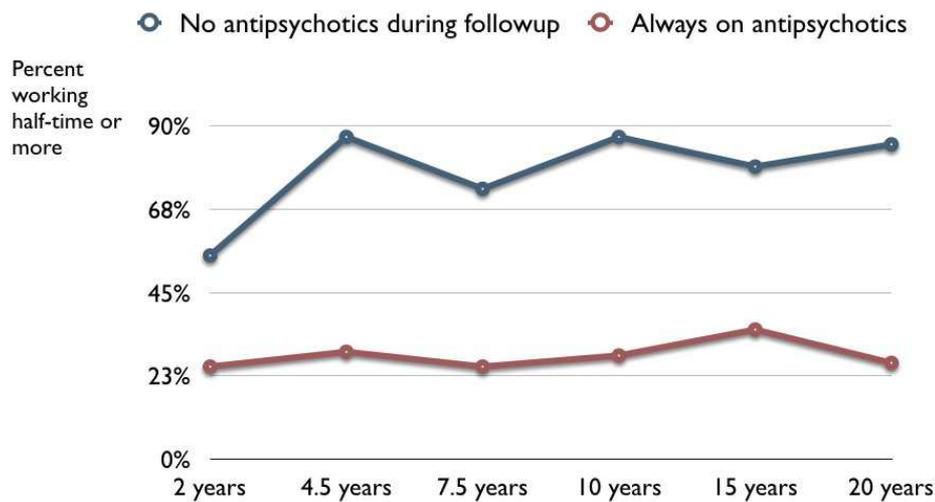


Source: Harrow M. "Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study." *Psychological Medicine*, (2012):1-11.

Off Antipsychotics = Sin antipsicóticos; On Antipsychotics = Con antipsicóticos; Percent with high anxiety = Porcentaje con ansiedad alta; years = años.

Historia laboral de pacientes con esquizofrenia

Work History of Schizophrenia Patients



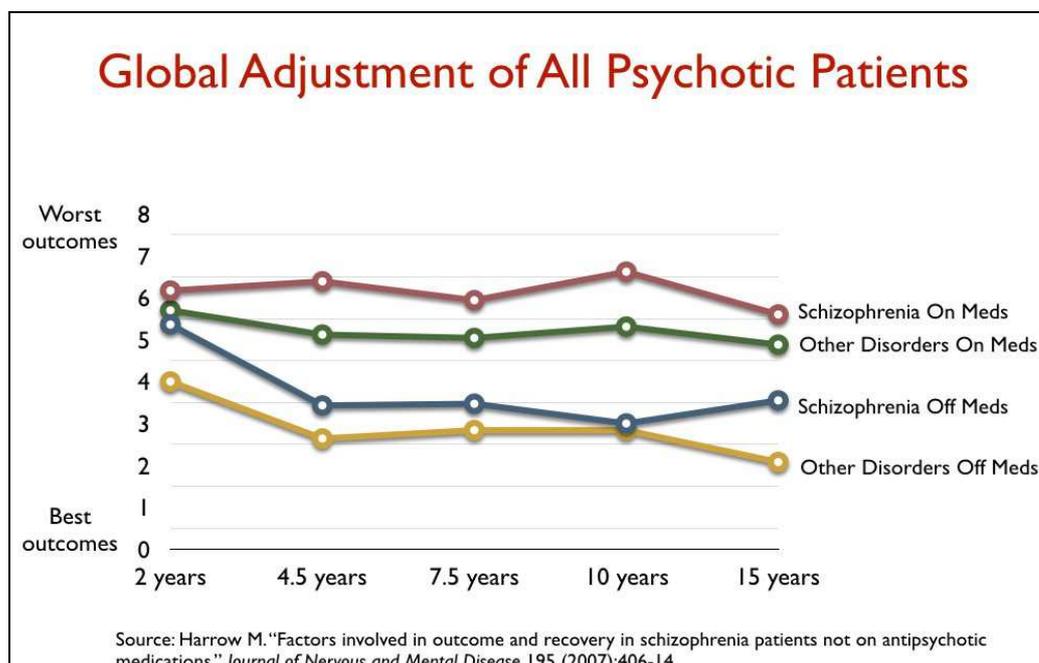
Source: M. Harrow. "Pharmacological Treatment for Psychosis: Emerging Perspectives." Presentation in Syracuse, NY, October 2, 2014.

No Antipsychotics during followup = Sin antipsicóticos en el seguimiento; Always on antipsychotics = siempre con antipsicóticos; Percent working half-time or more = Porcentaje que trabaja la mitad del tiempo o más; years = años.

Sin ni siquiera presentar estos datos, Lieberman y colegas descartan los "mejores resultados" para los pacientes no medicados afirmando que este grupo tenía "características premórbidas más favorables". Hay una historia interesante detrás de esta explicación sobre la diferencia de los resultados a la que ha seguido aferrándose la psiquiatría, incluso después de comprobarse que no era cierta.

Harrow, en su informe del 2007, atribuyó los mejores resultados al grupo sin medicación a una diferencia en las características premórbidas en la que los pacientes con buen pronóstico eran quienes tenían mayor probabilidad de dejar la medicación. Sin embargo, esa explicación se vio desmentida por el siguiente hecho: a los pacientes con esquizofrenia de buen pronóstico que abandonaron la medicación les fue mejor que a los pacientes con esquizofrenia de buen pronóstico que continuaron con ella, algo que se cumplió en todo el resto de subgrupos (a los pacientes con mal pronóstico que abandonaron les fue mejor que a los pacientes con mal pronóstico que continuaron, y lo mismo para los pacientes con trastornos psicóticos más leves). Lo más convincente de todo, los pacientes con esquizofrenia que dejaron de tomar antipsicóticos tuvieron mejores resultados que aquellos con trastornos más leves que siguieron tomando los medicamentos.

Ajuste global de todos los pacientes con psicosis



Schizophrenia on meds = Esquizofrenia con medicación; Other disorders on meds = Otros trastornos con medicación; Schizophrenia off meds = Esquizofrenia sin medicación; Other disorders off meds = Otros trastornos sin medicación; Worst outcomes = peores resultados; Best outcomes = mejores resultados; years = años.

Esto ha sido reconocido por Harrow en sus publicaciones más recientes. En todos y cada uno de los subgrupos los que siguen con medicación tuvieron a largo plazo resultados notablemente peores. En un artículo de 2013 resumió su pensamiento de esta manera:

“¿Podría ocurrir que la aparente eficacia de los antipsicóticos disminuya con el paso del tiempo o que acaben siendo ineficaces o dañinos? Hay muchos ejemplos de otros medicamentos con efectos similares a largo plazo, algo que a menudo ocurre a medida de que el cuerpo se adapta, biológicamente, a los medicamentos”.

2. Moilanen.

Tal como se mencionó antes, Lieberman y sus colegas agrupan este estudio con el de Harrow y lo rechazan en la misma frase, afirmando que los pacientes sin medicación estaban menos gravemente enfermos al comienzo del estudio.

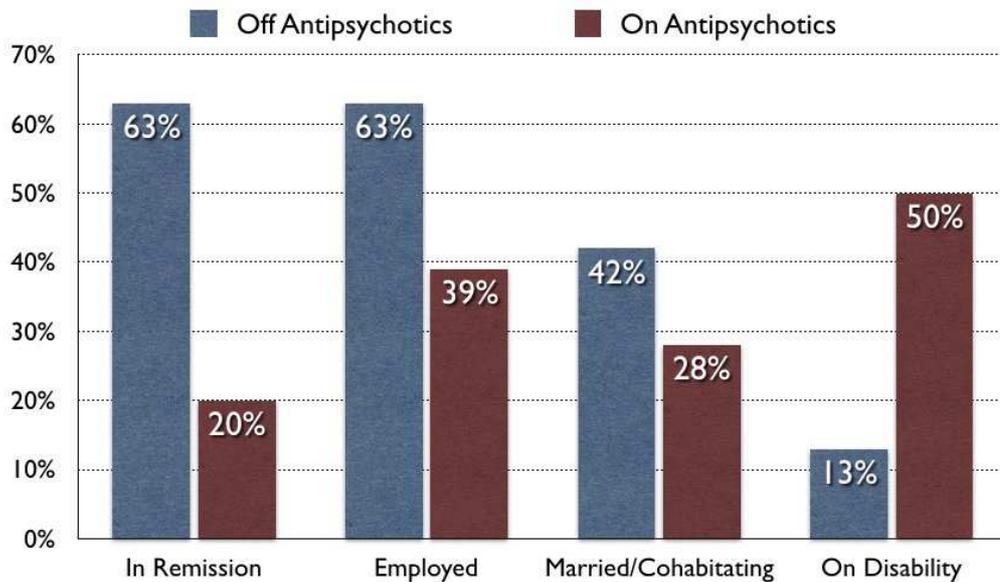
Lo que falta o es erróneo en esta revisión.

En este [estudio](#) investigadores finlandeses identificaron a 70 pacientes nacidos en 1966 que fueron diagnosticados con una psicosis esquizofrénica. Evaluaron la situación de estos pacientes en el año 2000 cuando tenían 34 años de edad (con una duración media de la enfermedad de 10,4 años). En ese momento los 24 pacientes que no tomaban medicamentos se encontraban mucho mejor que los 46 pacientes que tomaban

antipsicóticos: era más probable que estuvieran trabajando, más probable que estuvieran en remisión y que tuvieran mejores resultados clínicos. En resumen, no era que el grupo sin medicación de este estudio estuviera "menos gravemente" enfermo cuando se les diagnosticó al inicio, sino que una década después del diagnóstico inicial a quienes no tomaban medicamentos les iba mucho mejor que a quienes los tomaban.

Resultados a los 34 años en el estudio de cohortes

Outcomes at Age 34 in Birth Cohort Study



Moilanen, J. "Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication – A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study ." *European Psychiatry* 28 (2013):53-58.

Off Antipsychotics = Sin antipsicóticos; On Antipsychotics = Con antipsicóticos; In Remission = en remisión; Employed = Con trabajo; Married/cohabitating = Casado / conviviendo; On Disability = Con invalidez.

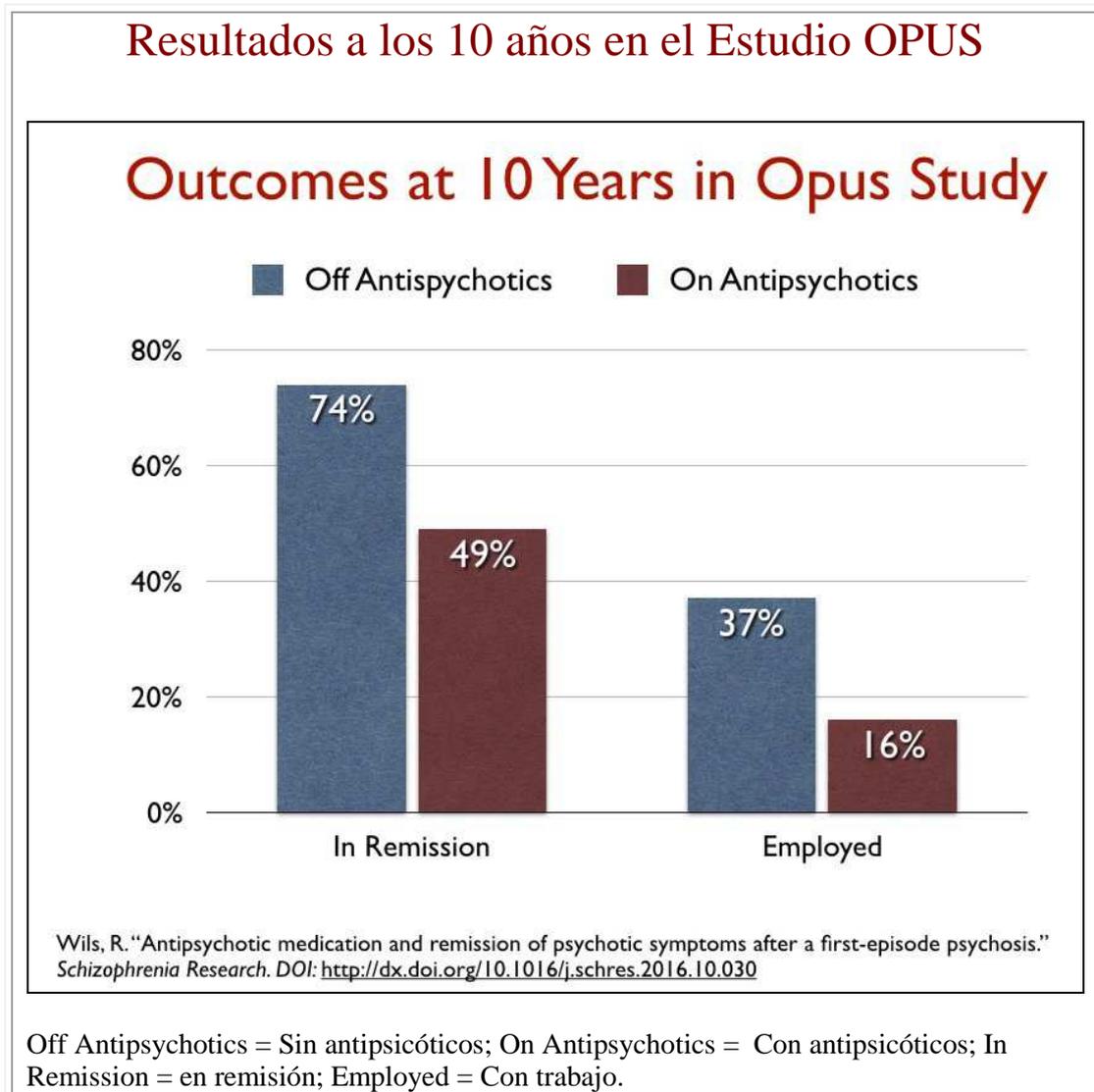
Los investigadores continuaron el seguimiento de los 70 pacientes durante otros nueve años y encontraron que quienes usaron los antipsicóticos menos del 50% del tiempo era más probable que tuvieran un funcionamiento mejor, que estuvieran en remisión y que tuvieran buenos resultados clínicos.

Lo mismo que hicieron al presentar el estudio de Harrow, Lieberman y sus colegas no facilitan los datos y despachan los "mejores resultados" pretendiendo que el grupo sin medicación estaba menos gravemente enfermo, algo que no se deduce del propio estudio.

4. Wils.

Existe otro [estudio longitudinal](#) que proporciona datos de resultados a largo plazo basados en el uso de antipsicóticos de los pacientes. Este es un estudio danés de 496 pacientes con un primer episodio de espectro esquizofrénico, diagnosticados entre 1998 y 2000. Al final de 10 años de seguimiento había 303 pacientes que seguían en el estudio, 121 de los cuales fueron considerados "no cumplidores" y sin medicación. No había diferencias al inicio entre los grupos que al cabo de diez años no eran cumplidores y los que tomaban medicamentos.

Aquí están sus resultados a los 10 años:



Este estudio no fue citado por Lieberman y colegas.

4. Tiihonen.

En su revisión de los estudios longitudinales a Lieberman y sus colegas les bastó con una única frase para los estudios de Harrow y Moilanen, no citan el estudio danés, y más tarde escriben que "otros estudios naturalistas han encontrado mejores resultados en individuos con esquizofrenia comparados con los que no los usaron." No dan detalles de

estos otros estudios naturalistas, pero citan dos informes de Tiihonen y sus colegas finlandeses.

Lo que es erróneo en su revisión.

De ningún modo los artículos de Tiihonen no son estudios de resultados y tampoco se refieren a pacientes concretos y conocidos. Ambos son informes de un grupo de investigadores finlandés que explotó un registro nacional de prescripciones de fármacos para informar de las tasas de recaída y mortalidad de pacientes psicóticos según su uso, en ese momento, de los antipsicóticos.

En el [primer estudio](#) identificaron a 2230 adultos hospitalizados por un primer episodio de esquizofrenia entre 1995 y 2001 y luego comprobaron su uso de fármacos por cada período de 30 días tras el alta hospitalaria (recogido de una base de datos nacional de prescripciones de antipsicóticos en la comunidad). Cualquier recaída o muerte durante un período de 30 días se asignó como resultado del antipsicótico particular que tomaban o se asignó a "sin antipsicótico" si no recogieron la receta durante ese mes. Con esta metodología cualquier persona que abandonara el medicamento y tuviera una recaída aparecería en los resultados de "sin antipsicótico", y si alguien se suicidara tras suspender el medicamento también se asignaría a los resultados de "sin antipsicótico". Encontraron que había más riesgo de recaída durante los meses de "sin fármacos", lo cual sobre todo puede deberse al alto riesgo que conlleva permanecer con antipsicóticos y tratar de retirarlos posteriormente.

En el [segundo estudio](#) de este mismo grupo se informa de las tasas de mortalidad de pacientes con esquizofrenia según la duración de la exposición a los antipsicóticos en un período de 11 años. Los investigadores informan que "el tratamiento a largo plazo con fármacos antipsicóticos se asocia a una mortalidad menor comparado con el no uso de antipsicóticos". Hicieron el estudio explotando la misma base de datos de las prescripciones de antipsicóticos en la comunidad.

Aunque no recoge resultados, este estudio se ha citado como prueba de que el uso a largo plazo de antipsicóticos reduce la mortalidad en la esquizofrenia. Sin embargo, como quienes [analizaron este estudio](#) han observado, no se contaron las muertes de los pacientes hospitalizados, lo que lleva a excluir el "64% de las muertes de personas que estaban tomando antipsicóticos". Además, el grupo con la tasa de mortalidad más baja, con mucha diferencia, fue el de los que usaron antipsicóticos *menos de seis meses* durante el período de 11 años, en contraposición con quienes usaban antipsicóticos regularmente.

Los estudios de Tiihonen no se pueden describir propiamente como "estudios naturalistas" que encontraron "mejores resultados" en los pacientes medicados. No fueron estudios de pacientes conocidos; no se hizo un seguimiento de los resultados durante largos períodos de tiempo (severidad de los síntomas, cognición y mediciones de funcionalidad); además, hay razones para defender que las tasas de mortalidad más bajas se dieron en los pacientes que usaron antipsicóticos durante solo un breve período de tiempo.

B. Atrofia o encogimiento cerebral.

Lieberman y sus colegas revisaron una serie de estudios acerca de los efectos de los antipsicóticos sobre los volúmenes cerebrales, y si tales cambios se asocian al empeoramiento clínico, deterioro cognitivo y deterioro funcional. La conclusión a la que llegaron puede resumirse así:

- No resulta claro que la reducción cerebral observada en pacientes con esquizofrenia a lo largo del tiempo se deba al fármaco o a la enfermedad.
- No queda claro si esta pérdida de materia gris en pacientes con esquizofrenia se asocia a un empeoramiento clínico, deterioro cognitivo o funcional.
- El asunto requiere seguir investigando.

Lo que falta en su revisión

Esforzarse en evaluar los efectos a largo plazo de los antipsicóticos requiere, sobre todo, ver si los diferentes tipos de pruebas encajan entre sí. La pregunta sobre sus efectos a largo plazo surge de los estudios longitudinales: ¿por qué los pacientes no medicados en Harrow, Molainen y Wils tienen mejores resultados a largo plazo y en todos los ámbitos evaluados? La creencia convencional ha sido que los antipsicóticos son un tratamiento esencial y sin embargo los datos longitudinales contradicen esa creencia. Esto conduce a una búsqueda de investigación que pueda proporcionar una explicación biológica para los resultados observados en los datos longitudinales.

Los datos referentes a la reducción del volumen cerebral necesitan considerarse desde esta perspectiva. ¿Qué muestra la investigación? Hay pruebas de múltiples investigadores, en los EE. UU. y otros países, de que los antipsicóticos atrofian el cerebro y que esta disminución de tamaño se relaciona con la dosis. El mismo efecto neurotóxico se puede observar en estudios con ratas y monos, y en esos estudios en animales la contracción no puede atribuirse a la enfermedad. Y como Joanna Moncrieff señaló en su blog en respuesta al artículo de Lieberman, "no hay estudios que muestren cambios cerebrales progresivos en personas diagnosticadas con esquizofrenia o psicosis en ausencia de tratamiento antipsicótico".

También hay estudios que encuentran que esta reducción de volumen se correlaciona con el aumento de los síntomas positivos, el aumento de los síntomas negativos y con un deterioro de la cognición y la funcionalidad. Estos son los datos que completan el cuadro: los estudios longitudinales indican peores resultados para los pacientes medicados, y los estudios de RMN indican que los fármacos reducen los volúmenes cerebrales y que esta contracción se asocia a peores resultados. Los dos grupos de datos se unen para contar una historia coherente.

En su blog, Moncrieff ofrece una crítica detallada de la revisión de Lieberman y sus colegas sobre la literatura acerca de la atrofia cerebral. Pero se podría decir que el mayor error de Lieberman y sus colegas al analizar estos estudios comenzó en realidad en la primera parte de su artículo, al no presentar los resultados de los tres estudios longitudinales y pretender que los dos artículos publicados por Tiihonen eran estudios naturalistas con mejores resultados a largo plazo para los pacientes con medicación. Nunca presentaron los datos longitudinales que encajan con la investigación de la reducción cerebral, que aportan en conjunto pruebas muy convincentes acerca de que el uso a largo plazo de estos fármacos empeora los resultados globales.

A pesar de no presentar los datos longitudinales, su revisión de la investigación sobre el cerebro les llevó a un atolladero intelectual. ¿Cómo es posible que la reducción de los volúmenes cerebrales observada en pacientes psicóticos se relacione exclusivamente con la enfermedad y no con los fármacos, si el encogimiento también se observa en animales tratados con estos mismos fármacos? Construyen esta explicación: "La relevancia" de estos hallazgos "es incierta, por las diferencias específicas entre las especies y porque los animales carecen de la fisiopatología de la esquizofrenia".

Con esa explicación dan por buena la idea de que fármacos que encogen el cerebro normal no afectan al cerebro "psicótico" del mismo modo, lo que les lleva a especular acerca de si la reducción en los volúmenes cerebrales observados en pacientes con esquizofrenia, incluso aunque se deba al fármaco, es o no algo malo en sí misma. Sí, en las personas normales la pérdida de materia gris se asocia a una caída en el CI, pero tal vez se produzca el efecto opuesto en las personas con diagnóstico de psicosis. "Es posible que los antipsicóticos puedan tener efectos nocivos en el cerebro normal, pero que sus efectos sean protectores en presencia de la neuropatología asociada a la esquizofrenia".

C. Hipersensibilidad a la dopamina.

A finales de los años setenta, escriben Lieberman y sus colegas, surgió en los círculos de investigación psiquiátrica la preocupación de que los antipsicóticos indujeran una hipersensibilidad a la dopamina –un cambio en la densidad de los receptores de dopamina- que podría hacer que los pacientes fueran más vulnerables a la recaída de lo que lo son en el curso natural de su enfermedad. Esto podría explicar por qué las tasas de recaída son tan altas en los estudios de discontinuación y por qué tantos pacientes tratados con antipsicóticos se convierten en enfermos crónicos.

Lieberman y sus colegas reconocen que los antipsicóticos inducen un "rápido aumento en la densidad de los receptores D2". Pero, según dicen, dos estudios de discontinuación facilitan razones para dudar de que esto sea un problema. En uno, la mayor o menor rapidez en la retirada del fármaco (interrupción abrupta vs. gradual) no produjo tasas de recaída distintas para los pacientes que interrumpieron su toma, y en un segundo informe, un meta-análisis de estudios que analizaron la recaída tras la retirada, los investigadores encontraron que los pacientes sin medicación continuaron recayendo en una tasa bastante estable durante el primer año, y que aunque también recaían los pacientes medicados, la diferencia en las tasas de recaída entre ambos grupos se mantuvo constante a lo largo de los doce meses.

Con esta literatura sobre la *discontinuación* como guía, concluyeron que "los estudios clínicos no han proporcionado evidencia convincente de que el tratamiento con antipsicóticos empeore el curso de la enfermedad, aumente el riesgo de recaída o cause déficits cognitivos".

Lo que falta en su revisión.

Al igual que en el caso de la atrofia cerebral, cualquier investigación sobre la hipersensibilidad a la dopamina inducida por fármacos debe comenzar con los datos de resultados a partir de los cuales surge en primer lugar la preocupación. En la década de 1970, los informes de tasas de recaída a largo plazo más altas para los pacientes

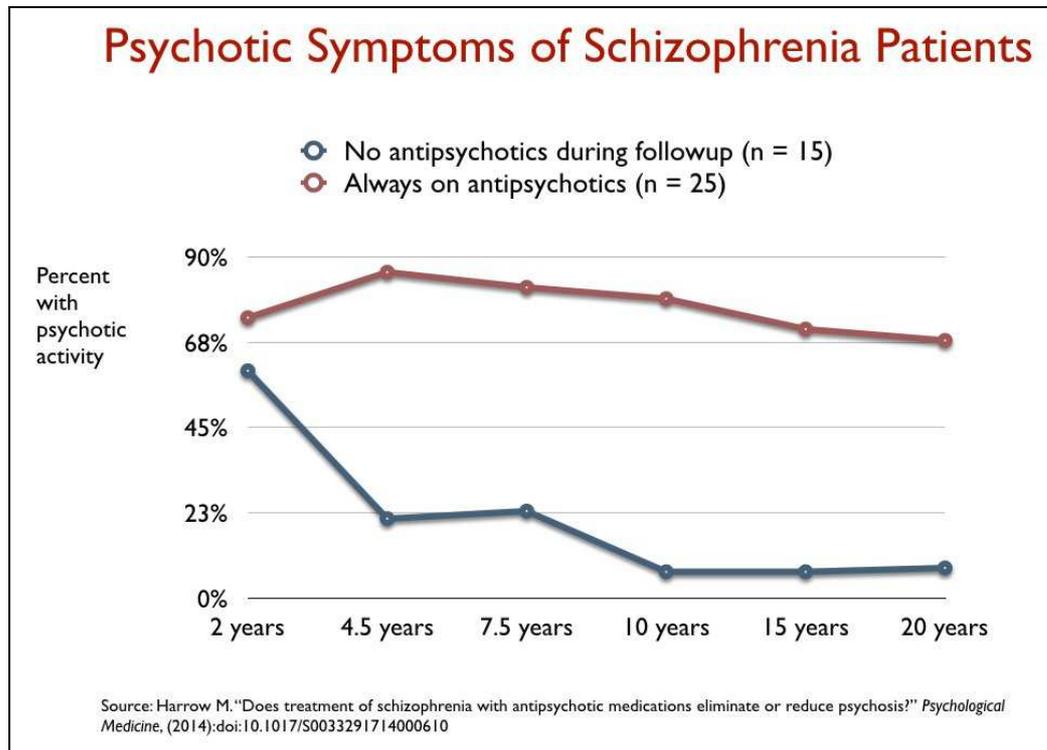
medicados en comparación con los pacientes no tratados con antipsicóticos, según muestran los estudios de Schooler, Bockoven, Rappaport, Mosher y Carpenter, plantearon un enigma a los investigadores. Los estudios de discontinuación que se realizaban mostraban que los pacientes que interrumpían los fármacos recaían a una tasa mucho más alta que los pacientes mantenidos con los fármacos. Esto respaldaba la conclusión de que los fármacos reducían el riesgo de recaída. Pero los datos sobre los resultados indicaban tasas de recaída más altas para los pacientes medicados. ¿Cómo explicar este rompecabezas?

Esto llevó a Carpenter a plantear una pregunta de gran calado: ¿Qué pasaría si los pacientes nunca hubieran tomado fármacos desde un principio? Tal vez los medicamentos inducen un cambio biológico que hace a los pacientes biológicamente más vulnerables a la psicosis. Esto podría ocasionar un aumento del riesgo de recaída tras la interrupción del fármaco que se reflejaría en los estudios de discontinuación. Sin embargo, si los pacientes continúan con los medicamentos, la hipersensibilidad a la dopamina inducida por los medicamentos podría llevar a un mayor riesgo de enfermar crónicamente. Esto explicaría los malos resultados de los pacientes medicados en los estudios longitudinales. Puede que los estudios de discontinuación no den cuenta de la recaída en la enfermedad, sino el riesgo de retirar un medicamento después de que haya modificado el cerebro del paciente.

Chouinard y Jones desarrollaron una explicación biológica sobre lo que podría estar pasando. Los medicamentos bloquean los receptores de la dopamina y, en respuesta al bloqueo, la densidad de los receptores de dopamina aumenta, lo que hace a los pacientes biológicamente más vulnerables a la psicosis. Realizaron estudios sobre sus pacientes que confirmaron su teoría, y concluyeron que este cambio inducido por los fármacos podría conducir a más "síntomas severos" que los experimentados previamente por los pacientes.

Se trata de una investigación publicada a principios de la década de 1980. Los estudios longitudinales modernos, que encuentran tasas de remisión más altas en pacientes sin medicación a largo plazo, proporcionan nuevas pruebas que apoyan la conclusión de que la hipersensibilidad dopaminérgica inducida por los fármacos aumenta el riesgo de que una persona enferme crónicamente (véase Harrow, Moilanen y Wils). Para investigar en concreto esta cuestión, Harrow informa sobre los síntomas psicóticos durante un período de 20 años en aquellos que se mantuvieron con los medicamentos durante todo el estudio y en aquellos que nunca tomaron ningún medicamento a partir del segundo año. Aquí están los resultados:

Síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia



No Antipsychotics during followup = Sin antipsicóticos en el seguimiento; Always on antipsychotics = siempre con antipsicóticos; Percent with psychotic activity = Porcentaje con actividad psicótica; years = años.

Esa es la historia de la hipersensibilidad a la dopamina. Pero Lieberman y sus colegas no presentan este contexto histórico, no mencionan los datos longitudinales modernos y tampoco la investigación de Harrow. No presentan la investigación que aporta un argumento convincente de que la hipersensibilidad a la dopamina inducida por fármacos puede empeorar los resultados a largo plazo.

Todo va Bien en el País de la Psiquiatría.

Lo que se ha podido observar en esta deconstrucción de la revisión de Lieberman y sus colegas, es que presentan la información, una y otra vez, de un modo que protege los intereses gremiales y sus protocolos actuales a la hora de recetar antipsicóticos.

- No proporcionan datos de los estudios que demuestran que el 60% o más de los pacientes de primer episodio pueden recuperarse sin usar antipsicóticos.
- En *todo momento* desestiman los mejores resultados de los pacientes no medicados de los estudios citados, argumentando, por una razón u otra, que es un artefacto de comparación entre grupos desiguales (Schooler, Rappaport, Harrow y Moilanen).

- No aportan los datos de los estudios longitudinales modernos que muestran que los resultados a largo plazo son mucho mejores para los pacientes sin medicación.
- En su debate sobre la reducción del volumen cerebral inducido por fármacos y la hipersensibilidad a la dopamina, no tienen en cuenta el corpus más amplio de información de la literatura científica, esencial para evaluar si estos efectos del medicamento podrían explicar los malos resultados a largo plazo observados en los estudios longitudinales.

Al revisar la literatura de esa forma que protege al gremio, Lieberman y sus colegas obtienen las siguientes conclusiones:

- Hay "pocas pruebas" de que el uso inicial de antipsicóticos o el tratamiento de mantenimiento con fármacos tenga un "efecto negativo a largo plazo".
- Sólo existe un "pequeño número" de pacientes que pueden "recuperarse de un primer episodio de psicosis sin tratamiento farmacológico o que pueden retirar la medicación y permanecer estables durante largos períodos de tiempo".
- Los ensayos clínicos aleatorizados (Leucht) y los estudios sobre la retirada de fármacos respaldan fuertemente la eficacia de los antipsicóticos para el tratamiento agudo de la psicosis y la prevención de recaídas".

Son un "grupo internacional de expertos" y han llegado a una conclusión reconfortante para el gremio: los protocolos del uso de fármacos que la profesión ha estado utilizando durante décadas son correctos.

El Comunicado de Prensa (y la denuncia pública contra los críticos)

En nuestro libro *Psychiatry Under the Influence*, Lisa Cosgrove y yo escribimos sobre el deber de la profesión médica de evaluar e informar honestamente de las evidencias de sus tratamientos en las revistas médicas, y de comunicar dicha información al público de una manera precisa. El artículo publicado por Lieberman y sus colegas en el *American Journal of Psychiatry* fue su manera de informar a la profesión médica; un comunicado de prensa del 5 de mayo desde la *Columbia University Medical* sirvió de información al público.

El comunicado de prensa también merece deconstruirse, porque refuerza más aún el relato que apoya los intereses gremiales. Se presenta a los autores como un grupo internacional de expertos que han elaborado esta revisión en respuesta a críticos que plantean determinadas preocupaciones sobre los antipsicóticos que pueden "confundir a algunos pacientes (y a sus familias)" y, por lo tanto, provocar "que rechacen o suspendan el tratamiento antipsicótico". Tras realizar un "estudio exhaustivo" de todas las pruebas existentes han llegado a una conclusión definitiva: "Para los pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, los medicamentos antipsicóticos no tienen efectos negativos a largo plazo en los resultados de los pacientes o en su cerebro. Además, los beneficios de estos medicamentos son mucho mayores que sus posibles efectos adversos".

Si alguien se atreviera a dudar de estos hallazgos, Lieberman dice en el comunicado de prensa que "debería hablar con personas cuyos síntomas han sido aliviados por el tratamiento y literalmente han vuelto a vivir".

Los fármacos vuelven de nuevo a ser presentados como esenciales e incluso como agentes milagrosos (que salvan vidas) en el relato que se presentó al público y se repitió en las versiones publicadas por [UPI](#) y en sitios Web como *Science Daily* y *Medical News Today*. Además, Lieberman pregonó la relevancia de su estudio en un [video de Medscape](#) refiriéndose a él como un "gran acontecimiento en el mundo de la psiquiatría". Vestido con una bata blanca dijo que el estudio "llega a la firme conclusión del beneficio incuestionablemente positivo de estos fármacos", y luego apuntó a quienes se atrevieron a cuestionar los méritos de los medicamentos.

“Los críticos que han dado pábulo a la idea de que el tratamiento antipsicótico afecta negativamente a los resultados a largo plazo siembran semillas de falsedad y, en su búsqueda de algún objetivo ideológico o necesidad egocéntrica de notoriedad, ignoran por completo el daño que causan a muchas personas que, sin darse cuenta de lo que hacen, aceptan estas declaraciones como creíbles y siguen sus orientaciones. Mientras grabamos este vídeo los contenidos del nuevo artículo aún están restringidos, por lo que no puedo revelar todavía su contenido. Pero permítanme decirles que se trata de un documento extremadamente bien elaborado que ofrece una revisión académica rigurosa de las líneas probatorias pertinentes. Llega a la conclusión muy clara y definitiva de que todos debemos tomar nota de los hallazgos científicos, aplicarlos en nuestras prácticas clínicas, y utilizarlos donde sea necesario para educar a los pacientes, y en contra de la reputación de personas que realmente están haciendo daño por sus propios y perversos objetivos”.

Este fue el comunicado de Lieberman y del *Columbia University Medical Center*. Hace unos días recibí un correo electrónico de una amiga en Islandia, activista en la comunidad de usuarios durante algún tiempo, que resumía claramente su repercusión sobre las creencias sociales.

“El otro día hablaba con unos médicos”, escribe. “Estaban muy emocionados por un artículo recién publicado. Muchos médicos de muchos países han contribuido a esta investigación y la conclusión es que los medicamentos son buenos y no hay duda de que resultan útiles”.

El daño causado

En su video, Lieberman habla de los críticos que "siembran semillas de falsedad" y de cómo esas "falsedades" pueden causar daño. No puedo estar más de acuerdo en que sembrar semillas de falsedad puede causar daño. Podemos verlo con claridad en este caso de corrupción institucional.

Los estudios que refieren que el 60% de los pacientes en primer episodio se recuperan sin medicación y los que muestran mejores resultados a largo plazo para los pacientes no medicados hablan de una oportunidad que debe aprovechar la psiquiatría para cambiar sus protocolos y ofrecer a las personas que sufren un episodio psicótico la posibilidad de recuperarse y continuar con sus vidas sin los muchos efectos adversos de los antipsicóticos. Existe una "base empírica" que habla de nuevas posibilidades para las personas diagnosticadas de psicosis.

Lieberman y sus colegas no presentan esa posibilidad en esta revisión. Más bien la ocultan, una acción que perjudica a millones de "pacientes" y a sus familias y, por lo

tanto, a toda la sociedad. Seguiremos viviendo en una sociedad que organiza su tratamiento –y sus leyes respecto a los pacientes psicóticos- basándose en un relato falso que sirve más a intereses gremiales que al mejor interés de los pacientes.

El Reto para Nuestra Sociedad

En un estudio de corrupción institucional el objetivo final es presentar ideas para resolver la corrupción. Lisa Cosgrove y yo tuvimos auténticas dificultades en esta parte de nuestro libro. Los problemas de la psiquiatría han llegado a conocerse bien en nuestra sociedad, pero la atención social se ha centrado en frenar la influencia de la industria farmacéutica sobre la psiquiatría. Pero ¿cómo se puede frenar la influencia de sus intereses gremiales?

En realidad no lo sé. El problema es que el poder reside en el gremio y sus psiquiatras académicos que escriben artículos como éste. Gozan de prestigio social en su calidad de expertos, sus artículos se publican en "revistas médicas" y tienen fácil acceso a la prensa. *Mad in America* pretende servir como un foro que critica ese relato convencional, pero no creo que los psiquiatras islandeses se pongan a hablar en breve de las "falsedades" sembradas por el artículo de Lieberman en el *American Journal of Psychiatry*.

Tengo un gran deseo. Desearía que todos los residentes de psiquiatría se familiaricen con esta polémica, lean los artículos de investigación que han sido citados y luego se pregunten: El artículo publicado, el posterior comunicado de prensa y el video de Lieberman ¿Son el trabajo de una profesión médica a la que se sienten orgullosos de incorporarse? ¿O es el trabajo de una profesión médica que necesita ser completamente renovada, una renovación que constituya el regalo de una nueva generación de psiquiatras a la salud mental de todo el mundo? Es esta la herencia con la que se van a encontrar.



Robert Whitaker

Robert Whitaker es periodista y autor de dos libros sobre la historia de la psiquiatría, *Mad in America* y *Anatomy of an Epidemic*, ([Anatomía de una Epidemia](#), editado en español) y coautor, con Lisa Cosgrove, de *Psychiatry Under the Influence*. Es fundador de [madinamerica.com](#).