

Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 2 - Año 2020

Seis maneras de proteger los riñones al prescribir litio

Por Chris Aiken, MD

Cuando el litio funciona en el trastorno bipolar, tiende a funcionar en el largo plazo. Eso es bueno para el 30% al 40% de los pacientes bipolares que responden al litio.¹ Significa que ellos pueden mantenerse por más tiempo con menos cambios de medicación. También pueden beneficiarse de algunas ventajas médicas del litio, tales como el menor riesgo de accidente cerebrovascular, cardiopatía, cáncer, enfermedades neurológicas, demencia y todas las causas de mortalidad.² Desgraciadamente, todos esos beneficios llegan con un costo para los riñones.

¿Daña el litio los riñones?

Si bien la mayoría de los estudios sugieren que el tratamiento con litio de largo plazo puede deteriorar la función renal, la asociación no es 100% clara. El trastorno bipolar mismo es un factor de riesgo de insuficiencia renal, ya que hay enfermedades físicas que tienden a asociarse con este: enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes.³ Cerca de un tercio de las investigaciones no han podido confirmar la asociación entre litio e insuficiencia renal, y dos amplios estudios hallaron que los anticonvulsivantes representan mayor riesgo para los riñones que el litio.^{4,5}

La razón de esta confusión es que casi toda la información disponible se ha reunido

Destacados

**Cómo entender y
manejar la agitación asociada
con demencia**
Marc Agronin, MD

**Glucosa en el cerebro,
resistencia a la insulina y memoria
en la esquizofrenia**
Brian Miller, MD, PhD, MPH

**Consejos para jóvenes
psiquiatras (De parte de
uno muy viejo)**
Allen Frances, MD

sin controles. Lleva alrededor de 30 años la aparición de problemas renales en pacientes que toman litio, y es altamente improbable que veamos pruebas controladas que duren tanto tiempo.

Limitaciones aparte, esto es lo que podemos extraer de la información disponible:

- 1 El litio puede deteriorar los riñones principalmente bajando la tasa de filtración glomerular.
- 2 Estos deterioros raramente evolucionan hasta enfermedad renal terminal.
- 3 Los anticonvulsivantes, y posiblemente los antipsicóticos, también están implicados en la disfunción renal.^{5,6}

Evitar la toxicidad

La asociación entre litio e insuficiencia renal se puede explicar por la exposición a niveles tóxicos de litio. Los niveles tóxicos matan las células renales y el daño crece cada vez que el nivel sube por encima de la línea de toxicidad. Esta teoría está confirmada por un puñado de hallazgos de estudios que indican que el litio no parece dañar los riñones si se lo mantiene por debajo de 0,8 mmol/L, pero que el deterioro renal aumenta con la cantidad de exposiciones tóxicas.⁷ Estas noticias son bienvenidas si se comprueba que son reales, porque el nivel recomendado de mantenimiento con litio es de 0,6 a 0,8 mmol/L. Solo se necesitan niveles más altos (hasta 1,2 mmol/L) para la manía aguda.⁸

En este número

Psychiatric Times

Portada

Seis maneras de proteger los riñones al prescribir litio

Página 4

Carga infecciosa y Enfermedad de Alzheimer: ¿existe un vínculo?

Página 9

Cómo entender y manejar la agitación asociada con demencia

Página 10

“Fuera de ficha técnica” no significa “Fuera de las Opciones”

Página 12

Glucosa en el cerebro, resistencia a la insulina y memoria en la esquizofrenia

Página 13

Actualizaciones Clínicas de Telesalud Bipolar. Aripiprazol para el Trastorno Bipolar

Página 14

Consejos para jóvenes psiquiatras (De parte de uno muy viejo)

Página 16

Actualización de investigación Chocolate Negro para la Depresión

Página 18

Distintos tipos de cinética de liberación de medicamentos

Página 22

La depresión en el anciano. Una actualización basada en documentos de consenso

Capital intelectual

Los artículos de esta edición de la revista PSYCHIATRIC TIMES (U.S.A.) son publicados con el permiso de UBM LLC. Los artículos que aparecen en estas páginas fueron traducidos y reimpresos con el permiso de UBM LLC. Copyright 2011, UBM LLC. Todos los derechos reservados en inglés y español.

STAFF

Psychiatric Times Argentina es una publicación de Capital Intelectual S.A. Edificio Insud, Paraguay 1535 (C1061 ABC) Ciudad de Buenos Aires. Tel. 4872-1300. Editores de la versión española: L.F. Agüera y J.M. Montes
Diagramación: Fabiana Di Matteo
Traducción: TMS Traducciones
Corrección: Carlos Alfieri
Imágenes de tapa e interior: Shutterstock/Freepik

Registro de propiedad intelectual: Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial.

Mantener los niveles de litio lo más bajos posible puede prevenir el deterioro renal. El nivel ideal debe ser personalizado y tiende a caer con la edad. Para pacientes de más de 60 años, el nivel recomendado es 0,4 a 0,6 mmol/L, comparado con 0,6 a 0,8 mmol/L para adultos más jóvenes.⁹ El cerebro es más poroso con el avance de la edad, y ello permite que más litio penetre en el SNC aun cuando el nivel sérico sea relativamente bajo.⁸

Dosificar el litio en una vez por la noche reduce el riesgo de problemas renales.^{10, 11} También tiene sentido farmacológico: la vida media del litio es de 18 a 24 horas. No hay un valor máximo de miligramos que se pueden indicar en una sola dosis porque los riesgos del litio dependen del nivel sérico más que de la dosificación. Si se necesitan niveles séricos altos para tratar manía activa, podría ser necesario dar dos dosis al día para evitar picos tóxicos. La línea de toxicidad es diferente para cada paciente, porque está definida por los síntomas. Los pacientes mayores pueden experimentar toxicidad al nivel de 0,8, mientras que los adultos más jóvenes pueden no mostrar signos de toxicidad—ni siquiera efectos secundarios adversos— a 1,2 mmol/L.

Es preciso monitorear

Se debe monitorear la función renal en todos los pacientes que toman litio cada tres a seis meses. Los pacientes mayores se benefician con monitoreos más frecuentes, al igual que quienes tienen antecedentes de toxicidad, altos niveles séricos o interacciones farmacológicas.

Generalmente es suficiente con medir creatinina, pero una medida más exacta de la función renal es la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), que se puede calcular fácilmente de la creatinina (se necesita también la altura y el peso para ajustar por “superficie corporal”). Los cambios de valores de laboratorio que deberían impulsar una consulta con nefrología serían:

- eGFR < 30 ml/min/1,73m²
- Creatinina ≥ 1,5 mg/dL
- Una caída en la eGFR de más de 4 ml/min/1,73m² por año³

Cuidado con la poliuria y la polidipsia

Poliuria y polidipsia son efectos secundarios comunes del litio (30% a 80%), y no siempre son benignos. Cuando son graves, podrían estar indicando diabetes insípida nefrogénica (DIN), que significa que cambios en los túbulos renales están disminuyendo la capacidad de los riñones de concentrar la orina. Esos cambios elevan el riesgo de insuficiencia renal futura. DIN se diagnostica con análisis de osmolaridad de la orina, sodio en orina, sodio sérico y creatinina sérica, y un control de 24 horas para medir volumen.

Además de suspender el litio, el tratamiento principal de DIN es amilorida, un diurético ahorrador de potasio (5 mg po qd). Amilorida puede prevenir mayores problemas renales reduciendo cambios fibróticos en los riñones.¹²

Esta medicación se puede administrar mejor en consulta con el equipo médico, porque conlleva un riesgo de hipercalcemia, particularmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes.

Para tener en cuenta

N-acetilcisteína (NAC) es un antioxidante que puede proteger y aún revertir la toxicidad renal, incluyendo la toxicidad del litio.¹³ La NAC es parte de una dieta sana; la forma en cápsula es segura, bien tolerada (el principal riesgo es constipación) y económica. Parece una ganadora, pero hay un problema. Todos los estudios citados se realizaron en animales. Sin embargo, hay una razón más para usar NAC en el trastorno bipolar. Este suplemento es efectivo para la

No hay un valor máximo de miligramos que se pueden indicar en una sola dosis porque los riesgos del litio dependen del nivel sérico más que de la dosificación.

depresión bipolar en algunos, aunque no en todos los estudios, y esos beneficios son más pronunciados en pacientes con enfermedades físicas.¹⁴⁻¹⁶ La dosis en el trastorno bipolar (2000 mg/d) es alrededor de dos veces el monto que se usó para protección renal (10 mg/kg).

Las marcas que se destacan por su pureza y economía son: Doctor's Best, Life Extension, NOW, y Nutricost. (Según tests de Consumer Labs y precios en Amazon.com.)

Conclusión

Entre los órganos vitales, cerebro, corazón y riñones son los tres grandes. Cuando hay escasez de oxígeno, el cuerpo trata de preservarlos a toda costa, desviando el flujo sanguíneo hacia ellos mediante autorregulación. La decisión de suspender el litio también puede depender de ese equilibrio, y para algunos pacientes ello es peligroso. De un lado está la insuficiencia renal; del otro, la depresión y el suicidio.

Es por eso que no hay una contraindicación absoluta para el litio y no existe un nivel de función renal al cual debe suspenderse la medicación. Cuándo suspender el litio es una decisión difícil, pero es más claro cómo suspenderlo. Disminuirlo lentamente a lo largo de un mes, y preferentemente a lo largo de varios meses, baja significativamente los riesgos de recaída y suicidio.¹⁷



El Dr. Aiken es director del Centro de Tratamiento del Estado de Ánimo e instructor de Psiquiatría Clínica en la Escuela de Medicina de la Universidad Wake Forest. Como Editor en Jefe de The Carlat Psychiatry Report, conduce junto a Kellie Newsome un podcast semanal sobre la práctica psiquiátrica. Junto al Dr. Jim Phelps es coautor del libro Bipolar, Not So Much (Bipolar, pero no tanto). El doctor Aiken no acepta honorarios de las compañías farmacéuticas.

Referencias

1. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P., et al. "Is response to prophylactic lithium a familial trait?" *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 942-947.
2. Post R. M. "The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States". *Neuropsychopharmacol*. 2018; 43: 1174-1179.
3. Davis J., Desmond M., Berk M., et al. "Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification". *BMC Nephrol*. 2018; 19: 305.
4. Kessing L. V., Feldt-Rasmussen B., Andersen P. K., et al. "Continuation of lithium after a diagnosis of chronic kidney Disease". *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 136: 615-622.
5. Kessing L. V., Gerds T. A., Feldt-Rasmussen B., et al. "Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: a nationwide population-based study". *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 1182-1191.
6. Rej S., Shulman K., Herrmann N., et al. "Prevalence and correlates of renal disease in older lithium users: a population-based study". *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014; 22: 1075-1082.
7. Clos S., Rauchhaus P., Severn A., et al. "Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study". *Lancet Psychiatry*. 2015; 2: 1075-1083.
8. Ghaemi N. S. *Clinical Psychopharmacology: Principles and Practice*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2019.
9. Nolen W. A., Licht R. W., Young A. H., et al. "What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI task force on treatment with lithium". *Bipolar Disord*. May 21, 2019; Epub ahead of print.
10. Girardi P., Brugnoli R., Manfredi G., et al. "Lithium in bipolar disorder: optimizing therapy using prolonged-release formulations". *Drugs R D*. 2016; 16: 293-302.
11. Gitlin M. "Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies". *Int J Bipolar Disord*. 2016; 4: 27.
12. Kalita-De Croft P., Bedford J. J., Leader J. P., et al. "Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis". *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23: 20-30.
13. Efrati S., Averbukh M., Berman S., et al. "N-Acetylcysteine ameliorates lithium induced renal failure in rats". *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 65-70.
14. Minarini A., Ferrari S., Galletti M., et al. "N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects". *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13: 279-292.
15. Ellegaard P. K., Licht R. W., Nielsen R. E., et al. "The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in acute bipolar depression: a randomized placebo-controlled study". *J Affect Disord*. 2019; 245: 1043-1051.
16. Magalhães P. V., Dean O. M., Bush A. I., et al. "Systemic illness moderates the impact of N-acetyl cysteine in bipolar disorder". *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry*. 2012; 37: 132-135.
17. Baldessarini R. J., Tondo L., Viguera A. C. "Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications". *Bipolar Disord*. 1999; 1: 17-24.

Trastornos Neuropsiquiátricos

Carga infecciosa y Enfermedad de Alzheimer: ¿existe un vínculo?

Gjumrakch Aliev, MD, PhD,
Sergey O. Bachurin, PhD, DSc,
Elizaveta V. Mikhaylenko, MS,
Valentin Bragin, MD, PhD,
Marco Ávila-Rodríguez, PhD,
Siva G. Somasundaram, PhD,
Cecil E. Kirkland, PhD, and
Vadim V. Tarasov, PhD

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad crónica neurodegenerativa común que afecta principalmente a personas de 65 años en adelante. Según un informe de la Asociación Alzheimer, alrededor de 5,8 millones de personas sufren de EA solo en Estados Unidos.¹ Ese total de pacientes está conformado por aproximadamente 3,5 millones de mujeres y 2,3 millones de hombres.

Desproporcionada cantidad de mujeres

En la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC) realizada en Los Ángeles en 2019 se presentaron nuevos hallazgos de estudios prospectivos.² Tuvieron una relevancia especial los debates sobre la influencia del género en la prevalencia y desarrollo de esta enfermedad.

Los factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer incluyen patógenos infecciosos que pueden iniciar una cascada de procesos neuroinflamatorios crónicos en las personas mayores. La EA puede verse agravada por infecciones de diferentes orígenes, lo cual implica que es necesario diagnosticar con precisión y proporcionar tratamiento apropiado teniendo en cuenta el impacto de una carga infecciosa sobre el avance de la enfermedad. Desafortunadamente, la farmacoterapia actual solo puede reducir los síntomas neuropsiquiátricos, pero no afecta la causa de raíz de la EA.

Hallazgos de investigaciones recientes también traen alguna esperanza para el desarrollo de vacunas preventivas. Esto disminuirá el riesgo de un avance rápido de la EA antes de que empiece, porque eliminará agentes infecciosos que pueden inducir el proceso neurodegenerativo.

El rol clave de la neuroinflamación

En las últimas tres décadas, científicos de todo el mundo han estado estudiando las causas de esta enfermedad. En años recientes se han propuesto distintas hipótesis para explicar diversos mecanismos de patogénesis y factores de riesgo que se correlacionan con la EA. La hipótesis más frecuente es la relacionada con los b-amiloides (bA). Está basada en dos as-



pectos clave patológicos en el cerebro de los pacientes: los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau dentro de las células y las placas insolubles de péptidos beta-amiloides, también llamadas placas seniles, que se forman fuera de las células.³

Investigaciones recientes revelan que los oligómeros de beta-amiloides tienen propiedades antimicrobianas y, por lo tanto, pueden estar involucrados en la producción y deposición de bA, que podrían ser indicativas de agentes infecciosos.^{3,4} Se han encontrado tres factores primarios en la patogénesis de EA: procesos neuroinflamatorios, estrés oxidativo

y factores vasculares.³ Tal como se muestra en la Figura, infecciones acumulativas (de origen bacteriano y viral), depósitos de beta-amiloides (bA) y un aumento en la proteína tau anormal conducen a un proceso neuroinflamatorio en el SNC. Fibrillas de bA se depositan y forman placas que interrumpen las transmisiones de señales entre las neuronas. Concurrentemente, ovillos neurofibrilares formados por proteína tau mal plegada causan la degradación de las células nerviosas. Cuando se activan las células inmunes residentes, tales como microglía, macrófagos, linfocitos y astrocitos, ellos liberan citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-18, TNF-a, IFN-g). Este y otros agentes inflamatorios pueden contribuir cantidades adicionales de bA.^{3,5} Como consecuencia de la sostenida injuria de origen inflamatorio, se produce un efecto pernicioso sobre las neuronas y se pierde la comunicación neuronal.

La barrera sangre-cerebro puede resultar dañada como consecuencia del estrés oxidativo causado por microglía y especies reactivas del oxígeno. Además, se sabe que factores de riesgo vascular deterioran las funciones cognitivas (hipoperfusión cerebral, lesiones cerebrovasculares, etc.) y en combinación con un péptido b-amiloide llevan a estrés oxidativo.⁶ La inflamación crónica puede contribuir a trastornos cognitivos y neurodegenerativos y podría impedir la eliminación de proteínas neuronales dañadas en el cerebro añoso.⁵

TABLA

FACTORES CLAVE que juegan roles vitales para comprender el avance de la EA

- 1 Las mujeres que no tienen un empleo presentan un deterioro de la memoria más rápido que las que continúan comprometidas con sus carreras.
- 2 La memoria verbal de las mujeres sanas, tanto como la de pacientes de EA mujeres, superó la de los hombres sanos. Las mujeres parecen tener una ventaja verbal comparativa que podría permitirles compensar más efectivamente en las etapas tempranas de la enfermedad.
- 3 Una característica crítica de la EA son los ovillos neurofibrilares que la proteína tau forma dentro de las células. Las mujeres con deterioro cognitivo moderado tenían una distribución más densa y una mayor carga de tau. Los hallazgos sugieren que el cerebro de las mujeres puede tener una conexión más fuerte con anormalidad de la proteína tau.
- 4 Utilizando un secuenciador de genomas, se ha hallado que hay 11 genes relacionados con el género; el gene inmune (*CD1E*) en las mujeres y el gene mucolipin (*MCOLN3*) en los hombres parecen constituir factores de riesgo de EA.



Patógenos que contribuyen a la acumulación de la carga infecciosa

Resultados publicados en 2015 en el *European Journal of Neurology* confirmaron una relación entre carga infecciosa y EA. Los hallazgos sugieren que las cargas infecciosas constituyen factores de riesgo antes del inicio y son responsables de un avance rápido luego del mismo.⁷ Se evaluaron anticuerpos anti-citomegalovirus y virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) (*B burgdorferi*, *C pneumonia* y *H pylori*) utilizando pruebas serológicas ELISA en pacientes con EA y un grupo de control. En todos los casos, la carga infecciosa estaba asociada positivamente con la Enfermedad de Alzheimer. Las personas con mayores cargas infecciosas y, por tanto, niveles séricos aumentados de b-amiloide estaban más afectadas con respecto a déficits cognitivos.

Bacterias, virus, hongos y, ocasionalmente, protozoos pueden atravesar la barrera sangre-cerebro y a su vez, causar enfermedades crónicas. Distintos tipos de espiroquetas (p.ej, *B burgdorferi*) y bacterias anaeróbicas intracelulares (*C pneumoniae*) se encuentran entre las entidades infecciosas que con mayor frecuencia pueden generar infección persistente en el cerebro.³

A su vez, este hallazgo sugiere que estos patógenos podrían reforzar la deposición de beta-amiloides en la EA y desencadenar inflamación periférica. Además, existe una sugerencia de que *B burgdorferi* causa inflama-

**Bacterias, virus,
hongos y, ocasionalmente,
protozoos pueden
atravesar la barrera
sangre-cerebro y a su
vez, causar enfermedades
crónicas.**

ción intracelular en tejidos cerebrales, lo cual lleva a cambios neurodegenerativos y cognitivos en personas con neuroborreliosis y EA. Se piensa que los anticuerpos IgC específicos para *Hpylori* en suero son un marcador para EA.⁸ Sin embargo, se precisa mayor investi-

gación para detectar la disponibilidad de estos anticuerpos en el cerebro.

La carga viral con virus herpes simplex (VHS), virus herpes humano (VHH) y virus de hepatitis C (VHC) se asocia comúnmente con EA por la apolipoproteína E-e4 (APOE-e4).⁹ La acumulación de placas amiloides seniles y proteína tau constituye un riesgo significativo en personas con EA debido a la combinación con APOE-e4. Uno de los biomarcadores de reactivación de VHS detectado por ELISA mostró un vínculo significativo entre la presencia de anticuerpos IgG anti-VHS-1 e IgM anti-VHS-1 y EA.³ Según datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, una de cada tres personas de 60 años o más tiene VHH.¹⁰ Es por eso que la culebrilla indica un riesgo de EA futura.

Existen limitados estudios para explicar los mecanismos que subyacen a la infección por VHC y demencia.

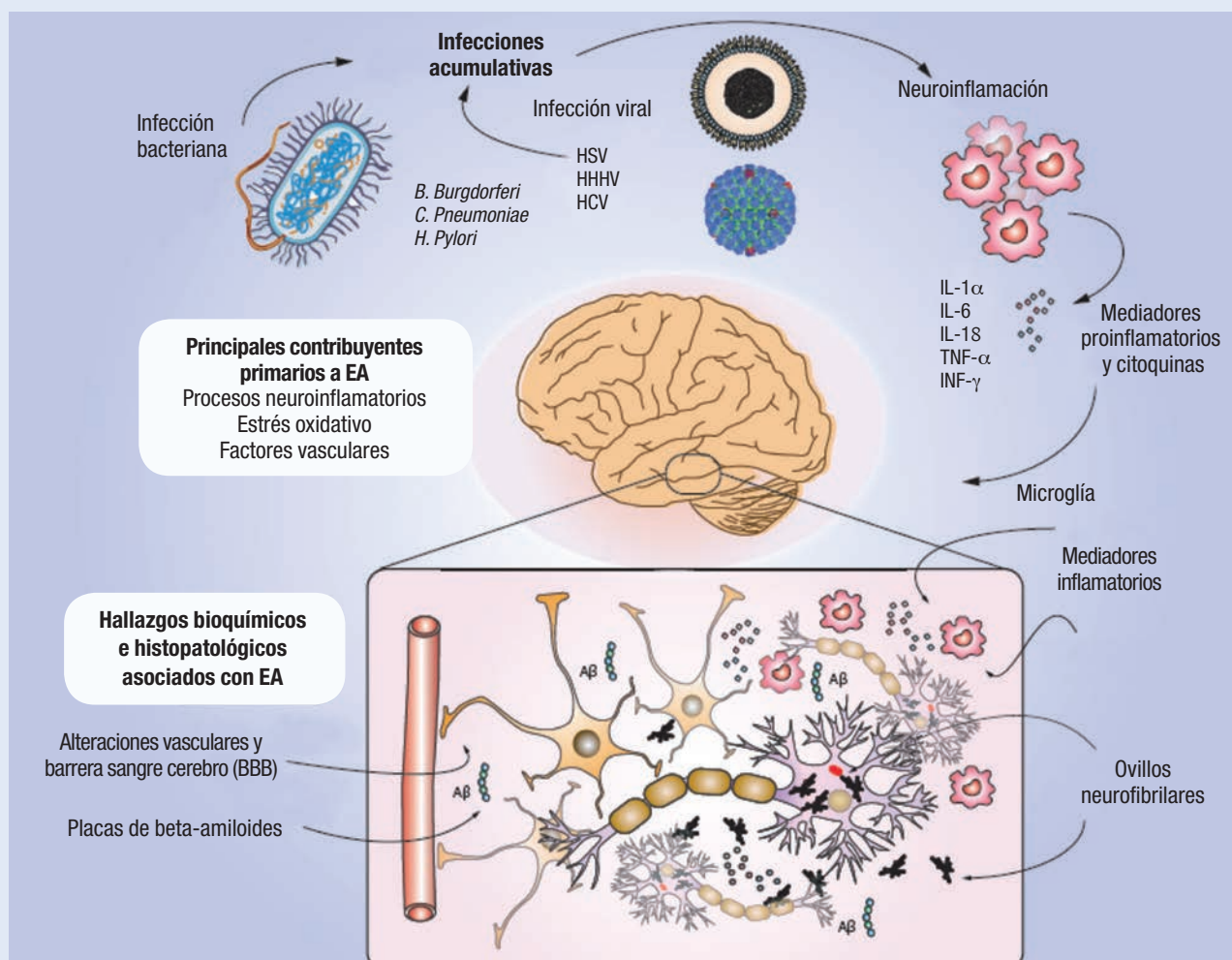
Se han propuesto DOS HIPÓTESIS:

1 El virus causa inflamación sistémica y así contribuye a la neurotoxicidad indirecta;

2 El virus es capaz de desintegrar los tejidos cerebrales a través de un efecto neurotóxico acumulativo.

FIGURA

Carga infecciosa asociada con EA



Notas: El cuerpo humano está constantemente sometido a distintas infecciones. Las infecciones bacterianas y virales pueden disparar algún factor asociado con la patogénesis de EA, por ejemplo, vía neuroinflamación. Mediadores proinflamatorios, factores vasculares y estrés oxidativo se asocian frecuentemente con la producción de beta-amiloide (Aβ) y ovillos neurofibrilares en el cerebro. Sin embargo, se necesitan nuevas evidencias para entender completamente la asociación entre EA y la carga infecciosa.

Farmacoterapia

No existe consenso sobre los mecanismos clave que pueden desencadenar una cascada de procesos causantes de EA. Más aún, no hay un acuerdo sobre cómo implementar una farmacoterapia específica o una estrategia farmacológica.⁴ Se estima que ha habido unos 146 intentos fallidos de desarrollar un fármaco potencial para el tratamiento de EA entre 1998 y 2017. Un factor que podría contribuir a estos fracasos es el enfoque a un único objetivo: la hipótesis del b-amiloide.

Al presente no existen tratamientos para detener y/o demorar el avance progresivo de la enfermedad subyacente. Las terapias prevalentes en la actualidad ayudan a enmascarar los síntomas pero no resuelven la o las causas últimas subyacentes.

La premisa fundamental para un tratamiento efectivo es diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer en la etapa más temprana posible. Los principales síntomas se caracterizan por el deterioro cognitivo en una amplia gama de habilidades: la memoria espacial que depende del hipocampo, la agnosia visuoespacial, la apraxia constructiva y problemas de lenguaje

y escritura. Se deben realizar pruebas del estado mental, exámenes neuropsicológicos para evaluar la capacidad de pensar del paciente, y exámenes genéticos (p.ej. para detectar la

Las terapias prevalentes en la actualidad ayudan a enmascarar los síntomas pero no resuelven la o las causas últimas subyacentes.

presencia de APOE-e4 en suero). Posteriormente, los estudios para complementar la detección de EA incluyen RMI, TC y PET.

Los siguientes son algunos de los agentes de medicamentos aprobados por la FDA para tratar el deterioro cognitivo: inhibidores de la

colinoesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina); antagonistas de los receptores de N-metil D aspartato (NMDA) (memantina); y la combinación de memantina y donepezilo (Namzaric). Donepezilo y otros inhibidores de la colinoesterasa elevan la acetilcolina en el cerebro. El aumento de la activación de los receptores colinérgicos sobre microglía contribuye a una menor liberación de citoquinas.¹¹

El glutamato puede contribuir a los síntomas de EA debido a la sobreactivación de los receptores de NMDA, que lleva a neurotoxicidad. Memantina bloquea los receptores de NMDA e inhibe la neurotransmisión excitatoria de glutamato. La efectividad de estos fármacos depende de la tolerancia del paciente.

Se puede prescribir namzaric, memantina y donepezilo en todas las etapas de EA. Rivastigmina y galantamina están aprobados para tratar la enfermedad leve y moderada. Ambos medicamentos tienen efectos secundarios similares, a saber: náusea, vómitos, calambres musculares, dolor de cabeza y mareos.

El uso de antivirales y antiinflamatorios en EA no está en el prospecto. No obstante,



esta clase de tratamiento, que ha sido apoyada por investigaciones, puede hacer más lento el avance de la demencia.^{12, 13}

Hallazgos recientes han mostrado que no solo la proteína tau asociada a microtúbulos sino también las placas amiloides estaban asociadas con la replicación del ADN de VHS1. Esto sugiere que VHS-1 promueve la acumulación de placas beta-amiloides, lo cual induce patologías relacionadas con EA. Se podrían utilizar diferentes fármacos antiherpéticos para tratar EA, pero solo en portadores de APOE-e4. Aciclovir traspasa la barrera sangre-cerebro e inhibe la replicación de ADN viral, con lo cual reduce la hiperfosforización de p-tau.^{12, 14} Esta disminución de depósitos de b-amiloide reduce los niveles de VHS1, lo cual minimiza la transmisión viral en el cerebro. Aciclovir tiene pocos efectos secundarios adversos; sin embargo, debe usarse con cuidado porque puede causar insuficiencia renal.

Valtrex (valaciclovir) ha mostrado resultados iniciales positivos en nuevas pruebas de indicación para EA. En comparación con placebo, valaciclovir produjo una disminución en formación de bA y un menor aumento de las uniones de 18F-MK-6240 a la proteína tau cerebral. Más aún, se demostró que valaciclovir es efectivo y seguro, lo cual indica un posible beneficio para el tratamiento futuro de pacientes con EA.¹³

Hasta ahora, no se ha desarrollado un tratamiento antimicrobiano para EA. Sin em-

bargo, se ha hallado que los pacientes mayores con EA frecuentemente tienen un estado inflamatorio de la mucosa intestinal por cambios en el microbioma intestinal relacionado con la edad (p.ej., disminución de la diversidad bacteriana).¹⁵ A su vez, la inflamación crónica sistémica promueve neuroinflamación a consecuencia del deterioro de la barrera sangre-cerebro, causado por mediadores proinflamatorios y productos metabólicos bacterianos.

Los inmunosupresores naturales constituyen un medio posible de prevenir el inicio de los procesos neurodegenerativos.

Un equipo de la Universidad de Chicago utilizó una mezcla antibiótica de largo plazo en roedores de laboratorio.¹⁶ Los resultados muestran una disminución del crecimiento de placas amiloides y la activación de microglía. Aunque el uso de antibióticos en EA

puede no tener sentido, el hecho de una posible asociación entre las bacterias intestinales y el SNC tiene beneficios clínicos para el mayor desarrollo de nuevos fármacos para pacientes con EA.

Los antiinflamatorios también juegan un papel en el tratamiento de esta enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden disminuir el riesgo de EA.³ Se cree que los AINE inhiben selectivamente isoformas de COX-2 y atenúan la síntesis de prostaglandina.¹⁷ Aunque los resultados han mostrado que disminuía el riesgo de demencia en Alzheimer, una amplia gama de AINE no tienen efectividad terapéutica porque requieren tratamiento de largo plazo.^{18, 19}

Los inmunosupresores naturales constituyen un medio posible de prevenir el inicio de los procesos neurodegenerativos. Existe considerable evidencia de que resveratrol posee un efecto antiinflamatorio en combinación con suplementos dietarios. Se han usado lipopolisacáridos como inductores de neuroinflamación en respuesta a infección periférica.²⁰ Además, la EA es una enfermedad infecciosa causada por espiroquetas, que forma biofilms que a su vez, inician la respuesta inmune innata. El sistema inmunitario innato es el primer respondedor —el receptor 2 de tipo Toll genera el factor nuclear (NF)-kB y TNF-a, que probablemente tratará de matar las espiroquetas en el biofilm, pero no puede penetrar el “slime”—.²¹



NF- κ B también es responsable de la generación de amiloide A, que es antimicrobiano y tampoco puede penetrar el biofilm. En consecuencia, la acumulación de beta-amiloide lleva a la destrucción de los circuitos cerebrales.

Medidas preventivas

Es importante notar que se necesitan medidas preventivas para evitar el riesgo de una infección viral prematura en pacientes con EA. Existen seis pilares de prevención de la Enfermedad de Alzheimer: ejercicio regular, actividad social, dieta sana, estimulación mental, sueño de calidad y manejo del estrés. Estas recomendaciones básicas de salud están asociadas a una alta calidad de vida.

Lamentablemente, no existen vacunas para VHS-1 ni VHS-2, pero hay una buena fuente de candidatos. Las principales dificultades tienen que ver con el ciclo de vida del virus, y falta comprensión de los mecanismos de control inmune de la infección con VHS.

Conclusión

Actualmente la Enfermedad de Alzheimer es un problema grave de salud en todo el mundo. Un significativo cuerpo de evidencias muestra que se observan en las personas mayores con EA patógenos infecciosos que son causa de neuroinflamación. Se necesitan estudios más profundos para determinar la causa raíz de esta enfermedad. Descubrimientos recientes hacen albergar la esperanza de que puedan encontrarse farmacoterapias efectivas. Eventualmente, se podría reducir el riesgo de EA con terapias antivirales innovadoras y vacunas preventivas.

El Dr Aliev es presidente y fundador del Instituto Internacional de Investigación, San Antonio, Texas; profesor de Farmacología de la Primera Universidad Médica del Estado de Moscú, y profesor en el Instituto de Compuestos Psicológicamente Activos, Academia Rusa de Ciencias, Chernogolovka, Rusia.

El Dr Bachurin es director científico y profesor de Química, Instituto de Compuestos Psicológicamente Activos, Academia Rusa de Ciencias (IPAC-RAS).

La Sra. Mikhaylenko es aspirante a un doctorado del IPAC-RAS.

El Dr Bragin es presidente y fundador del Centro de Capacitación de la Memoria y el Alivio del Estrés, Brooklyn, Nueva York.

El Dr. Ávila-Rodríguez es investigador Principal, Cuerpo Docente de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia.

El Dr. Somasundaram es profesor, Departamento de Biología, Universidad de Salem, Salem, West Virginia.

El Dr Kirkland es profesor, Departamento de Biología, y vicepresidente Ejecutivo, Universidad de Salem.

El Dr Tarasov es presidente, Departamento de Farmacología y Farmacia, Primera Universidad Médica del Estado de Moscú, Moscú.

Los autores no reportan conflictos de interés en relación con el tema del presente trabajo.

Reconocimientos

Esta investigación tuvo el apoyo de una subvención suministrada por el Ministerio CSP de la Federación Rusa de Salud y por el Proyecto de Objetivos del Estado # 0090-2019-0005 del IPAC RAS. El Proyecto Ruso de Excelencia Académica "5-100" para la Universidad Sechenov, en Moscú, Rusia, también brindó apoyo para esta investigación.

Referencias

1. Alzheimer's Association. "Alzheimer disease facts and figures". *Alzh Dem.* 2019; 15: 321-387.
2. MacKenzie R. J. "Quartet of papers provide a fresh look at sex differences in dementia". *Technology Networks.* July 19, 2019 [Epub].
3. Ashraf G. M., Tarasov V. V., Makhmutova A., et al. "The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease". *Mol Neurobiol.* 2019;56: 4479-4491.
4. Makin S. "The amyloid hypothesis on trial". *Nature.* 2018; 559: 4-7.
5. Sochocka M., Diniz B. S., Leszek J. "Inflammatory response in the CNS: friend or foe?" *Mol Neurobiol.* 2017; 54: 8071-8089.
6. Aliev G., Priyadarshini M., Reddy V. P., et al. "Oxidative stress mediated mitochondrial and vascular lesions as markers in the pathogenesis of Alzheimer disease". *Curr Med Chem.* 2014; 21: 2208-2217.
7. Bu X. L., Yao X. Q., Jiao S. S., et al. "A study on the association between infectious burden and Alzheimer disease". *Eur J Neurol.* 2015; 22: 1519-1525.



8. Doulberis M., Kotronis G., Thomann R., et al. "Review: impact of helicobacter pylori on Alzheimer disease: what do we know so far?" *Helicobacter.* 2018; 23 [Epub].

9. Lövhelm H., Gilthorpe J., Adolfsson R., et al. "Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer disease". *Alzh Dem.* 2015; 11: 593-599.

10. Centers for Disease Control and Prevention. "About Underlying Cause of Death, 1999-2017". <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>. Accessed October 1, 2018.

11. Alzheimer Association. "Medication for Memory". <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory>. Accessed October 1, 2019.

12. Fülöp T., Itzhaki R. F., Balin B. J., et al. "Role of Microbes in the Development of Alzheimer Disease: State of the Art". Presented at the 2017 IAGG Congress. San Francisco, CA: July 23-27, 2017.

13. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. gov. Antiviral Therapy in Alzheimer Disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03282916>. Accessed October 1, 2019.

14. Wozniak M. A., Itzhaki R. F. "Antiviral agents in Alzheimer disease: hope for the future?" *Ther Adv Neurol Dis.* 2010; 3: 141-152.

15. Dinan T. G., Cryan J. F. "Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing, and neurodegeneration". *J Physiol.* 2017; 595: 489-503.

16. Dodiya H. B., Kuntz T., Shaik S. M., et al. "Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral A β amyloidosis and microglia phenotypes". *J Exp Med.* 2019; 216: 1542-1560.

17. Szekely C. A., Zandi P. P. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence". *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010; 9: 132-139.

18. Yip A. G., Green R. C., Huyck M., et al for the MIRAGE Study Group. "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer disease risk: the MIRAGE study". *BMC Geriatr.* 2005; 5:2.

19. Martyn C. "Anti-inflammatory drugs and Alzheimer Disease". *BMJ.* 2003; 327: 353-354.

20. Abraham J., Johnson R. W. "Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice". *Rejuven Res.* 2009; 12: 445-453.

21. Allen H. B. "Alzheimer disease: assessing the role of spirochetes, biofilms, the immune system, and amyloid- with regard to potential treatment and prevention". *J Alzh Dis.* 2016; 53: 1271-1276.

IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Es crucial que los psiquiatras en su práctica consideren que la enfermedad de Alzheimer puede agravarse por infecciones de diverso origen. Esto implica que es necesario diagnosticar con exactitud y proveer un tratamiento adecuado sobre la base del impacto de la carga infecciosa sobre el avance de la enfermedad.

Reportero de Conferencias

Cómo entender y manejar la agitación asociada con demencia

Marc Agronin, MD

Cada médico clínico que trabaja con personas que tienen demencia —lo que ahora denominamos trastornos neurocognitivos importantes— encuentra estados de agitación que pueden empeorar la función, plantear inquietudes acerca de la seguridad y aumentar el estrés del cuidador. Puede ser confuso y frustrante entender y manejar estas conductas, pero existen varios abordajes que pueden marcar una gran diferencia.

La Asociación Internacional de Psicogeriatría definió la agitación como excesiva actividad motriz o agresión verbal o física que causa angustia emocional y gran discapacidad a la persona afectada, y que deteriora relaciones, el funcionamiento social y las actividades de la vida diaria.¹ Estas conductas son, en general, parte de una mayor constelación de síntomas conductuales y psicológicos que están asociados a todas las formas principales de demencia, incluidas manía, depresión, ansiedad, apatía y psicosis.²

La agitación tiene muchas causas médicas, relacionadas con la medicación, psiquiátricas, psicológicas y ambientales, pero a todas ellas subyace un cerebro dañado y vulnerable que es menos capaz de regular de manera adecuada el efecto y responder a desafíos en forma organizada. Específicamente, la agitación se ha asociado con daño en los núcleos cerebrales clave que regulan vías colinérgicas y serotoninérgicas.^{3,4} Una evaluación médica y psiquiátrica exhaustiva, además de un análisis de las circunstancias antes, durante y después de períodos de agitación, pueden revelar causas duraderas, como depresión subyacente o el uso de un medicamento estimulante, y disparadores transitorios como aburrimiento, hambre o un estímulo nocivo en el ambiente.

El algoritmo DICE, desarrollado por Kales y colegas,⁵ es una herramienta excelente para los clínicos, ya que los guía para describir las conductas en detalle, investigar posibles causas, crear un abordaje en equipo para implementar diversos tratamientos, y luego evaluar el éxito relativo de las intervenciones.

El manejo de la agitación implica tres abordajes básicos. El primero es identificar y afrontar las causas posibles. El segundo es implementar enfoques conductuales, que van desde un aumento en las actividades terapéuticas (ej., arte o musicoterapia) hasta redireccionar y reenfoque a la persona hacia actividades más positivas, en especial aquellas que cumplan la función básica de la agitación en primer lugar. El tercer abordaje se refiere al uso de medicamentos psicotrópicos que apun-



tan a factores subyacentes, como ansiedad o psicosis, o que principalmente buscan reducir la agitación al calmar la actividad cerebral.

Las benzodiazepinas y trazodona se usan con frecuencia de manera emergente, pero pueden causar sedación y aumentar el riesgo de caída. Se están estudiando los antidepresivos, ya que su modulación de la actividad

último, los médicos clínicos deben conocer las numerosas reglamentaciones respecto del uso de fármacos psicotrópicos en entornos de cuidado a largo plazo, incluidas las pautas de la Ley Ómnibus de Conciliación Presupuestaria (Omnibus Budget Reconciliation Act, OBRA) de 1987, los Criterios Beers de la Asociación Estadounidense de Geriatría, y definiciones sobre el uso innecesario de fármacos.

El mejor resultado siempre se originará en un abordaje sistemático que busque entender y afrontar las causas subyacentes y los disparadores de la agitación, y que luego implemente y evalúe enfoques conductuales y farmacológicos, con atención en la seguridad.

El Dr. Agronin es psiquiatra geriátrico y actualmente ejerce como Vicepresidente Senior de Salud Conductual y de la oficina Médica Principal de MIND Institute en Miami Jewish Health. Es autor de The Dementia Caregiver: A Guide to Caring for Someone with Alzheimer's Disease and Other Neurocognitive Disorders. Fue orador en el Congreso de Psiquiatría 2019 en San Diego, California, donde presentó "Behavioral and Pharmacologic Approaches to Agitation and Dementia Associated with Major Neurocognitive Disorders".

La agitación se ha asociado con daño en los núcleos cerebrales clave que regulan vías colinérgicas y serotoninérgicas.

serotoninérgica apunta a reducir la impulsividad y agresión. Se han utilizado anticonvulsivantes para inhibir la actividad cerebral que causa agitación, pero con respaldo científico limitado.

Los medicamentos antipsicóticos se han estudiado ampliamente, y si bien existe una gran cantidad de evidencia que sugiere un beneficio modesto en la agitación, también existen importantes inquietudes respecto de la seguridad, incluidas las advertencias en recuadro negro por un mayor riesgo de muerte.⁶ Con cualquier abordaje farmacológico, el objetivo es usar la menor cantidad de medicación durante el tiempo más breve posible. Por

Referencias

1. Cummings J., Mintzer J., Brodaty H., et al. "Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research Definition". *Int Psychogeriatr*. 2015; 27: 7-17.
2. Lyketsos C. G., Carrillo M. C., Ryan J. M., et al. "Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease". *Alzh Dement*. 2011; 7: 532-539.
3. Sultzer D. L., Mahler M. E., Mandelkern M. A., et al. "The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer disease". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7: 476-484.
4. McLoughlin D. M., Lucey J. V., Dinan T. G. "Central serotonergic hyperresponsivity in late-onset Alzheimer disease". *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1701-1703.
5. Kales H. C., Gitlin L. N., Lyketsos C. G., for the Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. "Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel". *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:762-769.
6. Tampi R. R., Tampi D. J., Balachandran S., Srinivasan S. "Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses". *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7: 229-245.

DEL EDITOR

“Fuera de ficha técnica” no significa “fuera de las opciones”

John J. Miller, MD | Editor en Jefe

ACLARACIÓN

Este artículo refleja la práctica clínica en Estados Unidos. En España, el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas (“Fuera de ficha técnica”) está reglamentado por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Pasó tan lentamente que al principio no nos dimos cuenta. Pronto se reveló como una némesis. Pero para entonces, ya se había constituido como un enemigo poderoso contra el que habría que luchar. Y hoy en día es un mito falso que acarrea la miseria a todos los médicos que deben prescribir recetas en EE. UU. y quieren tener acceso a todos los medicamentos aprobados por la FDA para asegurarse de proporcionar el mejor tratamiento a sus pacientes.

El mito ha construido numerosos obstáculos para interferir en la intención del médico competente para elegir la mejor dosificación del medicamento más apropiado para que sus pacientes estén mejor. El primer elemento de este mito son los temidos formularios de medicación destinados a limitar la prescripción a un subconjunto de medicamentos disponibles. Lamentablemente, este subconjunto de medicamentos con frecuencia excluye el medicamento preferido que un clínico competente elegiría como parte del plan de tratamiento que considera que es el mejor para su paciente. Este falso mito, en el cual, curiosamente, cree una minoría de médicos, es que un profesional médico capacitado, con la debida habilitación para la práctica médica y el derecho de prescribir recetas, NO PUEDE recetar un medicamento si la indicación que quiere tratar no figura en la ficha técnica. Este mito interfiere con la buena práctica clínica y a menudo tiene por consecuencia malos resultados para los pacientes. Existen muchos perjuicios derivados de este falso mito:

1 No se puede recetar un medicamento en dosis que estén fuera de las dosis indicadas en el prospecto del producto aprobado por la FDA.

2 No se puede recetar un medicamento para una indicación que no está aprobada específicamente por la FDA.

3 Algunos medicamentos se pueden prescribir solo después del fracaso reiterado de otros medicamentos en pruebas que, con frecuencia, incluyen medicamentos con más efectos secundarios adversos, menor tolerabilidad o contraindicaciones para un paciente en particular.



Esta, por supuesto, es solo la lista de las consecuencias más importantes. En mi editorial del número pasado de *Psychiatric Times* me referí a todos los hechos clínicos que hacen que la primera consecuencia sea un mito. En este número me voy a extender sobre la segunda consecuencia, que se puede re-exresar en forma simple como la idea falsa de que no existe la opción de recetar un medicamento para diagnósticos que no están mencionados en la etiqueta.

Uno de mis artículos favoritos, “Análisis del extendido uso fuera de etiqueta de psicotrópicos para trastornos psiquiátricos: La mayoría de los diagnósticos psiquiátricos no tienen medicamentos aprobados” (“An Analysis of the High Psychotropic Off-Label Use in Psychiatric Disorders: The Majority of Psychiatric Diagnoses Have No Approved Drugs”), publicado en 2009, pone la segunda consecuencia en su perspectiva clínica adecuada.² Los autores informan que solo el 11,8% de los diagnósticos del DSM-IV-TR tienen un medicamento aprobado por la FDA. Y siendo esto así ¿será que no vamos a tratar el 88,2% de los diagnósticos del DSM-IV-TR que no tienen una medicación aprobada por la FDA? Aun peor, con la publicación del DSM-5 en 2013, es probable que el porcentaje de medicamentos aprobados por la FDA para los diagnósticos del DSM-5 sea todavía menor. Un buen ejemplo es la falta de un medicamento aprobado por la FDA para el nuevo diagnóstico Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. ¿Significa eso que no podemos tratar este problema con ningún medicamento?

¿Puede alguien imaginarse trabajando en un servicio de cuidados intensivos, en el que probablemente se traten muchos pacientes con delirio agudo, y que el farmacéutico del hospital o el seguro de salud del paciente se opongan a cualquier prescripción debido a que no hay ningún medicamento aprobado por la FDA para tratar el delirio; o que si se hace, el seguro médico no pague el medicamento indicado?

¿O quizás uno trabaje en un hospital de pacientes crónicos, con una numerosa población de personas con complicaciones conductuales o psicóticas de demencia avanzada -y mala suerte- y no hay ningún medicamento que se pueda prescribir?

Permítanme decir claramente que no estoy defendiendo que un médico pueda utilizar cualquier medicamento aprobado por la FDA para tratar cualquier enfermedad; ello acarrearía una anarquía en las recetas, lo que resultaría peligroso y además, contrario a la ética.

Sin embargo, cuando un trastorno o enfermedad no tiene una medicación aprobada por la FDA, es nuestro deber recetar un medicamento que ya se ha comprobado que puede ser útil en el mismo cuadro. Además, debería existir un consenso de expertos en cada especialidad que recomiende un subconjunto de medicamentos que son razonables y muestran eficacia en situaciones similares. Aun cuando esas recomendaciones de expertos existen, es común que las compañías de seguros de salud se nieguen a pagar si esos medicamentos no están en sus formularios. Cuando es así, siempre se invita al médico a comenzar un frustrante y engorroso proceso de solicitud de autorización previa.

Otro escenario habitual se presenta cuando un paciente presenta un diagnóstico específico para el cual existe uno o más medicamentos aprobados por la FDA. En esta situación, primero se deben usar los medicamentos aprobados por la FDA. Una vez que ha fracasado el tratamiento con medicamentos aprobados por la FDA, o si el resto de los medicamentos aprobados por la FDA están contraindicados por una razón médica, es nuestro deber ir más allá de las fichas técnicas y prescribir medicamentos que nuestros colegas consideran que son razonables y que han dado pruebas de ser eficaces.

Este enfoque de recetar medicamentos aprobados por la FDA para indicaciones fuera de ficha técnica ha sido apoyado por la Asociación Médica Americana, así como por la legislación de EE. UU. y por la FDA. Furey y Wilkins³ publicaron el caso de una anciana con demencia, que presentaba también

un cierto grado de confusión, agitación y paranoia.³ Su psiquiatra inició un tratamiento con un antipsicótico atípico que mejoró significativamente esos síntomas. El caso describe la conversación inicial entre la paciente y su psiquiatra así como la posterior conversación una vez que la demencia había avanzado y la hija de la paciente también tomó parte en la conversación sobre el tratamiento. La hija se mostró confundida sobre por qué el psiquiatra había recetado a su madre un medicamento cuya indicación estaba fuera de ficha técnica y que incluía una advertencia específica sobre el mayor riesgo de muerte si ese medicamento se utilizaba en pacientes como su madre.

Concluyen los doctores

Recetar medicamentos para indicaciones fuera de ficha técnica es una práctica común y legal en medicina. Esa práctica está justificada cuando la evidencia científica sugiere la eficacia y seguridad de un medicamento en una indicación para la cual no tiene la aprobación de la FDA y cuando esa práctica está apoyada por consenso entre los expertos o las pautas de la práctica.

La práctica de la medicina clínica es suficientemente desafiante y estresante sin la carga adicional de tener las manos atadas por formularios de medicamentos que no dejan de cambiar. Estoy seguro de que podríamos dedicar un número completo de *Psychiatric Times* a crónicas de guerra de ustedes, nuestros lectores, sobre sus luchas con las compañías de seguros médicos y los formularios de medicamentos para poder obtener aprobaciones de la mejor medicación recetada por los médicos para sus pacientes. Cuando miramos ese estrés y esa frustración de cada día a través de la lente de los hechos reales observamos que:

- Una vez que un medicamento está aprobado por la FDA para una indicación, un médico en EE. UU. puede recetar ese medicamento para cualquier indicación.

- La mayoría de los diagnósticos psiquiátricos no tienen una medicación aprobada por la FDA.

- Los expertos están de acuerdo en que se aplica prescribir fuera de ficha técnica cuando ello constituye la mejor opción para nuestro paciente.

- Los formularios de medicamentos cambian año a año, probablemente sobre la base

Único en su especie



El ajolote es un anfibio endémico del Valle de México y, al contrario que la mayoría de anfibios, no pasa por un proceso de metamorfosis.

circadin®
melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada

Única melatonina aprobada por la
Agencia Española del Medicamento^{1*}

* Única melatonina autorizada para la comercialización en España como medicamento.

CIRC-ANUP-0120 (Diciembre 2019)

del coste de los medicamentos y no de la eficacia clínica de los medicamentos.

Debemos preguntarnos seriamente por qué permitimos que se perpetúe este mito.

El Dr. MILLER es Director Médico, Salud Cerebral, Exeter, NH; Editor en Jefe, Psychiatric Times; Psiquiatra del Staff, Seacoast Mental Health Center, Exeter, NH; Psiquiatra de Consulta, Hospital Exeter, Exeter, NH; Psiquiatra de Consulta, Insight Meditation Society, Barre, MA.

Referencias

1. Miller JJ. "A drugs journey: from the pill bottle to the toilet". *Psychiatric Times*. 2019;36(9): 11, 18.
2. Devulapalli KK, Nasrallah HA. "An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders: the majority of psychiatric diagnoses have no approved drugs". *Asian J Psychiatry*. 2:29-36; 2009.
3. Furey K, Wilkins K. "Prescribing "off-label": what should a physician disclose?" *AMA J Ethics*. 2016; 18:587-593.

Esquizofrenia y psicosis

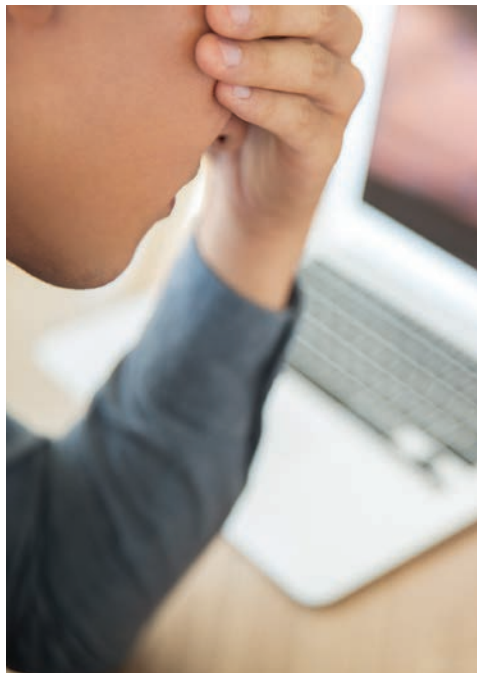
Glucosa en el cerebro, resistencia a la insulina y memoria en la esquizofrenia

Brian Miller, MD, PhD, MPH

El deterioro de la memoria está asociado con peores resultados funcionales y peor calidad de vida en pacientes con esquizofrenia.¹ Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa halladas en estos pacientes² también están asociadas con deterioro de la memoria.³ Los niveles de moléculas de señalización de insulina en vesículas extracelulares (VE) en la sangre de origen neuronal pueden usarse como un marcador de resistencia a la insulina específico de las neuronas.⁴ De manera complementaria a este abordaje, la espectroscopía por resonancia magnética (ERM) es una técnica no invasiva para medir los niveles de glucosa en el cerebro.

Wijtenberg y cols.⁵ realizaron un estudio de biomarcadores de resistencia neuronal a la insulina en VE y niveles de glucosa en el cerebro mediante ERM y su relación con el funcionamiento de la memoria, en 22 pacientes con esquizofrenia y 24 controles sanos. Los pacientes con esquizofrenia estaban clínicamente estables y no habían tenido cambios en los síntomas o consumo de medicación en las últimas cuatro semanas anteriores al estudio. Los criterios de exclusión fueron la contraindicación a la exploración por imágenes de resonancia magnética (RM), presencia de enfermedad clínica importante que afectara la estructura cerebral, diabetes y trastorno actual por consumo de sustancias (excluida la nicotina). Se evaluaron el aprendizaje y la memoria verbal y visoespacial mediante el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (HVLT) y el Test Breve de Memoria Visoespacial (BVMT). Para evaluar la capacidad funcional y la calidad de vida se empleó la Evaluación de Habilidades Basada en el Desempeño de UCSD (UPSA). Se tomaron muestras de sangre por la mañana en ayunas para detectar biomarcadores de VE, mediante un método que permitía aislar VE enriquecidas de origen neuronal. Se utilizó un análisis de componentes principales que representaba seis biomarcadores de VE como medida de la resistencia neuronal a la insulina. También se realizó una exploración cerebral por la mañana a todos los participantes en un sistema de RM 3T para verificar los niveles de glucosa.

Las diferencias entre grupos se analizaron con el test de chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas, y los tests de los rangos con signo de Wilcoxon o de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables continuas. Se emplearon análisis de regresión lineal para examinar las relaciones entre la glucosa en el cerebro, la resistencia neuronal a la insulina y la función de memoria. La edad media de los participantes fue 38 años; el 63% eran hombres y



el 18% eran fumadores. Los pacientes con esquizofrenia presentaban una duración media de la enfermedad de 19 años, y la mayoría tomaba antipsicóticos de segunda generación. Se tomaron muestras de sangre para detectar biomarcadores de VE en 19 pacientes con esquizofrenia y 16 controles. Los pacientes con esquizofrenia tuvieron puntuaciones significativamente más

La resistencia a la insulina en el cerebro puede ser causa subyacente de deterioro de la memoria en esquizofrenia y un nuevo objetivo potencial de tratamiento.

bajas en los tests de HVLT, BVMT y UPSA respecto de los controles. No se registraron diferencias significativas en los biomarcadores de resistencia neuronal a la insulina entre los grupos de sujetos.

En pacientes con esquizofrenia, las puntuaciones de dichos biomarcadores estuvieron asociadas a niveles más altos de glucosa en el cerebro y un desempeño más deficiente en HVLT, pero no en BVMT. Los pacientes con esquizofrenia tuvieron niveles más altos de glucosa en el cerebro que los controles, y los niveles de glucosa en el cerebro estuvieron asociados a

puntuaciones más bajas en BVMT. En los participantes con esquizofrenia, varios biomarcadores individuales de resistencia neuronal a la insulina tuvieron una correlación significativa con los puntajes en HVLT, pero no con BVMT. En el grupo de control, los puntajes de biomarcadores de resistencia a la insulina no estuvieron asociados a los puntajes en HVLT o la glucosa en el cerebro, y los marcadores individuales de resistencia a la insulina tampoco tuvieron correlación con la función de memoria.

Los hallazgos indican que el uso deficiente de la glucosa, reflejado por niveles más altos de glucosa en el cerebro, es evidente en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, hubo evidencia de interrelaciones específicas de la esquizofrenia entre los biomarcadores de resistencia neuronal a la insulina, la glucosa en el cerebro y el deterioro de la memoria. Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño relativamente pequeño de la muestra, la incertidumbre del efecto de los medicamentos antipsicóticos en la resistencia a la insulina en el cerebro en la esquizofrenia, la condición de diabéticos de algunos participantes y la falta de mediciones de marcadores metabólicos periféricos. Los hallazgos de este estudio preliminar sugieren que la resistencia a la insulina en el cerebro puede ser una causa subyacente de deterioro de la memoria en esquizofrenia y un nuevo objetivo potencial de tratamiento.

El Dr. Miller es Profesor Adjunto de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría y Comportamientos de Salud, Universidad de Augusta, Augusta, Georgia. Es Editor de la Sección Esquizofrenia para Psychiatric Times. Informa que recibe apoyo para investigación de parte de la Universidad de Augusta, National Institute of Mental Health, Brain and Behavior Research Foundation y Stanley Medical Research Institute.

Referencias

1. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L, et al. "Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia: case-control study". *Br J Psychiatry*. 2006;189:132-136.
2. Buchsbaum MS, Hazlett EA. "Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia". *Schizophr Bull*. 1998;24:343-364.
3. Hoyer S. "Memory function and brain glucose metabolism". *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:S62-S67.
4. Mustapic M, Eitan E, Werner Jr JK, et al. "Plasma extracellular vesicles enriched for neuronal origin: a potential window into brain pathologic processes". *Front Neurosci*. 2017;11:278.
5. Wijtenburg SA, Kapogiannis D, Korenic SA, et al. "Brain insulin resistance and altered brain glucose are related to memory impairments in schizophrenia". *Schizophr Res*. 2019;208:324-330.

Trastornos del estado de ánimo

Actualizaciones Clínicas de Telesalud
Aripiprazol para el Trastorno Bipolar

David N. Osser, MD

Pareciera que existe alguna confusión en relación con la eficacia de aripiprazol en los episodios maníacos y la depresión para prevenir episodios bipolares. Aripiprazol está autorizado por la FDA de EEUU como tratamiento de los episodios maníacos. Sin embargo, no es uno de los agentes más eficaces para la manía; haloperidol, risperidona, olanzapina y quetiapina (en ese orden) encabezan la lista en un meta-análisis llevado a cabo por Cipriani y colaboradores.¹

No se recomienda haloperidol como tratamiento de primera línea por el riesgo de disquinesia tardía (más común que la esquizofrenia en pacientes con trastornos del estado de ánimo). Más aún, hay evidencias de que es el agente antimaníaco asociado con el mayor riesgo de pasar a un episodio depresivo tras la resolución de la manía.² Se hicieron dos estudios iniciales con aripiprazol en los cuales no se observaron diferencias frente a placebo en episodios maníacos, lo cual bajó la dimensión de sus efectos en comparación con otras opciones. Sí se observó eficacia en estudios que emplearon dosis de 15 a 30 mg.

En la depresión bipolar la situación es un poco más complicada, pero, en pocas palabras, no se observó que aripiprazol fuera efectivo. Dos grandes estudios promovidos por el fabricante no pudieron mostrar ninguna diferencia respecto a placebo después de ocho semanas de tratamiento.³ De hecho no está aprobado por la FDA para la depresión bipolar.

Lo que resulta confuso para los clínicos es que aripiprazol tiene un reconocido efecto antidepresivo como reforzador de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión monopolar. Fue objeto de intensa publicidad para esa indicación (al menos hasta la reciente aparición de los genéricos). Pero nunca fue estudiado como un reforzador para antidepresivos en la depresión bipolar.

El uso de antidepresivos (con o sin reforzadores) en la depresión bipolar sigue siendo controvertido, en el mejor de los casos. Con la excepción de la combinación de olanzapina y fluoxetina, que es efectiva y está autorizada por la FDA para la depresión bipolar. Aunque es preferible evitarla porque se ha observado que la olanzapina tiene efectos secundarios graves sobre el metabolismo e induce resistencia a la insulina.

En los estudios de 8 semanas de duración con aripiprazol, se observaron diferencias frente a placebo en algunas de las primeras semanas, pero para la semana 8 no se observaba ninguna diferencia (Número de pacientes a tratar = 44).³ La dosificación final media fue

de 16,5 mg por día. Algunos han especulado que si hubieran utilizado dosis más bajas (por ej., comenzar con 2 a 5 mg y aumentar a 5 a 10 mg), los investigadores habrían podido hallar un efecto antidepresivo más sostenido. El mecanismo propuesto es que con dosis

**El uso de antidepresivos
(con o sin reforzadores)
en la depresión
bipolar sigue siendo
controvertido, en el mejor
de los casos.**

menores, aripiprazol podría causar menos acatisia y podría haber seguido trabajando sobre la depresión durante las ocho semanas completas.

Esta teoría es posible y merece ser estudiada. Sin embargo, en el único estudio de mantenimiento con aripiprazol para el trastorno bipolar (que dio lugar a la aprobación de la FDA como agente de mantenimiento para ese trastorno), se observó un efecto significativo reductor de los episodios maníacos durante seis meses en comparación con placebo, pero ninguna eficacia para prevenir episodios depresivos o estados mixtos con síntomas depresivos.⁴

Se ha descrito que otros antipsicóticos utilizados como monoterapia resultan eficaces para la depresión bipolar. Como por ejemplo quetiapina, lurasidona, y cariprazina (todos aprobados por la FDA). Lamotrigina y litio son eficaces y están aprobados por la FDA como tratamientos de mantenimiento en la depresión bipolar. Por lo tanto, para muchos pacientes con episodios depresivos bipolares estos cinco medicamentos serían elegidos antes que aripiprazol.

El Dr Osser es Profesor Asociado de Psiquiatría, Escuela de Medicina de Harvard, y Psiquiatra de Consulta, Departamento de Asuntos de Veteranos de EEUU, Centro Nacional de Salud Telemental, Programa de Telesalud de Trastornos Bipolares, Brockton, Mass.

Referencias

1. Cipriani A, Barbui C, Slanti G, et al. "Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple treatments meta-analysis". *Lancet*. 2011; 378:1306-1315.
2. Goikolea JM, Colom F, Torres I, et al. "Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol". *J Affect Disord*. 2013;144:191-198.
3. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. "Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies". *J Clin Psychopharm*. 2008;28:13-20.
4. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. "A randomized, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder". *J Clin Psychiatry*. 2006;67:626-637.



Consejos para jóvenes psiquiatras (De parte de uno muy viejo)

Allen Frances, MD

Hace poco tiempo me encontré con este interesante tuit: “Una pregunta abierta sobre salud mental como psiquiatra que recién comienza: ¿qué cree usted que debería aprender y en qué debería enfocarme para ser un mejor médico y ayudar a mis pacientes?” ¿Acaso podría existir una mejor pregunta para que todas las personas que comienzan en cualquier área se hagan a sí mismas, y a otros, cuando dan los primeros pasos en su carrera? El límite de 140 caracteres que impone Twitter me obligó a ofrecer apenas una breve respuesta con cinco escasas recomendaciones. Esto me preocupó; el serio pedido de este joven psiquiatra merecía una respuesta más seria. Por eso, aquí están:

Las 50 cosas más importantes que aprendí en mis 50 años de estudiar psiquiatría

1 Tus pacientes serán tus mejores maestros.

2 Ninguna reunión con un paciente jamás será algo de rutina para él o ella, con lo cual tampoco debe serlo para ti.

3 Enfócate en establecer una alianza terapéutica y una relación de sanación sólidas. El objetivo más importante de cualquier primera sesión es que el paciente regrese a la segunda.

4 Ayudar en casos de enfermedad mental grave es mucho más difícil, pero también mucho más gratificante, que tratar una enfermedad leve o a hipocondríacos.

5 Valida que tus pacientes están haciendo lo mejor que pueden, pero también señala-les que esperas que en el futuro hallen formas de cambiar ellos mismos, y su mundo, para mejor.

6 Siempre inspira esperanzas realistas y revierte estados de desmoralización que no se ajusten a la realidad.

7 Sigue a tu paciente, no a tus preconceptos, un supervisor o un manual.

8 No existen pacientes malos o aburridos, pero sí existen algunos médicos que lo son.

9 Sé tan empático y atento y actúa con tanto interés y atención con el décimo paciente del día al igual que lo hiciste con el primero.



**Haz preguntas lo
suficientemente abiertas
para que los pacientes
puedan contar su historia
de vida, y con la suficiente
estructura para obtener
la información específica
que necesitas.**

10 Nunca pierdas de vista las luchas prácticas que cada paciente enfrenta en el mundo real y trata de ayudarlo a hallar soluciones prácticas.

11 No seas tímido cuando se trate de dar un consejo, si este es necesario.

12 No des un consejo cuando el paciente puede resolver la cuestión por su cuenta.

13 Incluye a la familia, amigos, otros informantes y posibles coterapeutas toda vez que sea posible.

14 Haz preguntas lo suficientemente abiertas para que los pacientes puedan contar su historia de vida, y con la suficiente estructura para obtener la información específica que necesitas.

15 Trata de crear momentos mágicos poco frecuentes: cosas que dices a tus pacientes y que ellos recordarán siempre y aplicarán para cambiar sus vidas.

16 Tómate tu tiempo y sé cuidadoso. Los pequeños errores pueden tener consecuencias importantes.

17 Conoce al paciente, no solo al diagnóstico.

18 El diagnóstico casi siempre debe ser tentativo y no definitivo, en especial en el caso de niños y ancianos. También, siempre es preferible errar por dar un diagnóstico más leve; es fácil aumentar la gravedad del diagnóstico en otro momento, mientras que es casi imposible borrar un error de diagnóstico que puede perseguir al paciente de por vida.

19 Usa DSM, pero no lo consideres palabra santa. De igual forma, desconfía de los médicos clínicos que no conocen DSM y de aquellos que solo conocen DSM.

20 Educa a los pacientes acerca de sus síntomas, diagnóstico, curso y los riesgos y beneficios de posibles tratamientos.

21 Negocia, no impongas, el plan de tratamiento: permite que los pacientes elijan qué tratamiento posible se adapta mejor a ellos, sabiendo que lo que sirve a unos puede no servir a otros.

22 No te sumes a la moda de los diagnósticos. Cada vez que todos parecen tener repentinamente un diagnóstico, de seguro es exagerado (ej., trastorno de hiperactividad y déficit de atención, autismo, trastorno bipolar).

23 Esperar con atención es el mejor tratamiento cada vez que existen dudas o los síntomas son leves.

24 Placebo es la mejor “medicina” jamás inventada y es responsable de la mayoría de lo que parece ser el efecto de un fármaco cuando síntomas leves mejoran.

25 Una enfermedad grave suele ser fácil de diagnosticar de manera confiable y siempre requiere intervención urgente.

26 Siempre descarta la posibilidad real de que los síntomas estén causados por medicamentos, alcohol, drogas de la calle o una enfermedad clínica.

27 No seas un médico que enseguida y de manera descuidada prescribe una píldora; entiende el gran valor de los medicamentos empleados con sentido común para las indicaciones adecuadas.

28 Conoce los riesgos, no solo los beneficios, de los medicamentos.

29 Educa a tus pacientes acerca de los efectos adversos, complicaciones y síntomas de abstinencia.

30 Mantente alerta a las interacciones entre fármacos y trata de evitarlas. Incluye en tu consideración todos los diversos medicamentos no psiquiátricos que probablemente está tomando el paciente.

31 Comienza despacio y sigue de esa manera, en especial con pacientes jóvenes y ancianos.

32 Eliminar un medicamento requiere mucha más habilidad que indicarlo; conoce bien cómo hacerlo y aplícalo con frecuencia para reducir el daño causado por la sobremedicación.

33 Evita la tendencia actual e irracional de indicar múltiples medicamentos.

34 Aprende y usa tres tratamientos que son muy efectivos, pero relativamente



difíciles de usar y, por lo tanto, muy poco empleados: litio, clozapina y terapia electroconvulsiva.

35 Sé cauto cuando te reúnas con representantes de ventas de medicamentos; sé escéptico respecto del marketing de las empresas farmacéuticas; lee e interpreta estudios con atención y educa a los pacientes para que sean críticos de los anuncios de fármacos directos al consumidor que fomentan de manera engañosa enfermedades que no existen.

La incertidumbre derrota a la falsa certeza. Acepta su inevitabilidad; no te apresures a sacar conclusiones y ayuda a tus pacientes a lidiar con la ansiedad que esto genera.

36 Lee la bibliografía científica con gran escepticismo y el conocimiento de que la mayoría de los estudios no replican, los resultados positivos son siempre exagerados y los resultados negativos por lo general se ocultan. No te dejes engañar por los hallazgos genéticos; hasta ahora, no han tenido éxito en hallar las causas y no tienen nada que ver con la planificación de tratamientos.

37 La incertidumbre derrota a la falsa certeza. Acepta su inevitabilidad; no te apresures a sacar conclusiones y ayuda a tus pacientes a lidiar con la ansiedad que esto genera.

38 Conoce las estadísticas, en especial en cuanto se aplican a la toma de decisiones médicas, y piensa en categorías probables, y no rígidas de sí o no.

39 Ten una vida personal rica, variada y gratificante.

40 Haz psicoterapia personal para ayudar a entenderte mejor, resolver problemas que puedas tener, corregir sesgos que surjan de tu personalidad y experiencias y descubrir cómo es ser un paciente.

41 Aprende de tus supervisores, pero no los sigas de manera servil.

42 Lee mucho, en especial las grandes novelas clásicas, y mira películas y obras de teatro que apelen a la sagacidad en el ámbito psicológico.

43 Lee historia y trata de deducir sus patrones recurrentes.

44 Viaja por el mundo para entender la amplia diversidad de la experiencia humana.

45 No impongas tus sesgos culturales, creencias (o no creencias) religiosas o valores personales a tus pacientes.

46 Por cada pregunta compleja existe una respuesta simple y reduccionista –y es incorrecta–. No esperes o creas en las respuestas simples a preguntas difíciles, tales como “¿qué causa una enfermedad mental y cuál es la mejor forma de tratarla?”

47 En cambio, aplica un abordaje equilibrado, que comprenda las cuatro dimensiones –biológica/psicológica/social/espiritual– para entender los trastornos mentales y elegir tratamientos para ellos.

48 Sé un firme defensor de nuestros pacientes. Debemos hacer todo lo que está a nuestro alcance para revertir el vergonzoso descuido de las personas gravemente enfermas, que ha relegado a 600.000 de ellas a la cárcel o la vida en las calles.

49 Sé tú mismo, y conviértete en una versión aún mejor de ti mismo mientras disfrutas del privilegio especial de ayudar a otros a mejorarse a sí mismos.

50 ANTE TODO,
¡NO HAGAS DAÑO!

El Dr. Frances es profesor Emérito y ex presidente del Departamento de Psiquiatría de Duke University; presidente, Grupo de Tareas de DSM-IV. Es autor de Saving Normal and Essentials of Psychiatric Diagnosis. Twitter: @AllenFrancesMD.

Trastornos del estado de ánimo

Actualización de investigación

Chocolate negro para la depresión



Chris Aiken, MD

El chocolate negro disminuye el riesgo de depresión, según un estudio transversal de 13.000 adultos realizado en Estados Unidos.¹ El estudio comparó datos aportados por los propios entrevistados sobre el consumo de chocolate negro con síntomas depresivos, medidos por el Cuestionario de Salud de los Pacientes 9 (*Patient Health Questionnaire-9* --PHQ-9). Las personas que habían comido chocolate negro en las últimas 24 horas tenían un 70% menos de probabilidades de presentar depresión. No se observaron los mismos efectos con el chocolate con leche, lo que sugiere que los beneficios no se deben simplemente al placer de consumir ese alimento. De hecho, la mayoría de las personas considera que el chocolate con leche es el más agradable de los dos. También existe la posibilidad de que las personas que buscan un estilo de vida más saludable presenten mayor probabilidad de consumir chocolate negro. Este manjar, después de todo, conlleva unos conocidos beneficios para la salud, incluyendo la prevención de enfermedad cardiovascular, diabetes y deterioro cognitivo.²

Para despejar las posibles variables que pudieran inducir a confusión, los investigadores controlaron los resultados por otros factores de estilo de vida, como la actividad física, el hábito de fumar, el consumo

Las personas que
comieron chocolate
negro en las últimas
24 horas tenían
un 70% menos
de probabilidades de
presentar depresión.

de alcohol y la ingesta total de azúcar y calorías; también controlaron por edad, sexo, estado civil, educación, ingresos, peso corporal y presencia de problemas médicos

crónicos. Al final, la asociación entre el chocolate negro y la depresión se mantuvo. Esto es, los que habían consumido las mayores cantidades de chocolate mostraban las tasas más bajas de depresión.

Además, no se necesitó demasiado chocolate para lograr el efecto antidepresivo. En promedio, los consumidores de chocolate negro comieron solo 12 gramos por día, algo menos que media onza. El corte para definir el chocolate como negro fue su contenido $\geq 45\%$ de cacao. Sin embargo, la dosis óptima para la salud física es 1 o 2 onzas por día de chocolate con una concentración de $\geq 70\%$ de cacao. Mantener el contenido de cacao alto y la cantidad de chocolate baja maximiza el ingrediente saludable y minimiza la cantidad de azúcar y calorías.

El chocolate se ha asociado con la depresión desde hace mucho tiempo. Casi la mitad (45%) de los pacientes comunican un deseo intenso de consumir chocolate durante los episodios de depresión y muchos consideran que también alivia los síntomas de ansiedad e irritabilidad.³ Las ansias de chocolate son particularmente acentuadas durante la depresión atípica, la depresión de invierno y la disforia premenstrual.

Hay que decir que dos estudios epidemiológicos anteriores habían llegado a la conclusión opuesta al presente, al hallar que el consumo de chocolate estaba asociado no con la salud mental sino con síntomas depresivos. Esos estudios no se referían específicamente al chocolate negro, y en ellos no se realizaron controles sobre las variables de confusión tan detalladamente como este estudio.¹

Una serie de estudios realizados en la década de 1990, evaluaron si un estado mental positivo inducido por el chocolate podía mejorar las habilidades para la resolución de problemas médicos.

Diversos estudios realizados en voluntarios sanos dan pruebas de los efectos favorecedores del chocolate sobre el estado de ánimo, que alivia la negatividad de manera más eficaz que el agua de manantial y otros controles activos.⁴ Aunque intrigantes, estos resultados no son lo suficientemente concluyentes como para justificar la recomendación generalizada del chocolate negro para la depresión. El chocolate negro no está exento de riesgos, y se sabe que puede causar migrañas, insomnio, litiasis renal y problemas dentales.

Lo que hace este estudio es aliviar parte de la culpa que acompaña el consumo de chocolate, particularmente durante la depresión. Aun en estudios de participantes con depresión en los que el chocolate mejoraba el estado de ánimo, la culpa a veces se mencionaba como un efecto adverso.⁴ El chocolate es uno de los placeres de la vida, y los sentimientos placenteros suelen ayudar a trazar el camino de salida de la depresión. Estos sentimientos positivos son los que favorecen el altruismo, la creatividad en la resolución de problemas y la actividad social.⁵

Y no solo los pacientes con depresión se benefician con estos cambios de humor. Los beneficios cognitivos del chocolate también se aplican a los médicos. Una serie de estudios realizados en la década de 1990, evaluaron si un estado mental positivo inducido por el chocolate podía mejorar las habilidades para la resolución de problemas médicos.⁵ Los investigadores le pidieron a un grupo de médicos hacer un diagnóstico después de leer una historia clínica. A la mitad de esos médicos se les dio una



pequeña bolsa de chocolates Hershey Miniatura junto con las historias y se les dijo que no los comieran hasta después de que terminaran el trabajo. La sola idea del chocolate marcó una diferencia; los médicos que recibieron los chocolates hicieron diagnósticos más exactos.

El Dr Aiken es Director del Centro de Tratamiento del Estado de Ánimo e Instructor de Psiquiatría Clínica en la Escuela de Medicina de la Universidad Wake Forest. Como Editor en Jefe de The Carlat Psychiatry Report, él conduce junto a Kellie Newsome un podcast sobre la práctica psiquiátrica. Junto al Dr. Jim Phelps, es coautor del libro Bipolar, Not So Much (Bipolar, pero no tanto). El Dr. Aiken no acepta honorarios de las compañías farmacéuticas.

Referencias

1. Jackson SE, Smith L, Firth J, et al. "Is there a relationship between chocolate consumption and symptoms of depression? A cross-sectional survey of 13,626 US adults". *Depress Anxiety*. Jul 29, 2019 [Epub ahead of print].
2. Veronese N, Demurtas J, Celotto S, et al. "Is chocolate consumption associated with health outcomes? An umbrella review of systematic reviews and metaanalyses". *Clin Nutr*. 2019; 38: 1101-1108.
3. Parker G, Crawford J. "Chocolate craving when depressed: a personality marker". *Br J Psychiatry*. 2007;191,351-352.
4. Scholey A, Owen L. "Effects of chocolate on cognitive function and mood: a systematic review". *Nutr Rev*. 2013;71:665-681.
5. Isen AM. An influence of positive affect on decision making in complex situations: theoretical issues with practical implications". *J Cons Psychol*. 2001; 11:75-85.

TABLA

Mecanismos que pueden explicar los reputados efectos antidepresivos del chocolate negro.^{1,4}

1 Flavonoles. Estos nutrientes protectores del cerebro son muy abundantes en el chocolate negro. También se los encuentra en el vino tinto, los frutos rojos, las manzanas, los cítricos y en los té verde y negro; todos ellos asociados con mejoras en el estado de ánimo y la cognición.

2 Cafeína y teobromina. Estos agonistas de la adenosina tienen rápidos efectos sobre la energía y la cognición. El cacao es la fuente principal de la teobromina, mientras que la cafeína se encuentra en muchos alimentos.

3 N-acil-etanolaminas. Este ácido graso es un análogo de la anandamida, un cannabinoide endógeno con efectos ansiolíticos y eufóricos.

4 Feniletilamina. Monoamina natural que aumenta la liberación de norepinefrina, dopamina y acetilcolina.

Desde el comprimido hasta su lugar de acción Distintos tipos de cinética de liberación de medicamentos



Esteban Gergic

Para que un medicamento pueda realizar su acción farmacológica debe llegar a su diana o sitio de acción al cual está destinado. Los principios farmacológicamente activos no pueden habitualmente administrarse directamente al paciente y deben formularse tecnológicamente en una forma farmacéutica o medicamento. Los medicamentos son por tanto la mezcla de uno o más principios activos con excipientes inertes que van a facilitar la dosificación, mejorando la absorción y dando estabilidad al principio activo hasta la fecha de caducidad.

En el caso de los productos de acción sistémica y administración por vía oral, en su mayoría formas farmacéuticas sólidas (comprimidos y cápsulas), durante el tránsito por el tracto gastrointestinal tienen que liberar el principio farmacológicamente activo para permitir que este sea disuelto en la luz del tracto y posteriormente pueda ser absorbido, ya sea por transportadores específicos o por difusión y así llegar al sistema circulatorio y finalmente a su sitio de acción.

La mayoría de los principios activos tienen lugares específicos de absorción a lo largo del

Según su forma
de liberación se distinguen
dos grandes tipos de
formas farmacéuticas para
administración oral: de
liberación inmediata y de
liberación modificada.

tubo digestivo o bien pueden ser absorbidos durante todo el recorrido por el tracto gastrointestinal. Para maximizar la eficacia de los productos administrados por vía oral, el diseño galénico de estas formas farmacéuticas se hace modulando la cinética de liberación para que el principio activo esté disponible mayoritariamente en la zona de mejor absorción.

Según su forma de liberación se distinguen dos grandes tipos de formas farmacéuticas para administración oral, de liberación inmediata y de liberación modificada.

Formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata

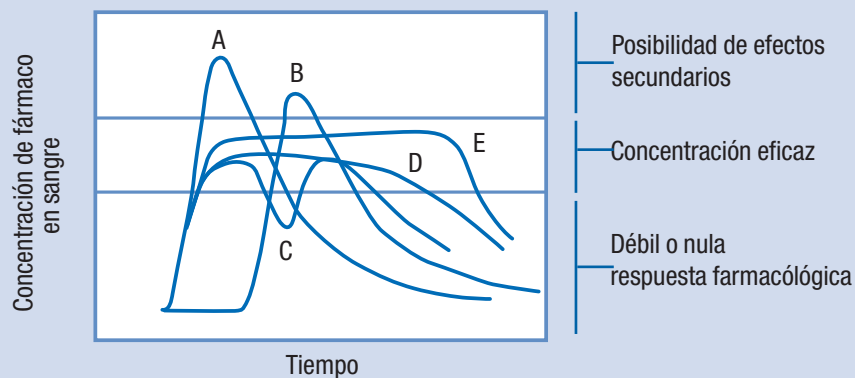
Dentro de este grupo nos encontramos con distintos tipos de formas farmacéuticas, que se caracterizan por que el principio farmacéuticamente activo comienza a liberarse y ser absorbido inmediatamente al entrar en contacto con el tracto gastrointestinal. Así se distinguen comprimidos, comprimidos masticables, sublinguales, cápsulas duras o blandas, u otros.

Las formulaciones de liberación inmediata se emplean en general con principios activos que tienen buena absorción a lo largo del tracto gastrointestinal y son estables en todo el rango del pH del mismo. Y además en aquellos casos en los que sea necesaria una rápida absorción que dé lugar a un inicio de la acción rápido. Así ocurre con muchos medicamentos, como antiinflamatorios, antipiréticos, u otros.

Formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada

Este es un grupo mucho más variado y donde encontramos productos formulados de manera muy específica para incrementar la efectividad de los fármacos y conseguir resultados

Gráfico 1



A: Liberación inmediata B: Liberación retardada C: Liberación pulsátil
D: Liberación prolongada E: Liberación sostenida

mucho más eficientes, asegurando optimizar la absorción y estabilidad de las moléculas con el consiguiente aumento del éxito de los tratamientos.

Teniendo en cuenta que cada una de las formas farmacéuticas de este grupo tiene características especiales y de mayor complejidad, las analizaremos por separado.

• Comprimidos de liberación retardada

Podríamos definir a los **comprimidos de liberación retardada** como aquella formulación que ha recibido un recubrimiento con polímeros específicos, utilizados para conformar una cubierta entérica o gastro-resistente que retrasa la liberación hasta haber atravesado el estómago. Esta estrategia se realiza con el objetivo de proteger las moléculas de la degradación en el entorno ácido del estómago. Los polímeros que se utilizan tienen la característica de comenzar a disolverse a pH superiores a 5,5, y así solo tras alcanzar regiones del tracto digestivo con pH más alcalinos, como el yeyuno, la cubierta polimérica se desintegra y el principio activo es liberado quedando disponible para disolverse y ser absorbido. Dentro de este grupo encontramos generalmente comprimidos recubiertos y pellets en cápsulas. Un buen ejemplo de este tipo de productos son los inhibidores de la bomba de protones como el Pantoprazol y el Omeprazol, productos que se degradan muy rápidamente en ambiente ácido.

• Comprimidos de acción prolongada

Son aquellos que entregan de manera inicial una cantidad de principio activo suficiente para la acción o en una cantidad no perjudicial para el organismo, y continúan la liberación del principio activo a lo largo del tiempo, en una forma lenta.

En este tipo de liberación observaremos que la concentración plasmática irá variando a lo largo del tiempo, siempre manteniéndose dentro de la ventana terapéutica, consiguiendo conservar las concentraciones plasmáticas por periodos prolongados. Esta



La mayoría de los principios activos tienen lugares específicos de absorción a lo largo del tubo digestivo, o bien pueden ser absorbidos durante todo el recorrido por el tracto gastrointestinal.

estrategia permite disminuir el número de tomas diarias necesarias para conseguir el efecto terapéutico deseado, siendo por tanto su mayor ventaja mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente, esto es, su adherencia al tratamiento.

Para conseguir este tipo de cinéticas de liberación prolongada se emplean distintas

tecnologías que permiten obtener sistemas de liberación de distinto tipo. Como los sistemas del tipo **reservorio**, que cuentan con un núcleo interno que contiene el principio activo y posteriormente se le aplica una cubierta polimérica, que en función de la formulación consigue un nivel de porosidad que permite modular la liberación del principio activo desde el interior por difusión. En general con cubiertas insolubles que permiten la salida del principio activo a través de canales o poros que se forman cuando los componentes solubles que la componen se disuelven.

En el caso de **sistemas matriciales**, encontraremos matrices de distinta composición.

En las **matrices hidrofílicas** la cinética de liberación se modula empleando polímeros que presentan gran afinidad por el agua, y al hidratarse forman un gel en la superficie, de forma que el principio activo debe disolverse y difundir hasta el exterior del gel para quedar disponible para ser absorbido.

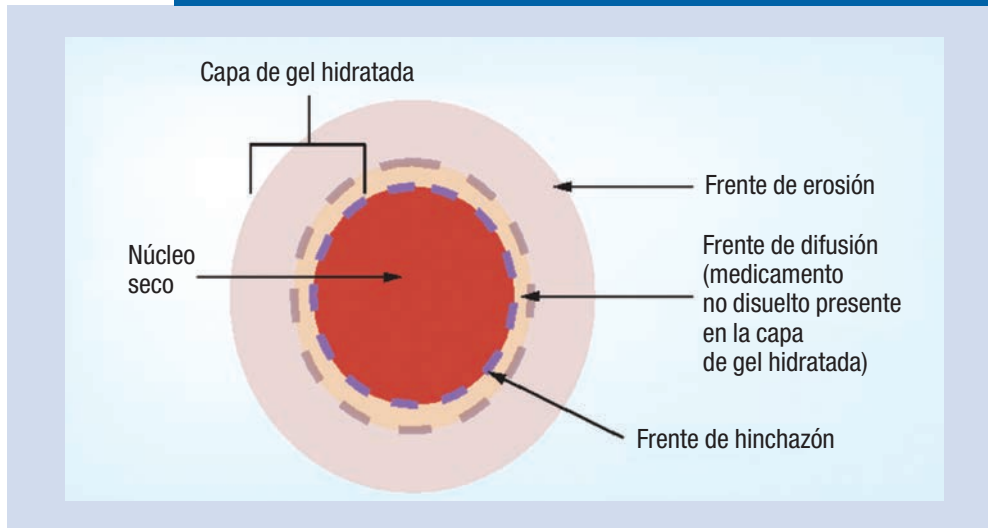
Las **matrices lipofílicas**, en cambio, están formadas por excipientes de naturaleza hidrofóbica, en general ácidos grasos o lípidos que se van erosionando por la actividad enzimática en el tracto digestivo, y a medida que se van desgastando permiten la salida del principio activo.

Finalmente, las **matrices plásticas** están compuestas con excipientes insolubles que forman una red en combinación con el resto de los excipientes, y al penetrar en un medio acuoso, los excipientes que sean solubles se disuelven generando un entramado de canales, que determinarán la cinética de liberación en función de la tortuosidad que presenten dichos canales, ya que el principio activo se debe disolver y recorrer ese camino hasta poder quedar liberado en la luz intestinal.

Para el caso de la **microencapsulación en pellets**, principalmente contamos con dos tipos de tecnologías. La primera es la obtención de pellets mediante "layering" o formulación en capas. Así, partiendo de un núcleo inerte que puede ser una esfera de azúcar, celulosa u otro material, se aplican distintos recubrimientos, como, por ejemplo, una cubierta aislante seguida de una cubierta conteniendo el principio activo, luego otra cubierta con polímeros reguladores de la liberación, formando cada una de ellas una capa con una función determinada. El otro método de obtención de pellets comúnmente empleado es el de extrusión-esferonización, y la diferencia principal respecto del método anterior es que, en lugar de partir de un núcleo inerte, el "core" o núcleo se obtiene mediante un proceso de extrusión de los componentes activos y su posterior esferonización, que no es otra cosa que obtener núcleos activos con forma de esfera. Estos núcleos posteriormente serán recubiertos por capas protectoras o retardadoras de la liberación ("layering"). Este proceso tiene mayor complejidad, pero otorga más flexibilidad a la hora de conseguir distintas cinéticas de liberación prolongada.

GRÁFICO 2

Esquema de distintos frentes de hidratación de matrices hidrofílicas



• Comprimidos de acción repetida

Los comprimidos o formulaciones de acción repetida o pulsátil son aquellos que liberan inicialmente una dosis del principio activo y posteriormente, transcurrido un periodo de tiempo apropiado, vuelven a entregar otra dosis del principio activo con el objetivo de prolongar la duración del efecto farmacológico manteniendo la concentración plasmática dentro del rango terapéutico. Desde el punto de vista de la tecnología empleada para obtener este tipo de formulaciones, encontramos comprimidos formados por dos ("bi-layer") o más capas ("tri-layer", etc.), siendo cada una de ellas formuladas con polímeros específicos que modulan la liberación del principio activo para dar ese efecto repetido o pulsátil. También existen formas farmacéuticas donde podemos encontrar un comprimido dentro de otro, liberando cada una de las partes con una cinética diferente. Así también, cápsulas que contengan en su interior pellets que hayan sido formulados para tener cinéticas de liberación a distintos intervalos de tiempo, consiguiendo así la liberación repetida o pulsátil. En la mayoría de las ocasiones, para conseguir este tipo de liberación se emplean las mismas tecnologías y estrategias utilizadas para la obtención de productos de liberación prolongada descritos en el apartado anterior.



Tri-Layer

Bi-Layer



Los comprimidos
osmóticos requieren
una tecnología muy
específica y compleja,
por lo que
pocas compañías
farmacéuticas la tienen
implementada.

• Comprimidos de acción sostenida

Son los que entregan inicialmente la cantidad necesaria para alcanzar la respuesta farmacológica deseada en forma rápida, y luego continúan liberando principio activo de manera constante, consiguiendo mantener niveles plasmáticos muy estables. Esto se debe a que la cinética de liberación es de orden cero, lo que significa que la cantidad de principio activo liberado por unidad de tiempo se mantiene constante. Esta cinética implica que el principio activo se va liberando en cantidad adecuada de forma lineal para que la velocidad de absorción sea igual a la de eliminación durante un periodo prolongado. Las formas farmacéuticas que consiguen este tipo de liberación son principalmente los **comprimidos osmóticos**.

Los comprimidos osmóticos requieren una tecnología muy específica y compleja, por lo que muy pocas compañías farmacéuticas la tienen implementada. Este tipo de formulaciones merecerían un capítulo aparte, ya que el tema es muy extenso; de manera resumida podemos decir que pueden ser sistemas mono, bi o tricompartmentales, donde cada uno de los compartimentos tendrá una composición específica en relación al contenido de sustancias osmóticamente

activas. También son conocidos como sistemas "push-pull".

Los comprimidos se recubren con un polímero que forma una membrana semipermeable que permite la entrada de agua. Sobre este comprimido recubierto se realiza posteriormente una perforación con un haz de luz láser que tiene un diámetro muy preciso por donde se producirá la salida del principio activo. El diámetro de este orificio, junto con otras variables del sistema, va a regular la velocidad de salida del principio activo.

El funcionamiento de estos sistemas está basado en la presión osmótica que se genera dentro de los comprimidos, de forma que la membrana semipermeable que los recubre solo permite el paso de agua hacia el interior promovida por los componentes osmóticamente activos que se encuentran en el núcleo. Los componentes osmóticos aumentan su volumen, "se hinchan" y esto fuerza la salida del principio activo disuelto por el único lugar que puede hacerlo, es decir por el orificio que se formó por la perforación con el haz de luz láser tal y como se describe en el párrafo anterior.

Una ventaja añadida de estos productos es que pueden tener más de un compartimento interno. Se pueden realizar adicionalmente recubrimientos que contengan principio activo, que se disolverá de manera inmediata. Así se logrará un efecto farmacológico doble, que comienza en un corto periodo de tiempo (liberación inmediata) para mantenerse posteriormente a lo largo del tiempo, en general hasta que el sistema se agote (liberación sostenida).

Una particularidad de estos productos, y que muchas veces preocupa a los pacientes, es que estos sistemas de liberación (comprimidos osmóticos) son eliminados del organismo por las heces prácticamente intactos. Quien no está familiarizado con este tipo de



Pellets

medicamentos y ve la membrana intacta en heces suele suponer que no recibieron la dosis del fármaco esperada.

Como hemos mencionado, esta tecnología es muy sofisticada, pero proporciona unas ventajas de control de liberación superiores al resto. Debido al elevado costo que tiene este tipo de productos, se suele

Esta tecnología
es muy sofisticada, pero
proporciona unas
ventajas de control
de liberación superiores
al resto.

reservar para fármacos que requieran ajustes de dosis muy controlados, y para los cuales es necesario asegurar el efecto para mantener estabilizados a los pacientes. En general, nos referimos a productos con acción farmacológica para el sistema nervioso central, para trastornos cardiovasculares y alteraciones metabólicas, entre otros.

Esteban Gergic es Director Asociado I+D, Laboratorios Liconsa (InsudPharm).

Bibliografía

Ahmad Ainurofiq & Syaiful Choiri. "Drug Release Model and Kinetics of Natural Polymers-Based Sustained Release Tablet". *Lat. Am. J. Pharm* 34 (7): 1328-37, 2015.

Debjit Bhowmik, Harish Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraivel, K. P. Sampath Kumar. "Controlled Release Drug Delivery Systems". *The Pharma Innovation*, Vol. 1 Nro. 10, 2012.

Hussain Lokhandwala, Ashwini Deshpande, Shrish Deshpande. "Kinetic Modeling and Dissolution

Profiles Comparison". *Int J Pharm Bio Sci*. 2013 Jan; 4(1): (P) 728 – 737.

Brahma P Gupta, Navneet Thakur, Nishi P Jain, Jitendra Banweer, Surendra Jain. "Osmotically Controlled Drug Delivery System with Associated Drugs". *J Pharm Pharmaceut Sci* 13(3) 571 - 588, 2010.

Goodman y Gilman, Alfred. Et al. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Séptima edición. Adeline Siew, PhD "Controlling Drug Release Through Osmotic Systems", *Pharmaceutical Technology*, Volume 37 Jul 02, 2013.

Verma RK, Mishra B, Garg S. "Osmotically controlled oral drug delivery". *Dr Dev Ind Pharm*. 2000; 26(7): 695-708.

Peter Timmins, Divyakant Desai, Wei Chen, Patrick S.

Wray, Jonathan Brown, Sarah Hanley. "Advances in mechanistic understanding of release rate control mechanisms of extended-release hydrophilic matrix tablets". *Materials Science, Medicine*. Published in *Therapeutic delivery* 2016.

Gennaro A.R. *Remington Farmacia*. 20ª ed. Madrid: Médica Panamericana.

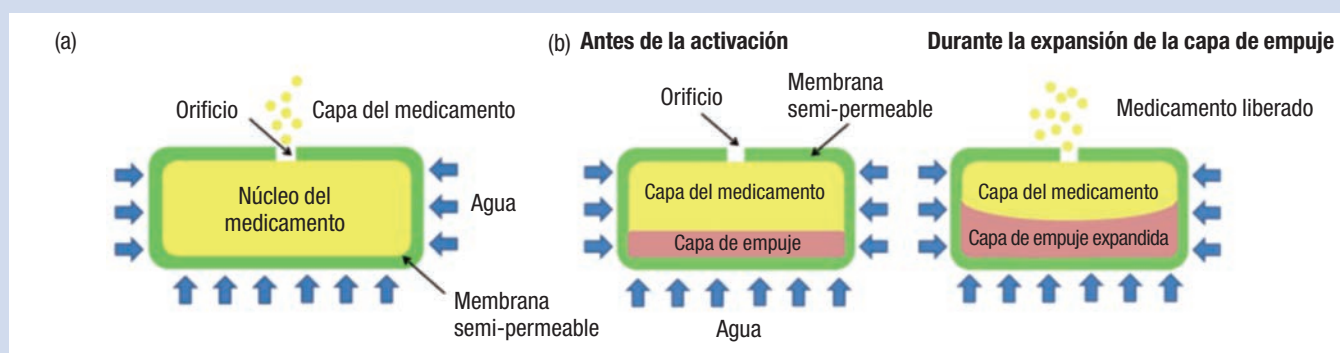
Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. "Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use". *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 73(3):311-23.

M.A. Kalam, M. Humayun, N. Parvez*, S. Yadav, A. Garg, S. Amin, Y. Sultanand A. "Release kinetics of modified pharmaceutical dosage forms: a review". *Continental J. Pharmaceutical Sciences* 1: 30 - 35, 2007.



GRÁFICO 3

Ilustración de la (a) bomba osmótica elemental y la (b) bomba osmótica push-pull



La depresión en el anciano

Una actualización basada en documentos de consenso



Dr. Luis Agüera Ortiz

El envejecimiento de la población en los países de nuestro entorno ha dado lugar a un incremento muy importante de problemas de salud, entre los cuales se encuentran sin duda las enfermedades psiquiátricas. La depresión geriátrica, por su frecuencia, implicaciones clínicas y por el importante sufrimiento que produce, puede ser considerada como un verdadero problema de salud pública.

Desafortunadamente, el grado de conocimiento sobre la misma alcanzado hasta el presente por agentes sanitarios implicados en su diagnóstico y tratamiento está lejos de ser el deseable. La investigación en general que se produce en este campo es claramente insuficiente. A ello ha de añadirse la frecuente exclusión de los ancianos en los ensayos farmacoterapéuticos. Todo esto obliga al médico a la continua toma de decisiones clínicas con ausencia de sólidas bases científicas, o empleando información extrapolada de poblaciones no geriátricas. Una forma de paliar esta situación es mediante la elaboración de Guías de práctica clínica y consensos de expertos.

La depresión geriátrica,
por su frecuencia,
implicaciones clínicas
y por el importante
sufrimiento que
produce, puede ser
considerada como un
verdadero problema
de salud pública.

La Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG) ha publicado recientemente un documento de Consenso sobre depresión geriátrica¹ que viene a actualizar el publicado en 2011 y que está disponible en su página web (www.sepg.es). Asimismo, y auspiciado por la Universidad Europea, un grupo de expertos de las sociedades de Psicogeriatría y de Neu-

rología han elaborado otro documento de consenso sobre depresión en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson².

Ambos consensos se han realizado siguiendo la versión más moderna de la metodología Delphi, y han tenido como objetivo fundamental explorar la opinión de sendos paneles clínicos de expertos, para alcanzar un consenso profesional suficiente en torno a una batería de criterios y recomendaciones sobre el manejo de la depresión en pacientes ancianos en general, o con las dos enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. El consenso se obtiene a la luz del conocimiento científico disponible y la experiencia clínica acumulada por el panel, especialmente en lo que se refiere a cuestiones controvertidas o sobre las que existe poca información suficientemente contrastada.

Exponemos a continuación algunas conclusiones relevantes aparecidas en estos documentos.

Clínica y diagnóstico

Una cuestión básica es considerar si la depresión geriátrica como entidad está lo suficientemente definida en sí misma y en relación con la del adulto, y cuales son aspectos

relevantes para el proceso diagnóstico. Los expertos se mostraron favorables a la hora de dar importancia a las diferencias clínicas entre la depresión en el anciano y la depresión en adultos más jóvenes, y específicamente a una mayor presencia de ansiedad y síntomas hipocondríacos en los mayores, junto con menor expresión de tristeza y mayor nivel de ideación suicida y repercusión funcional. Pese a ello, estas diferencias no son reconocidas en los sistemas de clasificación, tanto la CIE-11 como el DSM-5. Fue unánime la opinión acerca de la conveniencia de establecer criterios específicos para la depresión del anciano en los sistemas de clasificación, que reflejen sus peculiaridades clínicas y evolutivas.

Se alcanzó un acuerdo favorable a la utilidad clínica de los conceptos de *depresión de inicio tardío* y de *depresión vascular*, a pesar de que todavía no disponen de suficiente evidencia empírica. En el primer caso, el interés viene asociado a una tendencia a la aparición de síntomas cognitivos más prominentes, lesiones cerebrales – por ejemplo, de tipo vascular – y un mayor riesgo de evolución a demencia en los casos de inicio tardío. En cuanto a la depresión vascular, la presencia de lesiones características detectadas mediante resonancia magnética puede esclarecer casos con mala respuesta terapéutica y mayor riesgo de evolución a demencia. El concepto de *pseudodemencia depresiva*, que alude a la aparición de síntomas de deterioro cognitivo y funcional tan prominentes que remedan la presencia de un síndrome demencial, pero que en realidad se deben a un cuadro depresivo, no recibe un apoyo unánime. En cualquier caso, hay que señalar que el término está francamente en desuso en la producción científica.

Existen evidencias de que un porcentaje importante de cuadros depresivos del anciano pueden no estar adecuadamente identificados, lo que los privaría de una correcta asistencia. La conveniencia de realizar estrategias de cribado en distintos niveles (en atención primaria, en residencias geriátricas o a través de los servicios de teleasistencia) a todos los pacientes en edad geriátrica fue apoyada por los expertos.

En el proceso diagnóstico de la depresión geriátrica en general, los expertos apoyan la solicitud sistemática de pruebas complementarias de laboratorio, aunque la solicitud de pruebas de neuroimagen, a pesar de su importancia para el diagnóstico diferencial con cuadros demenciales, fue apoyada de forma menos unánime.

Depresión en las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer

Con respecto a la depresión en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, existe un claro acuerdo con que los criterios para diagnosticar la presencia de depresión en la demencia/trastorno neurocognitivo mayor están mal definidos y no son de verdadera utilidad clínica. Se apoya la necesidad de establecer



criterios diferenciados de depresión para las distintas enfermedades o entidades clínicas que pueden cursar con demencia/trastorno neurocognitivo mayor, por ejemplo, para la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de

Se ha sugerido con frecuencia en la literatura científica que muchos síntomas aparentemente depresivos pueden encontrarse en pacientes con esta enfermedad que no presentan depresión.

Parkinson, que han de ser diferenciados también para las distintas fases del síndrome de demencia, ya que la expresión clínica puede variar significativamente según el grado de deterioro.

En lo que concierne a la depresión en la enfermedad de Parkinson, ésta se considera un síntoma no motor y premotor de la enfermedad y también es un antecedente más frecuente en las personas que posteriormente desarrollarán una enfermedad de Parkinson. El sexo femenino y la edad más avanzada fueron considerados como los factores de riesgo más significativos para desarrollar una

depresión en estos enfermos. La intensidad de la clínica depresiva no se asocia en opinión de los expertos con la intensidad de los síntomas motores

La desesperanza, el ánimo triste y las ideas de muerte fueron considerados síntomas clave para alcanzar un diagnóstico correcto de la depresión en el Parkinson. Se ha sugerido con frecuencia en la literatura científica que muchos síntomas aparentemente depresivos pueden encontrarse en pacientes con esta enfermedad que no presentan depresión. En esa línea, los expertos acordaron ampliamente que en el síndrome apático de la enfermedad de Parkinson no son característicos ni el ánimo triste, ni la desesperanza ni las ideas de muerte. De hecho, se considera que la ausencia de sufrimiento subjetivo en los pacientes apáticos puede ayudar al diagnóstico diferencial de depresión en la enfermedad de Parkinson.

Respecto a la depresión que aparece en la enfermedad de Alzheimer, los factores de riesgo que se identificaron fueron la mayor carga vascular, los condicionantes ligados a un entorno social desfavorable, así como el estrés y los síntomas depresivos padecidos por los cuidadores, que pueden agravar la depresión de los pacientes. Padecer depresión provoca una evolución más rápida de las demencias, pero también el tratamiento de la clínica depresiva puede mejorar la evolución de las mismas.

Los síntomas más específicos de depresión en la enfermedad de Alzheimer son aquellos que constituyen el síndrome somático de la depresión: fluctuación diurna del humor, despertar precoz, enlentecimiento psi-

comotriz y anorexia con pérdida de peso. En cambio, en las fases avanzadas de las demencias los expertos consideraron que la depresión se manifiesta fundamentalmente en forma de inversión del ciclo sueño-vigilia, agresividad y agitación. Más que de depresión debería hablarse de síntomas depresivos en esta fase de la demencia.

No siempre es fácil diferenciar depresión de apatía en las demencias. Los expertos consultados acordaron casi por unanimidad que la presencia de tristeza, cogniciones depresivas y despertar precoz permiten diferenciar depresión de apatía en este contexto.

En lo referente al riesgo de padecer demencia en pacientes con depresión, parece bien establecido que la depresión a lo largo de la vida es un factor de riesgo para la aparición de demencia. También existe un amplio consenso que apoya que la depresión de inicio tardío incrementa el riesgo de esta enfermedad. De hecho, los expertos consideraron que la depresión que precede a la demencia es un síntoma precoz de la misma y no una entidad independiente, especialmente si el paciente deprimido muestra muchas quejas subjetivas de memoria. Por ello también se consensuó la necesidad de un seguimiento de las funciones cognitivas a largo plazo de aquellas depresiones iniciadas por encima de los 50 años ante el riesgo de desarrollar demencia.

En presencia de una depresión con síntomas cognitivos los expertos aconsejan retrasar el diagnóstico de demencia hasta haber realizado un tratamiento adecuado de la depresión y comprobar la evolución de los síntomas afectivos y cognitivos.

Tratamiento de la depresión

El abordaje principal de la depresión geriátrica consiste en el empleo de fármacos antidepresivos, práctica que es la más empleada como primera línea de tratamiento, aunque se reconoce el papel indudable de las distintas técnicas psicoterapéuticas.

Los expertos consultados se mostraron partidarios de la realización de pruebas analíticas y un electrocardiograma como paso previo a la elección del tratamiento antidepresivo.



En las fases avanzadas
de las demencias
los expertos consideraron
que la depresión se
manifiesta fundamentalmente
en forma de inversión
del ciclo sueño-vigilia,
agresividad y agitación.

Es esperable una mayor latencia de la respuesta antidepresiva en las personas mayores. Se alcanzó un acuerdo en considerar un año la duración adecuada del tratamiento de mantenimiento en un primer episodio depresivo de una persona mayor. Los expertos también se mostraron de acuerdo en recomendar el tratamiento farmacológico indefinido desde el segundo episodio depresivo.

El tratamiento de la depresión que aparece en la enfermedad de Parkinson supone un importante reto terapéutico. El uso de tricíclicos tiene una indicación potencial, pero sus efectos adversos lo desaconsejan en la mayoría de las ocasiones, siendo en todo caso nortriptilina el fármaco preferible. Los ISRS pueden empeorar los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, aunque no existe un acuerdo completo a este respecto. Sertralina fue considerado por los expertos como el ISRS mejor tolerado en la enfermedad de Parkinson. Los fármacos duales como venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetine son considerados como eficaces en esta indicación, así como mirtazapina, bupropion y vortioxetina. Tianeptina, un modulador glutamatérgico, fue considerada por la totalidad de los expertos como eficaz y bien tolerada para abordar la depresión en la enfermedad de Parkinson. De hecho, bupropion y tianeptina fueron los dos fármacos que reclutaron el consenso más amplio en esta indicación.

En lo referente al tratamiento de la depresión que aparece en la enfermedad de Alzheimer, los expertos consideraron que el empleo combinado de antidepresivos e inhibidores de la colinesterasa (IACE) tiene propiedades sinérgicas y es útil cuando hay depresión y demencia, remarcando el efecto positivo de los IACE sobre los síntomas depresivos en la enfermedad de Alzheimer.

Pese a que es un tema controvertido a la luz de informaciones contradictorias de diversos trabajos de investigación, nueve de cada diez expertos consultados consideraron que los fármacos antidepresivos son eficaces en los cuadros demenciales con depresión, aunque su eficacia puede ser menor en estos casos que en ausencia de problemas cognitivos. Los expertos rechazaron el empleo de dosis más bajas de los antidepresivos en las demencias, así como acortar los tiempos de tratamiento con respecto a los establecidos como adecuados para el tratamiento de la depresión en ancianos sin deterioro cognitivo.

CUADRO 1

Factores de riesgo para la depresión en enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad de Parkinson
Mayor carga vascular	Sexo femenino
Entorno social desfavorable	Edad más avanzada
Estrés y síntomas depresivos de los cuidadores	La intensidad de la clínica depresiva no se asocia con la intensidad de los síntomas motores

Los antidepresivos considerados *procognitivos* son preferibles en el tratamiento de la depresión que aparece en los enfermos con demencia. Así, se aconseja el empleo de tianeptina, vortioxetina y duloxetina en esta indicación.

Los antidepresivos considerados procognitivos son preferibles en el tratamiento de la depresión que aparece en los enfermos con demencia.

Los efectos de tianeptina sobre la cognición se investigaron en el estudio CAMPION. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que comparó tianeptina y escitalopram en pacientes con depresión mayor. Se incluyeron 164 pacientes que fueron seguidos durante 12 semanas. Este estudio concluye que tianeptina mejora más que escitalopram las funciones neurocognitivas, particularmente la memoria verbal inmediata.³ También se ha sugerido un efecto favorable sobre la cognición en pacientes ancianos con deterioro cognitivo leve o demencia.^{4,5} En línea con estos trabajos, el panel de expertos consensuó que tianeptina es eficaz y bien tolerada como tratamiento de la depresión en las demencias y es una buena opción terapéutica en la enfermedad de Alzheimer, en concreto junto a los antidepresivos duales y multimodales citados.

El consenso de la SEPG se interesó específicamente por las estrategias recomendadas en cuanto a eficacia y seguridad ante la respuesta insuficiente al tratamiento antidepresivo. El panel de expertos recomienda, en función de su eficacia y seguridad, los siguientes pasos escalados para los casos de resistencia o respuesta insuficiente al tratamiento antidepresivo:

- 1 Incremento de dosis hasta la máxima tolerada
- 2 Cambiar de antidepresivo
- 3 Combinar con otro antidepresivo
- 4 Potenciar con un antipsicótico o lamotrigina
- 5 Potenciar con Litio
- 6 Potenciar con agonistas dopaminérgicos o metilfenidato



Antidepresivos con acciones favorables sobre la cognición

Tianeptina

Duloxetina

Vortioxetina

Adicionalmente, en la actualidad existe un alto grado de acuerdo acerca de la efectividad de la Terapia Electroconvulsiva (TEC) en el paciente de edad, especialmente en los casos de depresión mayor resistente o cuando existe patología somática asociada, con una efectividad entre el 60% y 80%. La TEC presenta baja incidencia de efectos secundarios y apenas contraindicaciones absolutas, por lo que resulta segura y especialmente indicada en población anciana o muy anciana. Además de en la clásica indicación de depresión resistente o de depresión psicótica, los expertos la recomiendan también en la depresión vascular e incluso en casos graves de depresión en pacientes con demencia. El uso de la estimulación magnética transcraneal no encontró suficiente apoyo de los expertos consultados.

Los documentos de consenso incluyen otras cuestiones muy interesantes, como la depresión psicótica, el uso de la terapia electroconvulsiva, la selección de antidepresivos en función de la comorbilidad médica, la utilidad de los tratamientos psicoterapéuticos y aspectos preventivos o de capacitación profesional. Recomendamos

la lectura completa de estos dos documentos de los que aquí hemos ofrecido una introducción.

El Dr. Agüera Ortiz, especializado en el campo de la depresión, la psiquiatría geriátrica y la demencia, es jefe de la Sección de Psiquiatría en el Hospital Universitario 12 de Octubre, de Madrid, profesor asociado de Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, autor o coautor de numerosos libros y editor del tratado Psiquiatría Geriátrica, libro de referencia de la especialidad en lengua española.

Bibliografía

1. Agüera Ortiz L. *Consenso sobre la Depresión en el anciano* 2a edición. 2 ed: Sociedad Española de Psicogeriatría; 2019.
2. Agüera Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez F, López Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez J, et al. *Consenso depresión y enfermedades neurodegenerativas en España*. Agüera Ortiz, L. ed. Barcelona: Marketing Aid Systems & Services; 2020.
3. Jeon HJ, Woo JM, Lee SH, Kim EJ, Chung S, Ha JH, et al. "Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study". *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(2):218-25.
4. Karpukhin IB. "Use of Coaxil (tianeptine) in elderly patients with combined mild cognitive and depressive-anxiety disorders". *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(1):53-6.
5. Sobow TM, Maczkiewicz M, Kloszewska I. "Tianeptine versus fluoxetine in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease". *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(11):1108-9.

Tractiva

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Tractiva 5 mg comprimidos EFG. Tractiva 10 mg comprimidos EFG. Tractiva 15 mg comprimidos EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Tractiva 5 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 116,46 mg de lactosa monohidrato. Tractiva 10 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 64,98 mg de lactosa monohidrato. Tractiva 15 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol. **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido contiene 97,47 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Tractiva 5 mg comprimidos EFG: Comprimidos de color azul, elípticos, casi planos, con poco volumen y convexos. Tractiva 10 mg comprimidos EFG: Comprimidos de color rosa, elípticos, casi planos, con poco volumen y convexos. Tractiva 15 mg comprimidos EFG: Comprimidos de color amarillo, redondos, casi planos, con poco volumen y convexos. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Aripiprazol está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. Aripiprazol está indicado para el tratamiento de los episodios maniaco-depresivos o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maniaco-depresivos en adultos que presentaron episodios predominantemente maniaco-depresivos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1). Aripiprazol está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maniaco-depresivos o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración:** Posología. **Adultos:** Esquizofrenia: la dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día. **Episodios maniaco-depresivos en el Trastorno Bipolar I:** la dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada (ver sección 5.1). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg. **Prevención de recaídas de episodios maniaco-depresivos en el trastorno bipolar I:** para prevenir las recaídas de episodios maniaco-depresivos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico. **Población pediátrica:** Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más: la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deben ser administrados en incrementos de 5 mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1). Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver las secciones 4.8 y 5.1). **Episodios maniaco-depresivos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:** la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1). **Irritabilidad asociada con el trastorno autista:** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica. **Tics asociados con el trastorno de Tourette:** no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). **Pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal. **Pacientes de edad avanzada:** La eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4). **Sexo:** No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2). **Fumadores:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver sección 4.5). **Ajuste de la dosis debido a interacciones:** Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada (ver sección 4.5). Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada (ver sección 4.5). **Forma de administración:** Los comprimidos de aripiprazol se administran por vía oral. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo. Tendencias suicidas: La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de terapias antipsicóticas, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Alteraciones cardiovasculares: Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas. Prolongación del intervalo QT: En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT. Discinesia tardía: En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento. Otros síntomas extrapiramidales: En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica. Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM): SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e

insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos. Convulsiones: En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones. Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia: **Aumento de mortalidad:** En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver sección 4.8). **Reacciones adversas cerebrovasculares:** En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8). Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Hiperglucemia y diabetes mellitus: Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver sección 4.8). Hipersensibilidad: Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos (ver sección 4.8). Aumento de peso: El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la postcomercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8). Disfagia: Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Adicción al juego: Se han notificado casos postcomercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente (ver sección 4.8). Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH: A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando estos medicamentos son co-administrados. Caídas: El Aripiprazol puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes con mayor riesgo, y se debe considerar una dosis inicial más baja (por ejemplo, pacientes ancianos o debilitados; ver sección 4.2). Lactosa: Tractiva comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Debido al antagonismo del receptor α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos. Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8). Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos. Interacción de otros medicamentos con aripiprazol: Famotidina, antagonista H₂, bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores. **Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6:** En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C_{max} no varió. El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. **Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4:** En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante. Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6. **Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4:** Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de C_{max} y AUC para aripiprazol fueron 68 % y 73 % más bajas, respectivamente, si se compara con la administración de aripiprazol (30 mg) sólo. Del mismo modo, las medias geométricas de C_{max} y AUC para dehidroaripiprazol después de la Coadministración de carbamazepina fueron 69 % y 71 % más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada. **Valproato y litio:** No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio. **Síndrome serotoninérgico:** Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8). Interacción de aripiprazol con otros medicamentos: En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3metoximorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estos enzimas. Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato,

litio o lamotrigina. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos. Lactancia: Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8). **4.8. Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral. Tabla de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas se produjeron con más frecuencia (≥ 1/100) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica (*). La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Trastornos psiquiátricos
<i>Frecuentes:</i> agitación, insomnio, ansiedad
<i>Poco frecuentes:</i> depresión*
Trastornos del sistema nervioso
<i>Frecuentes:</i> trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea
Trastornos oculares
<i>Frecuentes:</i> visión borrosa
<i>No conocida:</i> crisis oculoligra.
Trastornos cardíacos
<i>Poco frecuentes:</i> taquicardia*
Trastornos vasculares
<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión ortostática*
Trastornos gastrointestinales
<i>Frecuentes:</i> dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar
Trastornos endocrinos
<i>Poco frecuentes:</i> hiperprolactinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
<i>Frecuentes:</i> diabetes mellitus
<i>Poco frecuentes:</i> hiperglucemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
<i>Frecuentes:</i> fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: *Síntomas extrapiramidales (SEP): Esquizofrenia:* en un ensayo controlado a largo plazo de 52 semanas, los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron una incidencia global menor (25,8 %) de SEP incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia, comparados con aquellos tratados con haloperidol (57,3 %). En un ensayo controlado con placebo a largo plazo, de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 19 % para pacientes tratados con aripiprazol y 13,1 % para pacientes tratados con placebo. En otro ensayo controlado a largo plazo de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 14,8 % para pacientes tratados con aripiprazol y 15,1 % para pacientes tratados con olanzapina. *Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I* en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3 % en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, también de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 26,6 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 17,6 % para aquellos tratados con litio. En la fase de mantenimiento a largo plazo de 26 semanas de duración de un ensayo controlado con placebo, la incidencia de SEP fue de 18,2 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 15,7 % en pacientes tratados con placebo. *Acatisia:* En ensayos controlados con placebo, la incidencia de acatisia en pacientes con trastorno bipolar fue de 12,1 % en los tratados con aripiprazol y de 3,2 % en aquellos que recibieron placebo. En pacientes con esquizofrenia la incidencia de acatisia fue de 6,2 % para aripiprazol y de 3,0 % para placebo. *Distonía:* Efecto de clase: en individuos susceptibles y durante los primeros días de tratamiento pueden producirse los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos de músculos. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando a veces a contracción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden producirse a bajas dosis, ocurren más frecuentemente y con mayor gravedad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a mayores dosis. Se observa un elevado riesgo de distonía en los grupos de varones y edades más jóvenes. Parámetros de laboratorio: La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experi-

mentan potencialmente cambios clínicamente significativos en los parámetros lipídicos y rutinarios de laboratorio (ver sección 5.1) no revelan ninguna diferencia médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5 % de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0 % de pacientes que recibieron placebo. Otros hallazgos: Se han notificado reacciones adversas durante el tratamiento con aripiprazol que son conocidos en asociación con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, convulsiones, reacciones adversas cerebrovasculares y aumento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia, hiperglucemia y diabetes mellitus (ver sección 4.4). Población pediátrica: *Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más:* En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): Somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes (≥ 1/10), y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10). El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al del ensayo controlado con placebo a corto plazo. En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. En la población adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición al aripiprazol de 5 a 30 mg hasta por 72 meses, la incidencia de bajos niveles de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue de 25,6 % y 45,0 %, respectivamente. *Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más* La frecuencia y el tipo de efectos indeseables en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes (≥ 1/10) somnolencia (23,0 %), trastorno extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %), y fatiga (11,8 %); y frecuentes (≥ 1/100, < 1/10) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia. Los siguientes efectos indeseables tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal (las incidencias con 10 mg fueron 9,1 %, con 30 mg 28,8 %, con placebo 1,7 %); y acatisia (las incidencias con 10 mg fueron 12,1 %, con 30 mg 20,3 %, con placebo 1,7 %). Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg respectivamente. En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar que en pacientes con esquizofrenia. En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente. Post-comercialización: Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones alérgicas (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema con inflamación de la lengua, edema en la lengua, edema en la cara, prurito, o urticaria). **Trastornos endocrinos:** hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoadicidosis diabética, coma, diabético hiperosmolar. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** aumento de peso, pérdida de peso, anorexia, hiponatremia. **Trastornos psiquiátricos:** agitación, nerviosismo, adicción al juego; intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4). **Trastornos del sistema nervioso:** trastornos del lenguaje, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones tónicoclónicas generalizadas, síndrome serotoninérgico. **Trastornos cardíacos:** prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco, torsades de pointes, bradicardia **Trastornos vasculares:** síncope, hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda). **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** espasmo orofaríngeo, laringoespasmo, neumonía de aspiración. **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis, disfgia, molestia abdominal, malestar de estómago, diarrea. **Trastornos hepatobiliares:** fallo hepático, ictericia, hepatitis, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), aumento de la fosfatasa alcalina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, alopecia, hiperhidrosis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** rabdomiólisis, mialgia, rigidez. **Trastornos renales y urinarios:** incontinencia urinaria, retención urinaria. **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:** síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6). **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** priapismo. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** trastorno de la regulación de la temperatura (por ejemplo, hipotermia, pirexia), dolor torácico, edema periférico. **Exploraciones complementarias:** aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de los niveles de glucosa en sangre, fluctuación de los niveles glucosa en sangre, aumento de la hemoglobina glicosilada. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **6. DATOS FARMACEUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Tractiva 5 mg comprimidos EFG: Lactosa monohidrata, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Carmin de índigo (E132). Tractiva 10 mg comprimidos EFG: Lactosa monohidrata, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo (E172). Tractiva 15 mg comprimidos EFG: Lactosa monohidrata, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Período de validez:** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Los comprimidos se acondicionan en blísters de PA + Aluminio + PVC sellado con Aluminio. Tamaños de envase: Se presenta en envases normales de 28 comprimidos. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EXELTIS HEALTHCARE, S.L. Avda de Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Tractiva 5 mg comprimidos EFG. N° de registro: 81.063. Tractiva 10 mg comprimidos EFG. N° de registro: 81.064. Tractiva 15 mg comprimidos EFG. N° de registro: 81.065. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Julio 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Mayo 2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Tractiva 5 mg comprimidos EFG – 28 comprimidos: PVP 27,09 €; PVP IVA 28,18 €. Tractiva 10 mg comprimidos EFG – 28 comprimidos: PVP 54,19 €; PVP IVA 56,36 €. Tractiva 15 mg comprimidos EFG – 28 comprimidos: PVP 81,28 €; PVP IVA 84,53 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

Venlabrain

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: VENLABRAIN retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada. VENLABRAIN retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada. VENLABRAIN retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada. VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** VENLABRAIN retard 75 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (como hidrocloreuro). VENLABRAIN retard 150 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como hidrocloreuro). VENLABRAIN retard 225 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como hidrocloreuro). VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido de liberación prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrocloreuro). Excipientes con efecto conocido: VENLABRAIN retard 75 mg: 3,4 mg de lactosa por comprimido VENLABRAIN retard 150 mg: 5,7 mg de lactosa por comprimido VENLABRAIN retard 225 mg: 6,5 mg de lactosa por comprimido. VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: 8,8 mg de lactosa por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos redondos, biconvexos, blancos. Comprimidos de 75 mg de liberación prolongada con un diámetro de 7,5 mm. Comprimidos de 150 mg de liberación prolongada con un diámetro de 9,5 mm. Comprimidos de 225 mg de liberación prolongada con un diámetro de 11 mm. Comprimidos de 300 mg de liberación prolongada con un diámetro de 12,8 mm **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. VENLABRAIN 75 mg, 150 mg y 225 mg: tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. **4.2. Posología y forma de administración:** Posología. *Episodios depresivos mayores:* La dosis inicial recomendada

de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual. Debe continuarse con la medicación antidepressiva durante al menos seis meses tras la remisión. Se recomienda Venlafaxina 300 mg comprimidos de liberación prolongada para aquellos pacientes que no han respondido a dosis más bajas iniciales. *Pacientes de edad avanzada:* No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis. *Población pediátrica:* No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes. Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y 4.8). No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18

años. **Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave. **Pacientes con insuficiencia renal:** Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación. **Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina:** Debe evitarse la interrupción repentina. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o con la interrupción del tratamiento, puede considerarse entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero a una tasa más gradual. **VENLABRAIN 75 mg, 150 mg y 225 mg:** **Trastorno de ansiedad generalizada:** La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. **Trastorno de ansiedad social:** La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional. Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a 75 mg/día, puede considerarse una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación se pueden hacer en los intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. **Forma de administración:** Vía oral. Se recomienda tomar los comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros con algo de líquido, sin romper, aplastar, masticar o disolver. Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de 37,5 mg de liberación inmediata, tomadas dos veces al día, pueden ser cambiados por comprimidos de 75 mg de liberación prolongada una vez al día. Puede ser necesario un ajuste de la dosis individual. Los comprimidos de liberación prolongada mantienen su forma durante la digestión liberando el principio activo y se eliminan intactos por las heces. En caso de que la posología no sea posible o adecuada con esta dosis, se dispone de otras dosis de este medicamento. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un MAO irreversible. La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un MAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:** La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad. La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. Población pediátrica: VENLABRAIN retard no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual. **Síndrome serotoninérgico:** Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento de venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanes, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO, por ejemplo azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su manifestación más grave puede asemejarse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en el estado mental. El tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda la cautelosa observación del paciente, particularmente durante el tratamiento inicial y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precursores de serotonina (como suplementos de triptófano). **Glaucoma de ángulo estrecho:** Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado). **Tensión arterial:** Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo postcomercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con función cardíaca afectada. **Frecuencia cardíaca:** Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. **Cardiopatía y riesgo de arritmia:** No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de prolongación del QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc/TdP. Se debe considerar el balance de riesgos y beneficios antes de recetar venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas graves o la prolongación del intervalo QTc. **Convulsiones:** Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con

venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis. **Hiponatremia:** Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento. **Sangrado anormal:** Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Casos de sangrado relacionados con el uso de ISRS y IRSN han sido desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluyendo los pacientes que están tomando anti-coagulantes e inhibidores plaquetarios. **Cholesterol sérico:** Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo. **Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso:** No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos. **Agresividad:** Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado en el inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con historial de agresión. **Manía/hipomanía:** Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar. **Interrupción del tratamiento:** Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, en muy raras ocasiones se han comunicado casos de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son auto-limitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de venlafaxina cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). **Acatisia/agitación psicomotriz:** El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de estar en movimiento frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis. **Sequedad bucal:** Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal. **Diabetes:** En pacientes con diabetes, el tratamiento con SSRI o Venlafaxina puede alterar el control glucémico. La dosis de Insulina y/o de antidiabéticos orales puede que necesite ser ajustada. **Fármaco-Pruebas de interacción del laboratorio:** En pacientes que toman venlafaxina, se han notificado falsos positivos en orina en cuanto a fenciclidina (PCP) y anfetaminas con pruebas de detección inmunoensayo. Se pueden esperar resultados falso positivos durante varios días después de suspender el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y la anfetamina. **Potencial de obstrucción gastrointestinal:** Debido a que los comprimidos de liberación prolongada de VENLABRAIN retard no son deformables y no cambian apreciablemente de forma en el tracto gastrointestinal (GI), no se deberían administrar habitualmente a pacientes con obstrucción intestinal grave pre-existente (patológica o iatrogénica) o a pacientes con disfagia o dificultades para tragar comprimidos. Raramente se han notificado casos de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis intestinales conocidas asociadas a la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, VENLABRAIN retard comprimidos de liberación prolongada solo debe utilizarse en pacientes que son capaces de tragar el comprimido entero (ver sección 4.2). VENLABRAIN retard comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOs): **MAOs irreversibles no selectivos:** Venlafaxina no debe usarse en combinación con MAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un MAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3 y 4.4). **Inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible (moclobemida):** Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un MAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un MAO reversible (ver sección 4.4). **MAO no selectivo, reversible (linezolid):** El antibiótico linezolid es un MAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un MAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con MAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. Síndrome serotoninérgico: Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona, y pentazocina) con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los MAO por ejemplo azul de metileno) con precursores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos o otros antagonistas dopaminérgicos (ver sección 4.3 y 4.4). Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4). Sustancias activas sobre el SNC: El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC. Etanol: Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol. Fármacos que prolongan el interval QT: El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Debe evitarse la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.4). Se incluyen las clases relevantes: antiarrítmicos de clase IA y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), algunos antipsicóticos (por ejemplo, flortizidina), algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), algunos antihistamínicos, algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo moxifloxacino). La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se conocen que aumentan significativamente el intervalo QT. Efectos de otros medicamentos sobre venlafaxina: **Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4):** Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, neflavinir, rifonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante. Efectos de venlafaxina sobre otros medicamentos: **Litio:** Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio

(ver Síndrome serotoninérgico). *Diazepam*: Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas. *Imipramina*: Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*, neutropenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*, despersonalización*, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, sueños anormales, agitación*	Manía, alucinación, pérdida del sentido de la realidad, apatía, hipomanía, orgasmo anormal, bruxismo*	Delirio*		Ideas y comportamientos suicidas*, agresión*
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea*, sedación*	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonia, alteración del equilibrio*, coordinación anómala*, discinesia*	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, miopía		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones*		Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofoco	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Vómitos, diarrea*	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			Pruebas de función hepática anormales*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluyendo sudores nocturnos)*	Erupción cutánea, prurito*	Angioedema, reacción de fotosensibilidad, equimosis	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrolisis		
			alopecia*, urticaria*	epidermoma tóxico*, eritema multiforme*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquuria*	Incontinencia urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, fatiga, escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso, pérdida de peso, aumento del colesterol en sangre			Tiempo de hemorragia prolongado*	

farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina. *Haloperidol*: Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{max}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. *Risperidona*: Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. *Metoprolol*: La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α -hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol. *Idinavir*: Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la C_{max} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **VENLABRAIN 300 mg: Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450**: Los estudios in vivo indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. La venlafaxina no inhibió CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam) in vivo. **Anticonceptivos orales**: Se informaron de embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina, una vez comercializado el producto. No hay pruebas claras de que estos embarazos fueran el resultado de la interacción farmacológica con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**: Embarazo: No hay datos adecuados del uso de venlafaxina en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto. Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en último período del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPRN). Aunque no hay estudios que hayan investigado la asociación de HPPRN y el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN), este riesgo potencial no puede descartarse con el uso de VENLABRAIN Retard teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (Inhibición de la recaptación de serotonina). Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto. Lactancia: Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Existen informes post comercialización de lactantes que han experimentado lloros, irritabilidad y patrones de sueño anormales. Se han reportado también los síntomas consecuencia de la discontinuación de venlafaxina una vez interrumpida la lactancia materna. Por tanto debe tomarse una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con VENLABRAIN retard teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con VENLABRAIN retard para la mujer. Fertilidad: En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**: Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa. **4.8. Reacciones adversas**: Resumen del perfil de seguridad: En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Tabla de reacciones adversas: A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles). * Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización. Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Ver sección 4.4. En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar. Interrupción del tratamiento: La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones comunicadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea y síndrome gripal. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis (ver sección 4.2 y 4.4). Población pediátrica: En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados por placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17) fue similar al observado para los adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor de autoagresión. Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis**: En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte. Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepressivos ISRS, pero menor que para los antidepressivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidalidad que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las prescripciones para venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis. Tratamiento recomendado: Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomático; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes**: Núcleo: Manitol (E421), povidona K-90, Macrogol 400, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro y estearato de magnesio. **Recubrimiento**: Acetato de celulosa Macrogol 400, Opadry Y 30 18037 (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). **6.2. Incompatibilidades**: No procede. **6.3. Período de validez**: 3 años. VENLABRAIN 300 mg: 2 años **6.4. Precauciones especiales de conservación**: Blisters de PVC/policlorotrufluoretileno/aluminio: este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frasco PEAD: este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. VENLABRAIN 300 mg: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener en el envase original para protegerlo de la humedad. **6.5. Naturaleza y contenido del envase**: Venlabrain retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blisters de PVC/policlorotrufluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo

para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE**

COMERCIALIZACIÓN: EXELTIS HEALTHCARE, S.L. Avda. de Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** VENLABRAIN retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.752 VENLABRAIN retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.751 VENLABRAIN retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.750 VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 84.300 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** abril 2008. VENLABRAIN 300 mg: septiembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** mayo 2018. VENLABRAIN 300 mg: enero 2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** VENLABRAIN retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 9,22 €; PVP IVA 9,59 €. VENLABRAIN retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 18,42 €; PVP IVA 19,15 €. VENLABRAIN retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 27,63 €; PVP IVA 28,74 €. VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 36,85 €; PVP IVA 38,32 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

Circadin

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infecciones				Herpes zoster	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales, pesadillas, ansiedad	Alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, síntomas de estrés, desorientación, despertar de madrugada, aumento de la libido, ánimo deprimido, depresión	
Trastornos del sistema nervioso			Migraña, cefalea, letargia, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia	Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, dolor en la zona alta del abdomen, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, ampollas en la mucosa bucal, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anormales, flatulencia, sialorrea, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis, sudoración nocturna, prurito, exantema, prurito generalizado, piel seca	Eczema, eritema, dermatitis en las manos, psoriasis, exantema generalizado, exantema pruriginoso, alteraciones de las uñas	Angioedema, edema bucal, edema lingual
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor en las extremidades	Artritis, espasmos musculares, dolor de cuello, calambres nocturnos	
Trastornos renales y urinarios			Glucosuria, proteinuria	Poliuria, hematuria, nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Síntomas menopáusicos	Prapismo, prostatitis	Galactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia, dolor torácico	Cansancio, dolor, sed	
Exploraciones complementarias			Anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de peso	Aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de los electrolitos de la sangre, anomalías en los análisis clínicos	

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina. Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 80 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos biconvexos, redondos, de color blanco o blanquecino. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Circadin está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Esta pauta puede mantenerse durante trece semanas como máximo. *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Circadin en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. *Insuficiencia renal.* No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución. *Insuficiencia hepática.* No hay experiencia de uso de Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no

se recomienda Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. Forma de administración. Vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con el fin de mantener las propiedades de liberación prolongada. No se deben triturar ni masticar los comprimidos para facilitar la deglución. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Circadin en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con enfermedades autoinmunes. Circadin contiene lactosa. Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Interacciones farmacocinéticas. Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante. La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquella sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes. El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A. Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de C_{max}) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse. Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoaleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo. Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo. El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2. Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2. Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina. Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina. Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, los benzodiacepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de Circadin, o viceversa. Interacciones farmacodinámicas. No debe ingerirse alcohol junto con Circadin, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño. Circadin puede potenciar las propiedades sedantes de los benzodiacepinas y de los hipnóticos no benzodiacepinicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre Circadin y zolpidem una hora después de su administración conjunta. La administración concomitante causó una mayor alteración de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia. En varios estudios se ha administrado Circadin conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de Circadin aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de “confusión mental” en comparación con la tioridazina en monoterapia. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para la melatonina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (véase 5.3). Dada la ausencia de datos clínicos, no se recomienda el uso en embarazadas ni en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas. Lactancia. Se ha detectado melatonina endógena en la leche materna humana, por lo que es probable que la melatonina exógena se excrete en la leche humana. Se han obtenido datos en modelos animales, incluidos roedores, ovinos, bovinos y primates, que indican que la melatonina pasa al feto a través de la placenta o se excreta en la leche. Por tanto, la lactancia no se recomienda en mujeres sometidas a tratamiento con melatonina. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Circadin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe usarse con precaución si los efectos de la somnolencia se pueden asociar a un riesgo para la seguridad. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. En ensayos clínicos (en los que un total de 1.931 pacientes recibieron Circadin y 1.642 recibieron placebo), el 48,8% de los pacientes en tratamiento con Circadin notificaron una reacción adversa en comparación con el 37,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con Circadin (5,743 con placebo frente a 3,013 con Circadin). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, dolor de espalda y artralgia, según la definición del MedDRA, tanto en el grupo que recibió Circadin como en el grupo placebo. Lista tabulada de reacciones adversas. Se han notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas después de la comercialización. En los ensayos clínicos, un total del 9,5% de los pacientes tratados con Circadin notificaron una reacción adversa, frente al 7,4% de los que recibieron placebo. Aquí sólo se han recogido las reacciones adversas notificadas en pacientes durante los ensayos clínicos con una frecuencia igual o mayor que con placebo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes.** Copolímero de metacrilato amónico de tipo B, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, talco y estearato de magnesio. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos se presentan en tiras blister opacas de PVC/PVDC con lámina de aluminio. Cada envase contiene una tira blister con 7, 20 o 21 comprimidos o dos tiras blister con 15 comprimidos cada una (30 comprimidos en total). Los blister se acondicionan en cajas de cartón. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa legal. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC, SARL 4 rue de Marivaux 75002 Paris, Francia. Correo electrónico: regulatory@neurim.com. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/07/392/001 EU/1/07/392/002 EU/1/07/392/003 EU/1/07/392/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 29 de junio de 2007. Fecha de la última renovación: 20 de abril de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/02/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** CIRCADIN 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 30 comprimidos: PVP 27,03 €; PVP IVA 28,10 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. No reembolsado por el SNS. **Referencias:** 1. Circadin, Ficha Técnica. Accesible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Fecha de acceso: diciembre 2019)

**Cuando la expresión artística es su refugio,
su liberación....**



- **Tratamiento de la esquizofrenia** en adultos y adolescentes de 15 años o más.¹
- **Tratamiento** de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con **trastorno bipolar I** y en la **prevención de nuevos episodios maníacos** en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.¹
- **Tratamiento** hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del **trastorno bipolar I** en **adolescentes de 13 años o más.**¹



venlabrain retard

Venlafaxina **COMPRIMIDOS** de liberación prolongada

Depresión^{1,2} / Ansiedad² / Trastorno de pánico²

Comprimidos
con tecnología
osmótica

• Comprimidos de pequeño tamaño (diámetro)^{1,2}



Nueva presentación
300 mg



Felicidad
por ósmosis



Referencia: 1. Ficha técnica VENLABRAIN retard 300 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso noviembre 2019. 2000;57(5):503-9. 2. Ficha Técnica de VENLABRAIN retard 75 mg, VENLABRAIN retard 150 mg, VENLABRAIN retard 225 mg Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Fecha de acceso noviembre 2019.

Financiado por el SNS



VENLA-ANUN-0120 (noviembre 2019)