10 Identificación y tratamiento de trastornos psiquiátricos concomitantes en personas con autismo

22 Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus y ansiedad comórbida

29 Cómo superar la resistencia al tratamiento. ¿Puede ayudar la Farmacogenética?

Capital intelectual

Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 1 - Año 2020

POLIMEDICACIÓN

Un desafío para los psiquiatras en la comunidad

Por Amresh Shrivastava, MD, Avinash De Sousa, MD, y Pragya Lodha, MA

El manejo farmacológico de trastornos psiquiátricos se ha visto revolucionado desde la disponibilidad de clorpromazina en 1955. Psicotrópicos más nuevos han agregado años a la vida de personas que padecen enfermedades psiquiátricas y mejoraron la calidad de vida de los pacientes. La psicofarmacología es responsable de una reducción en la duración de internaciones y ha ayudado a la recuperación de millones de pacientes discriminados por el estigma de los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, la polimedicación se ha encontrado con algunas dificultades debido a que muchas pautas clínicas de práctica y algoritmos de tratamiento se vuelcan hacia un abordaje monoterapéutico.

El desafío de la polimedicación no se observa solo en la práctica clínica, sino también en la evidencia de sus efectos. La polimedicación en psiquiatría suele ser una necesidad clínica que refleja la frustración del médico clínico. La indicación principal de polimedicación continúa siendo la ausencia de respuesta al tratamiento con un solo fármaco y la persistencia de síntomas. Estos síntomas se observan en el terreno de efectos persistentes positivos, negativos, cognitivos, afectivos o ansiedad/fobias.

La indicación de varios fármacos continúa a pesar de las pruebas de que el tratamiento con un solo medicamento con frecuencia funciona y de que es posible optar por tratamientos no farmacológicos. Rara vez se utilizan intervenciones psicosociales porque no son de fácil acceso, y tales limitaciones hacen que sea necesario indicar más medicamentos con la esperanza de lograr la remisión de los síntomas. Ante la evidencia clínica clara de efectos adversos graves debido a múltiples fármacos, un argumento al momento de tomar decisiones es la eficacia de la polimedicación en mejorar los resultados para los pacientes.[1]

Cuando se emplea la polimedicación, es importante abordar las cuestiones de cumplimiento y educar a los pacientes y sus familias. Al hacerlo, se explican las dosificaciones de la medicación, sus posibles efectos adversos y las interacciones entre fármacos. A pesar de todas las dificultades y complejidades asociadas con la polimedicación, se ha registrado un aumento exponencial en su uso (según la comunicación clínica y el relato de experiencias compartido entre colegas). El motivo principal es el advenimiento de psicofármacos que están basados en receptores específicos, en vez de un medicamento dirigido a un trastorno.[2]

Si bien la polimedicación suele emplearse en el manejo de trastornos psiquiátricos, existe muy poco conocimiento acerca de su eficacia. En algunas situaciones, el uso de varios medicamentos también carece de respeto y aceptabilidad. Esto es generado por el hecho de que la mayoría de los libros y las pautas clínicas reconocidas defienden la monoterapia y el

Destacados

Depresión en España en la frontera de 2020
Dr. Luis F. Agüera y Dr. José Manuel Montes

Melatonina, no todo vale
Jaime Algorta* y Cecilio AlamoD

Refutando los dos mitos del “desequilibrio químico” (¡una vez más!)
Ronald W. Pies, MD

En este número

Psychiatric Times

En tapa
Polimedicación. Un desafío para los psiquiatras en la comunidad

Página 5
Depresión en España en la frontera de 2020

Página 7
Melatonina, no todo vale

Página 10
Identificación y tratamiento de trastornos psiquiátricos concomitantes en personas con autismo

Página 13
Aspectos neuropsiquiátricos de la catatonía

Página 18
Identificación, evaluación y manejo clínico de discinesia tardía: actualización

Página 22
Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus y ansiedad comórbida

Página 26
Refutando los dos mitos del "desequilibrio químico" (¡una vez más!)

Página 29
Cómo superar la resistencia al tratamiento. ¿Puede ayudar la Farmacogenética?

Página 32
Psicopatología de los acúfenos

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.
Diagramación: Fabiana Di Matteo
Traducción: Teresita de Vedia
Corrección: Carlos Alfieri
Imagen de tapa: ShutterStock

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

uso de un solo fármaco a dosis más altas en vez del escenario de la práctica clínica donde se recetan múltiples fármacos para tratar síntomas específicos.

Hay una necesidad de aplicar el uso de varios fármacos de manera racional y criterio. A pesar de sus limitaciones y falta de consenso, la polimedicación mejora los resultados generales de los pacientes.[3] La Asociación Nacional de Directores de Programas Estatales de Salud Mental (NASMHPD) presenta una clasificación de polimedicación (**Tabla 1**).4

¿Existen pruebas para justificar la polimedicación?

Una de las principales falacias de la polimedicación es la falta de ensayos controlados aleatorizados y una base de evidencia que pueda ayudar a los médicos clínicos a decidir qué combinaciones y medicamentos funcionarán en psiquiatría. Muchos análisis de la polimedicación prestan atención a las combinaciones de fármacos utilizados en el tratamiento de esquizofrenia y depresión.[5] Se mencionan ciertas combinaciones; sin embargo, no se halló que ninguna fuera superior a otra. Además, debido a que existen enormes diferencias en los estilos de prescripción entre médicos clínicos, hay muchas variaciones en las combinaciones de fármacos indicados. Suele interpretarse que la polimedicación es una conjetura científica más calculada que un tratamiento basado en evidencia.[6]

Es importante recordar que cada fármaco recetado tiene indicaciones claras, objetivos terapéuticos bien definidos y, en la mayor medida posible, está fundado en evidencia. Los médicos clínicos deben evaluar si la polimedicación mejora los resultados clínicos o si fomenta efectos adversos. Esto resulta aun más importante cuando se cambia a los pacientes que ya reciben varios medicamentos a una nueva combinación de fármacos, y cuando se los cambia de un régimen con un solo medicamento a la polimedicación.[7]

Los ensayos STAR*D y CATIE se concentraron en los tratamientos de combinación, pero a pesar de la elaborada metodología y la minuciosa investigación, no han logrado elucidar qué combinación de fármacos funciona en depresión o esquizofrenia. [8,9] La mayoría de las combinaciones empleadas en polimedicación se basan en el criterio clínico y la experiencia del psiquiatra tratante y su experiencia con pacientes individuales, en vez de estudios clínicos.

CASO DE ESTUDIO

El Sr. VD, de 40 años, tiene un diagnóstico de esquizofrenia. Es tratado a diario con 15 mg de olanzapina en dosis divididas, 30 mg de mirtazapina a la noche y 300 mg de clozapina a la noche. También tiene indicado 10 mg de zolpidem para trastornos del sueño. Anteriormente fue tratado con risperidona y haloperidol, pero hubo que retirar los medicamentos debido a reacciones extrapiramidales al inicio del tratamiento con estos fármacos. Durante la última recaída, se administró clozapina al Sr. VD mientras estuvo internado y registró una mejora de 90% en los síntomas con este fármaco.

Después de beber alcohol en una reunión familiar, se sintió soñoliento y comenzó a convulsionar. Fue llevado a un hospital cercano e ingresado a la unidad de cuidados intensivos. Falleció más tarde esa noche debido a complicaciones relacionadas con las convulsiones. El médico de guardia no pudo comprobar qué medicamento puede haber causado las convulsiones. El hospital no tenía medios para monitorear clozapina y la historia clínica del paciente no estaba disponible.

> Existe la necesidad de una valoración clínica adecuada, sólidos algoritmos de tratamiento y protocolos bien definidos para reducir de manera eficaz el uso irracional de múltiples medicamentos.

Esto plantea varias preguntas acerca de los patrones de prescripción. A pesar de las pautas rigurosas sobre clozapina, su uso sigue siendo bastante complejo en muchos países. ¿Fue solo clozapina la responsable de las convulsiones o esto fue un efecto acumulativo de los diversos fármacos indicados con clozapina? ¿Tendría clozapina un mejor resultado como monoterapia de 300 a 400 mg con una respuesta de 60% a 70%, en comparación con el uso de varios medicamentos que mostró una mejora de 90%, pero puede haber causado convulsiones por efecto acumulativo? Los médicos de emergencias pueden no conocer los efectos adversos de fármacos psiquiátricos, y en este caso no se verificaron los niveles de clozapina en sangre para determinar si las convulsiones fueron provocadas por toxicidad de clozapina. Es posible que la polimedicación, si bien es viable como forma de mejorar la calidad de vida, tenga efectos adversos acumulativos que pueden no detectarse cuando el paciente se presenta en una sala de emergencias.

¿Mejora la polimedicación los resultados clínicos?

La polimedicación es lo más importante cuando se tratan trastornos psiquiátricos comórbidos (ej., depresión y trastorno de ataques de

pánico; TDAH y enuresis).[10] En la polimedicación podemos utilizar múltiples fármacos indicados en dosis más bajas o normales, en vez de un solo medicamento a una dosis más alta. Diversos neurotransmisores están implicados en trastornos psiquiátricos y la polimedicación puede tener como objetivo varios lugares de receptores, lo cual permite la recuperación de varios síntomas y una mejora más rápida.[11]

El cumplimiento del tratamiento es otra área de dificultad en los pacientes que tienen una enfermedad psiquiátrica grave. Muchos de ellos tienen acceso deficiente a la atención. Los problemas relacionados con la polimedicación no son solo académicos, sino también sociales, administrativos y políticos.[12] La base de evidencia de que la polimedicación mejora los resultados clínicos es muy pequeña y es abordada en unos pocos estudios (**Tabla 2**).

Necesidad de utilizar la polimedicación de manera racional

Cuando clozapina fue reintroducida en países en vías de desarrollo, los psiquiatras que trabajaban en la comunidad se enfrentaron con dificultades: no se disponía de facilidades para realizar controles de sangre y, si dichas facilidades existían, los pacientes no cumplían. Esto llevó a que muchos psiquiatras indicaran clozapina en combinación con otros fármacos sin controles de sangre; otros psiquiatras no utilizaron el medicamento, con lo cual privaron a los pacientes de posibles mejoras en los resultados.[13]

TABLA 1 Tipos de polimedicación psiquiátrica

Polimedicación de la misma clase	El uso de más de un medicamento de la misma clase (ej., usar dos ISRS distintos para tratar la depresión)
Polimedicación de varias clases	El uso de dosis terapéuticas completas de más de un medicamento de distintas clases para el mismo trastorno y/o grupo de síntomas (ej., uso de litio y olanzapina para el tratamiento de manía)
Polimedicación adyuvante	Se utiliza un medicamento para tratar los efectos adversos de otro fármaco (ej., aripiprazol para hiperprolactinemia inducida por amilsuprida)
Polimedicación de aumento	El uso de un medicamento a una dosis más baja con otro medicamento a dosis completa (ej., haloperidol de baja dosis para aumentar los efectos de risperidona a dosis completa)
Polimedicación total	El número total de medicamentos utilizados en un paciente; también se la denomina carga farmacológica total

Existe la necesidad de una valoración clínica adecuada, sólidos algoritmos de tratamiento y protocolos bien definidos para reducir de manera eficaz el uso irracional de múltiples medicamentos. Surge un problema clínico importante cuando un paciente que toma varios fármacos se presenta ante un psiquiatra que quiere cambiar las indicaciones a otra combinación de varios medicamentos. Es importante que se mantengan ciertos fármacos de las indicaciones anteriores para poder hacer el cambio.[14] La reducción de medicación debe hacerse de manera gradual, al tiempo que se supervisa de cerca para detectar si surgen síntomas de abstinencia/rebote. Cuando se cambia una medicación, es sensato cambiar el fármaco por uno que tenga una vida media similar para mejorar la continuidad de la acción.

Conclusiones y recomendaciones

Es claro que vivimos en una era donde la polimedicación es necesaria y los tratamientos con un solo fármaco suelen generar una mejora insuficiente de los síntomas. El dilema yace en el número de abrumadoras posibilidades de medicamentos disponibles y la necesidad de conocer las permutaciones y combinaciones correctas. Esta confusa decisión queda a criterio del médico clínico, ámbito donde se requiere una prescripción ra-

TABLA 2 Evidencia a favor de la polimedicación

Estudio	Área evaluada	Naturaleza del estudio y hallazgos	Puntos más importantes
Fleischhacker y Uchida15	Polimedicación con antipsicóticos en esquizofrenia	Analizó diversos estudios sobre esquizofrenia; clozapina + otros fármacos; polimedicación sin clozapina	Funciona en condiciones de dificultad clínica; escasez de datos; se requiere más investigación
Tiihonen et al16	Polimedicación con antipsicóticos + antidepresivos + benzodiazepina en esquizofrenia	Estudio basado en registro; tasas de mortalidad con polimedicación; 2588 pacientes	Uso de benzodiazepina asociado con aumento en mortalidad en esquizofrenia; es seguro el uso de un antidepresivo o varios antipsicóticos concomitantes; el uso de antidepresivos reduce las muertes por suicidio
Thase17	Combinaciones de antidepresivos	Analizó diversos estudios de antidepresivos y varias combinaciones de antidepresivos diferentes	Las combinaciones de antidepresivos son seguras y mejoran resultados, pero ambos fármacos deben emplearse en las dosis terapéuticas adecuadas
Sarkar18	Combinaciones de múltiples fármacos	Búsqueda en base de datos de diversos estudios sobre polimedicación para ver la eficacia y efectos adversos	Se requiere una mejor comprensión de los fundamentos de la polimedicación, la tolerabilidad en pacientes y la eficacia de la estrategia de prescripción para desarrollar pautas de tratamiento basadas en evidencia

cional. Los médicos clínicos deben leer con periodicidad publicaciones científicas, datos de ensayos clínicos, estudios de investigación sobre seguridad de fármacos y los más recientes estudios neurobiológicos y deben actualizar sus conocimientos de interacción de fármacos para convertirse en usuarios científicos, pero también criteriosos y racionales, de la polimedicación. El punto más importante es la decisión de optar o no por la polimedicación o mantenerse en un tratamiento con un solo fármaco. Los psiquiatras que indican múltiples medicamentos pueden observar mejores resultados; es posible que vean un aumento en los efectos adversos, pero tienen mejores resultados clínicos en comparación con la monoterapia.

Dr. Shrivastava *es Profesor Emérito de Psiquiatría y Científico Adjunto, Lawson Health Research Centre, Western University, London, Ontario, Canadá.*
Dr. De Sousa *es Psiquiatra Consultor, Desousa Foundation, Mumbai, India.*
Sra. Lodha *es Asistente de Investigación, Desousa Foundation, Mumbai. Los autores no informan ningún conflicto de interés en relación con el tema tratado en este artículo.*

Referencias

1. Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational ? *J Psychiatr Pract.* 2007;13:97-105.
2. Evers K. Personalized medicine in psychiatry: ethical challenges and opportunities. *Dial Clin Neurosci.* 2009;11:427-434.
3. Baker JA, Lovell K, Harris N. Mental health professionals' psychotropic pro re nata (prn) medication practices in acute inpatient mental health care: a qualitative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:163-168.
4. Medical Directors Council and State Medicaid Directors. National Association of State Mental Health Program Directors: Technical Report on Psychiatric Polypharmacy. Alexandria, Virginia; 2001.
5. Freudenreich O, Kontos N, Querques J. Psychiatric polypharmacy: a clinical approach based on etiology and differential diagnosis. *Harv Rev Psychiatry.* 2012;20:79-85.
6. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:323-330.
7. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry.* 2005;187:243-247.
8. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. What did STAR* D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv.* 2009;60:1439-1445.
9. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull.* 2003; 29:15-31.
10. Kennedy NB, Procyshyn RM. Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol.* 2000;7:155-159.
11. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monogr.* 2013;11:82-99.
12. Werder SF, Preskorn SH. Managing polypharmacy: walking the fine line between help and harm. *Curr Psychiatry.* 2003;2:24-36.
13. Shrivastava A, Shah N. Prescribing practices of clozapine in India: results of a opinion survey of psychiatrists. *Indian J Psychiatry. 2*009;51:225-226.
14. Ghaemi SN. Polypharmacy in Psychiatry. New York: Marcel Dekker; 2002.
15. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of anti-psychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1083-1093.
16. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:476-483.
17. Thase ME. Antidepressant combinations: cutting edge psychopharmacology or passing fad? *Curr Psychiatr Rep.* 2013;15:403-410.
18. Sarkar S. Psychiatric polypharmacy, etiology, and potential consequences. *Curr Psychopharmacol.* 2017;6:12-26.

Depresión en España en la frontera de 2020

Dr. Luis F. Agüera y
Dr. José Manuel Montes

Psychiatric Times empieza una nueva andadura con su edición en español, con una periodicidad cuatrimestral. En este número inaugural recogemos una entrevista con dos reconocidos psiquiatras españoles José Manuel Montes (Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid) y Luis F. Agüera (Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital 12 de octubre de Madrid). Y aprovechando que esta entrevista se realiza el 4 de octubre, Dia Europeo de la Depresión, debatiremos sobre esta enfermedad y su situación en España.

Según un reciente estudio sobre la prevalencia de la depresión en España (Cardila, 2015) casi el 20% de la población española ha sufrido depresión en algún momento de su vida. El episodio depresivo mayor es el más usual, con una prevalencia de 3.9%, siendo para las mujeres más del doble que para los hombres, 5.62% frente a un 2.15%. Aunque la consecuencia más grave de los trastornos depresivos resulta ser el intento de suicidio, la depresión se asocia como factor de riesgo en otras enfermedades.

Según la OMS, España es el 4º país de Europa con más personas afectadas, más de dos millones de pacientes, ¿cómo viven desde su consulta esta alta prevalencia?

LFA: la prevalencia de la depresión tiene dos factores, la prevalencia real y la capacidad de detección de los casos que tiene el sistema sanitario. En los últimos años ha mejorado mucho la capacidad de detección por parte de los médicos de atención primaria y una mayor tendencia a consultar por esta sintomatología ha hecho que se incremente el número de casos detectados en Atención Primaria y por tanto el número de casos derivados a la Atención Especializada.

JMM: Sin embargo, todavía son muchas las personas que no acuden al médico y sufren la sintomatología en silencio. A veces encontramos casos cronificados, de años de evolución sin haber consultado y mucha culpa tiene el estigma que conlleva. A pesar de todo hay que ser positivo y ver el vaso medio lleno, ya que, como dice Luis hemos avanzado mucho en la detección.

Siguiendo con datos de la OMS, más de la mitad de los afectados de todo el mundo no recibe tratamiento, a pesar de que hay medicamentos con eficacia demostrada, ¿consideran que esta cifra describe también la situación española?

JMM: Es muy similar al resto del mundo, sobre todo porque el cumplimiento del tratamiento no es el que sería deseable por muchos factores, entre ellos la presencia de efectos secundarios o la falta de conocimiento de que el tratamiento precisa un periodo de tiempo hasta mostrar su eficacia.

LFA: Esta podía ser la situación hace 10 o 15 años, pero este panorama ha cambiado radicalmente y en la actualidad considero que la gran mayoría de los pacientes recibe tratamiento en atención primaria. Otra consideración sería si ese tratamiento de primaria es o no el más adecuado.

En todo caso, ¿cuáles consideran que serían las barreras para el acceso al tratamiento?

LFA: Todavía existe un estigma en el diagnóstico de problemas de salud mental, al que se añade la prevención que tiene la población general a los psicofármacos. Aunque existan tratamientos sencillos y eficaces para abordarla, muchos pacientes no desean tomar un antidepresivo, algo que no ocurre con otras enfermedades de otras áreas, como la hipertensión, diabetes o EPOC.

JMM: Es cierto, el problema del estigma es un problema de desconocimiento de lo que es la enfermedad mental. Hay que

Dr. Luis F. Agüera

explicar a la población que en la depresión se produce una alteración cerebral que afecta a circuitos neuronales de forma similar a lo que puede ocurrir en otras enfermedades no psiquiátricas. Así se aceptaría más fácilmente un tratamiento psicofarmacológico.

Los primeros fármacos antidepresivos se introdujeron en los años 50 con el desarrollo de los IMAO, ¿cómo ha evolucionado el arsenal farmacológico desde entonces?

LFA: No ha habido avances espectaculares en la eficacia antidepresiva, pero sí en la tolerabilidad y posibilidad de prescripción ante situaciones de comorbilidad. Lo que hace que los antidepresivos hayan podido llegar a un porcentaje más elevado de personas, incluyendo los ancianos.

JMM: Efectivamente, los avances han venido más de la mano de la tolerabilidad y seguridad. Aún así, cada día podemos tratar más eficazmente la depresión al tener un mejor conocimiento de la psicofarmacología y de las vías de neurotransmisión implicadas en los distintos subtipos de depresión.

En el caso concreto de España, el mayor porcentaje de tratamientos prescritos son antidepresivos del grupo farmacológico de los ISRS (aproximadamente el 50%), ¿a qué atribuyen que este grupo farmacológico acapare un porcentaje tan elevado de los tratamientos?

LFA: Esta es una historia curiosa, es cierto que cuando llegaron los ISRS pudieron sustituir a los medicamentos más antiguos que se toleraban mucho peor, que tenían más efectos adversos. Así durante unos años los ISRS se convirtieron en el tratamiento más corriente. Después llegaron los fármacos duales que aportaron ventajas adicionales, pero en muchos casos, sobre todo (pero no exclusivamente) en atención primaria, los médicos optan por empezar el tratamiento por lo más corriente en vez de empezar por lo más eficaz.

Sin embargo, en ocasiones se ha mencionado que la efectividad o eficacia en "vida real" de los ISRS sería menor que la apuntada en los ensayos clínicos, incluso con peor tolerabilidad que la descrita, ¿su práctica clínica coincide con esta impresión?

JMM: No sólo lo confirma la práctica clínica, sino que hay estudios que así lo refrendan. El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión o ausencia total de los síntomas en la depresión mayor es más elevado con los duales. Alcanzar la remisión es clave para la mejoría funcional del paciente y evitar las recaídas. Por otra parte, cada vez se habla más de la anestesia emocional asociada a los fármacos con acción exclusivamente serotoninérgica y que es un efecto secundario no suficientemente ponderado.

En el momento actual, contando con todas las alternativas terapéuticas ¿cuáles serían, en breve, los criterios de selección del grupo farmacológico para iniciar un tratamiento?

LFA: Para el tratamiento de la depresión, todo lo que puede aportar un ISRS lo puede aportar un medicamento del grupo de los duales, con ventajas adicionales sobre eficacia y cierta mayor rapidez de acción. En ocasionas se puede preferir un fármaco sólo serotoninérgico en pacientes con alto nivel de estrés o con un componente de impulsividad. En el caso de los ancianos, el reciente consenso de la Sociedad Española de Psicogeriatría recomienda los fármacos duales en el caso de la depresión resistente o con respuesta insuficiente.

Ya que los antidepresivos duales (venlafaxina y duloxetina) suponen hoy una buena alternativa, ¿existen diferencias entre ellos que influyan en su selección ante un determinado paciente?

JMM: Desde luego, los dos son fármacos duales pero presentan diferencias en su forma de realizar esta acción. En el caso de la duloxetina su efecto noradrenérgico se muestra desde el inicio, lo cual puede provocar efectos indeseables e incluso aumento temporal de la ansiedad. Por el contrario, la venlafaxina presenta un espectro de acción que se inicia con la actividad más puramente serotoninérgica a dosis bajas (75 mg) aumentando gradualmente la acción noradrenérgica con las dosis medias y llegando a tener incluso acción dopaminérgica a dosis más elevadas. Todo ello le confiere un perfil amplio de acción con posibilidades terapéuticas en las distintas presentaciones clínicas de la depresión.

En estos días se ha comercializado en España una formulación innovadora de venlafaxina con una dosis de 300 mg, más elevada que la máxima hasta el momento existente en España, gracias a su buena tolerabilidad a estas dosis. ¿Qué papel consideran que puede jugar esta nueva oferta terapéutica?

Dr. José Manuel Montes

LFA: Esta formulación va a facilitar el cumplimiento terapéutico, ya que, hasta la fecha, el paciente debía de tomar más de un comprimido para conseguir la dosis de 300 mg. Hay numerosos estudios que demuestran que la adherencia está directamente relacionada con el menor número de tomas. Además, ayudará a vencer la frontera psicológica que tienen muchos pacientes de tomar más de un comprimido del mismo medicamento para conseguir la dosis precisa.

Se postula su utilidad en situaciones en las que es necesario un efecto rápido, en pacientes que no hayan respondido a dosis más bajas. A su entender ¿cuál sería el perfil de paciente que más se beneficiaría de esta nueva formulación de venlafaxina 300 mg?

LFA: el perfil es el descrito para cualquier paciente que necesite dosificaciones de venlafaxina en el rango alto, como pacientes con episodios depresivos graves o pacientes hospitalizados.

Con esta última pregunta concluimos la entrevista, agradeciendo su colaboración a los doctores Agüera y Montes, quienes nos han proporcionado una visión muy ilustrativa del tratamiento actual de la depresión en España y de las novedades recientemente incluidas.

Dr. Luís F. Agüera Ortiz *es Jefe de sección en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.*
Dr. José Manuel Montes Rodríguez *es Jefe de Sección de Psiquiatría del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Melatonina, no todo vale

Jaime Algorta* y Cecilio Alamo

Introducción

El insomnio es una sensación subjetiva de malestar respecto a la duración o la calidad del sueño, percibido como no suficiente y no reparador, que afecta negativamente a la actividad cotidiana del sujeto [Alamo 2009].

La melatonina es una hormona natural producida por la glándula pineal y derivada de la serotonina. Desde el punto de vista fisiológico, la secreción de melatonina aumenta poco después del anochecer, alcanza su pico máximo entre las 2 y las 4 de la madrugada y disminuye durante la segunda mitad de la noche. La melatonina se asocia al control de los ritmos circadianos y a la adaptación al ciclo de luz-oscuridad. También se asocia a un efecto hipnótico y a una mayor propensión al sueño. Se cree que la actividad de la melatonina en los receptores MT1, MT2 y MT3 contribuye a sus propiedades estimulantes del sueño, ya que dichos receptores (sobre todos los MT1 y MT2) intervienen en la regulación del ritmo circadiano y del sueño [Circadin FT].

Desde hace muchos años se han venido usando preparados conteniendo melatonina para ayudar a la conciliación del sueño o los efectos del "jet lag". Actualmente existen en el mercado español muchos complementos alimenticios conteniendo melatonina, pero un solo medicamento de prescripción cuyo principio activo es melatonina 2 mg [Circadin, Ficha técnica], autorizado por la Agencia Europea del Medicamento – EMA mediante un procedimiento centralizado europeo.

Frecuentemente ambos tipos de productos, medicamentos y complementos alimenticios, tienden a confundirse. En el caso de muchos complementos alimenticios la confusión es causada por una información poco clara que tiende a presentarlos como medicamentos. En otras ocasiones, la confusión es debida a una insuficiente formación de algunos profesionales sanitarios que desconocen que ambos tipos de preparados tienen diferencias normativas, de calidad, de formulación y farmacológicas, con una posible traducción clínica.

Sin embargo, las diferencias entre medicamentos y complementos alimenticios son muy grandes. El objetivo del presente trabajo es clarificar las diferencias existentes entre los complementos alimenticios conteniendo melatonina y la melatonina como medicamento.

Efecto de la formulación

Los profesionales prestamos siempre atención a la dosis de los productos que empleamos, pero muchas veces olvidamos que el efecto real de un medicamento, su eficacia y seguridad, depende también en gran medida de la formulación en la que el medicamento se presenta. Así, de forma muy general, se distinguen formas farmacéuticas de liberación inmediata y formas de liberación modificada, que a su vez pueden ser de liberación prolongada o de liberación retardada. Cuando es terapéuticamente necesario un inicio rápido de acción (por ejemplo, analgésicos) las formas con liberación inmediata son las preferidas. Por el contrario, las de liberación prolongada facilitan los cumplimientos o se adaptan mejor a perfiles fisiológicos.

> El insomnio es una sensación subjetiva de malestar respecto a la duración o la calidad del sueño, percibido como no suficiente y no reparador.

En el caso de melatonina, su semivida de eliminación en el organismo es muy breve, lo que hace imprescindible que para ser eficaz durante todo el periodo de sueño deba ser administrada con una formulación prolongada, para así poder adaptarse al perfil de liberación fisiológico de melatonina endógena [Zisapel 2010].

En el caso del medicamento de melatonina comercializado en España, existe evidencia tanto del desempeño prolongado de la formulación con estudios farmacocinéticos [Circadin, Circadin EPAR; Perez H] como de su eficacia y seguridad demostrada mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados [Lemoine 2007, 2011; Luthringer 2009; Wade 2010]. Esta evidencia no existe en el caso de los complementos alimenticios, que no suelen aportar evidencia farmacocinética ni clínica.

Informaciçon para el prescriptor y el paciente o consumidor

La información disponible de cualquier medicamento es abundante y de fácil acceso. En este sentido, los medicamentos europeos cuentan con un informe de evaluación pública (EPAR por sus siglas en inglés) que es publicado por la autoridad sanitaria responsable de la autorización. Este informe resume en un solo documento aspectos tan distintos del desarrollo de un medicamento como la calidad del proceso de fabricación, la información preclínica y clínica y el análisis de seguridad o balance beneficio riesgo. Los EPAR se pueden recuperar de forma fácil y gratuita en la página web de EMA (https://www.ema.europa.eu/en/medicines). Además, las fichas técnicas y prospectos de medicamentos pueden obtenerse a través la página web de la AEMPS (https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html).

Es de destacar que toda esta información pública y revisada por la autoridad sanitaria no está disponible en el caso de los complementos alimenticios. En este caso la información que se proporciona es la categoría de nutrientes que contiene, la dosis diaria recomendada de los mismos que aporta y el efecto fisiológico o nutricional esperado. Pero ninguna

información sobre puntos tan útiles para la práctica clínica como advertencias de uso en ciertas condiciones, uso en poblaciones especiales, interacciones con medicamentos o potenciales reacciones adversas.

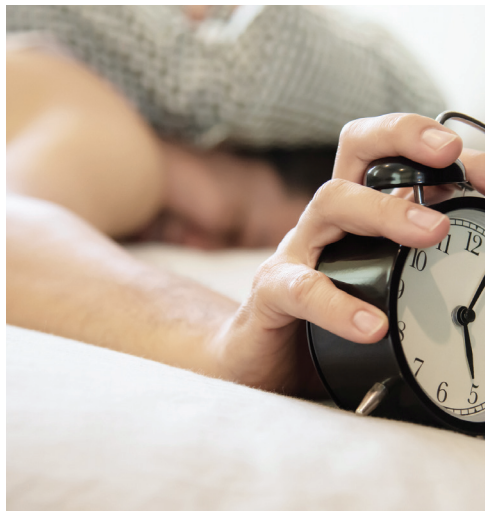
Por otra parte, las publicaciones científicas son una fuente de información muy valorable. En este sentido, pese a no existir restricciones para publicar resultados de trabajos de investigación realizada bien con medicamentos o bien con complementos, el número de publicaciones con medicamentos es muy superior. Baste como ejemplo que haciendo una búsqueda en la base de datos bibliográfica PubMed con la palabra "Circadin" (nombre comercial del único medicamento comercializado en Europa conteniendo melatonina) se recuperan 34 publicaciones en la fecha de realización de este manuscrito. Y 184 referencias cuando se repite esta misma búsqueda en la base de datos Embase. Estas publicaciones abarcan distintos aspectos como su eficacia y seguridad a corto y largo plazo o su uso en diferentes enfermedades o condiciones. Sin embargo, empleando la misma fuente, no se recogen publicaciones realizadas con algún complemento conteniendo melatonina comercializada en España, para el tratamiento del insomnio.

Además, en las publicaciones científicas seleccionadas para la realización de meta-análisis se presenta también una falta de diferenciación entre los resultados obtenidos con melatonina como medicamento y complemento, lo que explicaría la heterogeneidad de los resultados obtenidos, lo que merma la evidencia [Low 2019]. Esta falta de rigor aumenta la confusión como se observa, a modo de ejemplo, en la guía de práctica clínica sobre el tratamiento del insomnio recientemente publicada [Lopez 2019] que menciona que la calidad de la evidencia con "melatonina" es baja. Sin embargo, cuando se revisan las referencias en las que se basa dicha afirmación se encuentra que la "melatonina" procede de suplementos alimenticios evaluados en el mismo grupo que plantas medicinales como la valeriana [Riemann 2017, Schroeck 2016].

Calidad y fabricación

Para la fabricación de cualquier medicamento se requiere que la fábrica cumpla previamente con la estricta normativa de calidad Normas de Correcta Fabricación, también conocidas por sus siglas en inglés GMP (de *Good Manufacturing Practices*). Además, durante toda la vida de la fábrica las agencias nacionales correspondientes realizan visitas de inspección para confirmar que se cumplen dichas normas. Sin embargo, la fabricación de un complemento alimenticio no requiere que se realice bajo normas tan estrictas, basta con obtener un registro sanitario.

Esto tiene sus consecuencias sobre las diferencias de calidad entre medicamentos y complementos. Una reciente publicación de la Universidad de Sevilla [Cerezo 2016] evaluó 17 complementos alimenticios conteniendo melatonina, de los cuales 10 eran comercializados en España y 7 se comercializaban en Estados



Unidos. Sus conclusiones son muy relevantes sobre la calidad de dichos productos, comenzando por el hallazgo de contaminantes en 8 de ellos. Mención aparte merece el contenido de melatonina: en 11 de los 17 evaluados la cantidad de melatonina se encontraba entre un 1 y un 15% menor de la declarada, y en 4 de ellos la cantidad era entre un 60 y un 20% menor.

> Desde el punto de vista del profesional el uso de complementos como sustituto de medicamentos debe despertar una serie de incertidumbres como la dosis "real" que se administra.

Además, considerando solo los 10 complementos comercializados en España, si bien todos ellos cumplen con la reclamación de "alivio de los síntomas subjetivos del *jet lag*", solo 5 de los 8 complementos que declaran "contribuir a la reducción del tiempo de sueño" no contienen la cantidad de melatonina requerida para sostener dicha declaración (1 mg).

Aspectos legales y normativos

Las condiciones de autorización, registro y dispensación de un medicamento se recogen en el Real Decreto 1345/2007. En él se recogen las definiciones de "medicamento" (toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico) y "principio activo" (toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento).

Un punto fundamental del RD 1345/2007 es que un medicamento sólo puede ser autorizado tras la evaluación de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica por parte de una autoridad sanitaria (bien la agencia europea del medicamento, EMA, o bien la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en el caso de registro sanitario. Posteriormente, la agencia nacional correspondiente (AEMPS en el caso de España) emite la autorización de comercialización y sigue vigilando todo el ciclo de vida del medicamento, incluyendo la evaluación continua del beneficio/riesgo mediante el sistema de farmacovigilancia. Esta evaluación continua de los efectos adversos cobra especial importancia tras la reciente publicación de la muerte súbita de un niño de 3 meses de edad que estaba recibiendo dosis elevadas de un complemento alimenticio conteniendo melatonina [Shimomura ET, 2019].

Por el contrario, Los complementos alimenticios se regulan en España por la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y en Europa por la autoridad europea de seguridad alimentaria (EFSA). La regulación fundamental es el Real Decreto 1487/2009, que define los complementos alimenticos como productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada. Según este RD, para la comercialización de un complemento no es necesaria su evaluación previa y basta la notificación de su puesta en el mercado a las autoridades competentes, enviándoles un ejemplar de la etiqueta del producto con carácter previo o simultáneo a la primera puesta en el mercado.

Discusión y conclusiones

Es importante que los profesionales sanitarios distingan claramente entre medicamentos y complementos alimenticios. Ambos tipos de productos tienen su papel en el cuidado de la salud de pacientes y consumidores, pero no pueden confundirse. Desde un punto de vista conceptual, sólo un medicamento puede usarse para prevenir o tratar una enfermedad humana. Los complementos alimenticios son fuentes concentradas de determinados nutrientes para complementar la dieta normal y que puede tener un cierto efecto nutricional o fisiológico.

Los complementos alimenticios deben ser comercializados con limitaciones importantes de dosis, que por su naturaleza de "complemento de la dieta" deben tomarse en pequeñas cantidades. Sin embargo, se ha mostrado que las concentraciones reales de melatonina de muchos complementos alimenticios comercializados en España difieren significativamente

de la cantidad declarada. Sin embargo, esto no ocurre con los medicamentos, puesto que de acuerdo a las normas GMP o de correcta fabricación, un lote no puede liberarse con una diferencia superior al 5% de la cantidad nominal.

Desde el punto de vista del profesional el uso de complementos como sustituto de medicamentos debe despertar una serie de incertidumbres como la dosis "real" que se administra o el efecto de la formulación ante la falta de evidencia específica de eficacia y seguridad. Por ello los complementos no debieran usarse como sustitutos de medicamentos para la prevención o tratamiento de enfermedades, sino como su destino natural, ser complementos nutricionales que pueden aportar un beneficio fisiológico.

Jaime Algorta*. *Departamento Médico Exeltis HealthCare SLU Edificio Gamma, P.E. Omega. Avda. de la transición nº 24, Planta 4-Oficina 3. 28108- Alcobendas, Madrid, Jaime.algorta@exeltis.com; Teléfono: 608 104 463, (*Autor para correspondencia).*

Cecilio Alamo. *Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.*

Bibliografía

Aguilar M, Wix R, Robles-Martínez M. Patrones del sueño en los mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019; 54(Supl 1):7:12.

Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Trastornos del sueño. Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica, módulo IV. Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2009; pp.181-202.

Cerezo AB, Leal A, Álvarez-Fernandez A, et al. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *J Food Compos Anal* 2016; 45: 80-86.

Circadin, Ficha Tecnica, 2019.

Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007; 16:372-80.

Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, Nir T, Zisapel N. Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7:301-11.

Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review. *J Psychiatr Res.* 2019 Nov 2; 121:10-23.

Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24:239-49.

Perez H. Insomnio: claves diagnósticas y terapéuticas. *Kranion.* 2017;12:5-10.

Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26:

Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* 2016;38:2340-72.

Shimomura ET, Briones AJ, Gordon CJ, Warren WS, Jackson GF. Case report of sudden death in a twin infant given melatonin supplementation: A challenging interpretation of postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2019; 304:109962.

Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Medicine.* 2010;8:51

Zisapel N. Melatonin and sleep. *Open Neuroendocrinol J.* 2010;3:85-95.

NEUROPSIQUIATRÍA

Identificación y tratamiento de trastornos psiquiátricos concomitantes en personas con autismo

Heidi C. Collins, MD, y Matthew S. Siegel, MD

Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades estiman que 1 de cada 59 niños sufre autismo en los EE.UU.[1] Si bien las características nucleares del autismo afectan el funcionamiento, los trastornos psiquiátricos concurrentes constituyen una fuente importante de mayores impedimentos. Las personas con trastornos del espectro autista (TEA) tienen mayor probabilidad que la población general de sufrir trastornos psiquiátricos comórbidos. Aunque las tasas de prevalencia varían ampliamente, existen evidencias convergentes que sugieren que los trastornos de ansiedad y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) son los más prevalentes.

Numerosos factores contribuyen al aumento del riesgo de trastornos psiquiátricos concurrentes. Las personas con autismo tienen un riesgo mayor de ser acosadas y mayor probabilidad de experimentar sucesos adversos, los cuales pueden aumentar el estrés y el riesgo de depresión y ansiedad. La rigidez cognitiva, los problemas con la regulación de las emociones y la intolerancia a la incertidumbre asociadas con el TEA pueden predisponer a esta población a mayores niveles de ansiedad y depresión.[2] Los déficits de la regulación emocional pueden constituir un fenómeno transdiagnóstico en el que subyacen características de TEA, así como la ansiedad y otras comorbilidades psiquiátricas.[3]

La Entrevista de Comorbilidad para Autismo (ECA) es una entrevista semiestructurada que utiliza el Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS) con una adaptación para aumentar la validez en la población con TEA. Se agregaron a la entrevista diagnóstica preguntas de evaluación y opciones de codificación para ayudar a distinguir características esenciales del TEA de características propias de otros trastornos psiquiátricos. Se utilizó la ECA para evaluar comorbilidad psiquiátrica en 109 niños con TEA de entre 5 y 17 años de edad.[4] Los hallazgos indicaron que el 72% de los niños tenían al menos un diagnóstico psiquiátrico del DSM-IV adicional. Los más comunes fueron los trastornos de ansiedad, seguidos por TDAH (**Figura**).

Evaluación de trastornos psiquiátricos concurrentes

Los instrumentos de evaluación diseñados para las enfermedades psiquiátricas en la población general pueden no diferenciar adecuadamente características del TEA y podrían generar un sobre diagnóstico. Sin embargo, hay varias

herramientas validadas específicas para cada trastorno desarrolladas para evaluar trastornos comórbidos en niños y adultos con TEA. (**Tabla 1**). Algunas características del TEA parecen superponerse con síntomas de otras enfermedades y ello hace difícil distinguir síntomas que se relacionan con características nucleares del TEA de síntomas de otros trastornos psiquiátricos. (**Tabla 2**).

Consideraciones generales para evaluar comorbilidad psiquiátrica en TEA

1 Establezca una línea de base. Es importante establecer la línea de base de una persona para cuando ésta ha funcionado mejor. Para las enfermedades psiquiátricas que son episódicas (por ejemplo, los trastornos del estado de ánimo) o las que aparecen en una evolución más tardía (por ejemplo, TOC, psicosis), es importante distinguir los comportamientos y el funcionamiento de base de los cambios distintivos en los síntomas que se esperan con el comienzo de una enfermedad psiquiátrica concurrente.

2 Evalúe comorbilidad médica. Evaluar la posibilidad de problemas médicos que pueden exacerbar los síntomas emocionales y conductuales, particularmente en las personas con mayor restricción de la comunicación verbal.

3 Incluya la genética. Se sabe que existen algunos síndromes genéticos que están asociados con enfermedades psiquiátricas y fenotipos conductuales. Esto puede ayudar con una investigación mejor dirigida (por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil tiene mayor prevalencia de ansiedad y TDAH; el síndrome de Williams tiene mayor prevalencia de ansiedad; y el síndrome del borrado del cromosoma 22q11 está asociado con una mayor prevalencia de psicosis).

4 Considere los síntomas en el contexto del nivel evolutivo. Se deben considerar enfermedades concurrentes si hay síntomas que van más allá de lo que podría esperarse para la edad y el nivel de desarrollo de una persona.

Trastornos de ansiedad.

Utilizando hallazgos de sus meta-análisis, vanSteensel y col. [5] estimaron que 40% de jóvenes con TEA tienen un trastorno de ansiedad concurrente. Los factores de riesgo de sufrir ansiedad que prevalecen en el TEA comprenden déficit de habilidades sociales, sensibilidad sensorial, rigidez cognitiva, excitación fisiológica descontrolada y dificultades para regular el estrés.

• **FOBIAS ESPECÍFICAS.** Las fobias específicas tienden a aparecer en la niñez. En la mayoría de los casos la fenomenología de la fobia específica en TEA tiende a ser similar al desarrollo típico de la juventud. Sin embargo, las personas con trastornos del desarrollo pueden también verse afectados por temores a objetos o situaciones infrecuentes, tales como ascensores, aspiradoras, etc.

Las fobias comunes que se encuentran en los jóvenes con TEA son fobia a los ruidos, a las agujas y a las multitudes. Las sensibilidades sensoriales pueden agregar temores específicos en el autismo, algunos de los cuales pueden no alcanzar los niveles necesarios para cumplir los criterios de una fobia específica, pero pueden contribuir a las dificultades. Por ejemplo, sufrir ansiedad frente a la ingesta de un alimento debido a la textura del mismo, evitar ciertas ropas debido a sensibilidad táctil, o temor a objetos muy ruidosos como aspiradoras o secadores de pelo debido a la sensibilidad al ruido.

• **ANSIEDAD GENERALIZADA.** Problematización relacionada con preocupaciones intensas, horarios y cambios ambientales pueden ser características atípicas de ansiedad que es importante identificar con preguntas al paciente. Algunas de esas características están capturadas en la conclusión de Kerns[6] de que las mismas representan una "intolerancia a la incertidumbre" que puede marcar una ansiedad atípica en TEA.

La ansiedad puede presentarse como preguntas persistentes y búsqueda de reaseguramiento sobre un acontecimiento previsto u otra preocupación. Se deben distinguir las preguntas repetitivas utilizadas para obtener más información sobre un interés restringido de las preguntas causadas por la ansiedad. Las personas con TEA pueden tener dificultad para verbalizar los estados internos de ansiedad o los disparadores de ansiedad. Para los que no pueden comunicarse, se puede tener que considerar un trastorno de ansiedad por inferencia, en base a la observación, tal como una persistente resistencia a entrar en salas atestadas de gente.

• **TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO.** Los comportamientos repetitivos y los intereses restringidos en TEA pueden ser difíciles de distinguir de las compulsiones y obsesiones del TOC.

Sin embargo, en el TOC las obsesiones son recurrentes, los pensamientos intrusivos son inquietantes y los comportamientos compulsivos del TOC son molestos, no deseados y tienen la función de intentar aliviar el contenido obsesivo.

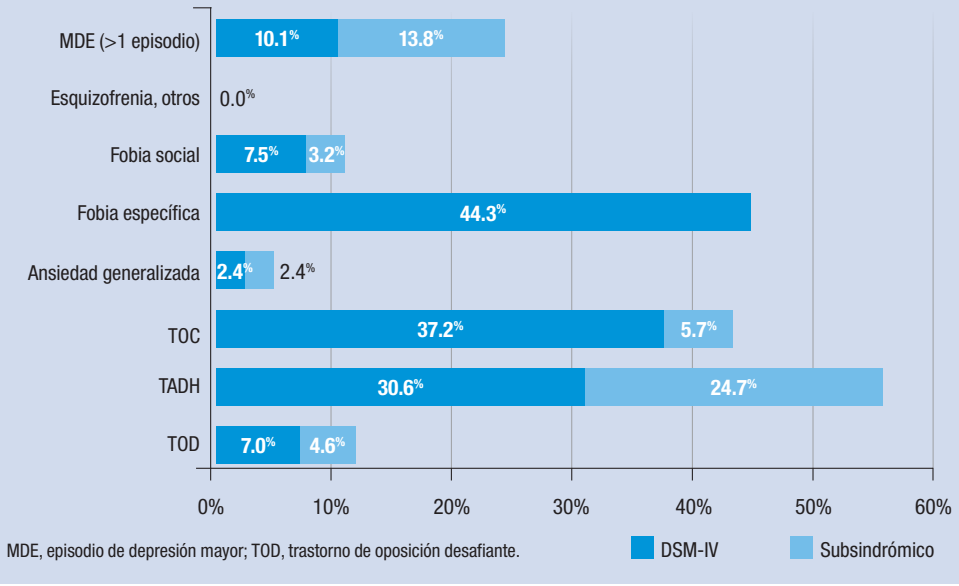
Por el contrario, los comportamientos repetitivos en TEA (por ejemplo, alinear objetos, seguir la misma rutina, mirar el mismo video) generalmente son una actividad preferida o reconfortante, aunque pueden llevar a comportamientos problemáticos o irritabilidad cuando se interrumpen o la persona debe detenerlos. Además, las formas más comunes de compulsión en el TOC: lavarse las manos, limpiar, hacer las cosas "como se debe" son distintas de los comportamientos repetitivos del TEA, tal como flamear las manos, hamacar el cuerpo, y juguetear con los dedos. Las personas con TEA pueden tener dificultad en articular pensamientos obsesivos y describir si su comportamiento tiene la finalidad de reducir la ansiedad. La ECA adaptó los criterios para el TOC a fin de permitir a los cuidadores inferir las experiencias mentales de las personas que tienen comportamientos compulsivos. Por ejemplo, se puede preguntar a los cuidadores si un comportamiento compulsivo parece estar destinado a bajar la ansiedad o estar asociado a pensamientos recurrentes. Utilizando este criterio, Leyfer y col.4 hallaron que 37% de su muestra cumplía los criterios para TOC. En un estudio diferente realizado por Simonoff y col., [7] la herramienta de evaluación no permitía a los cuidadores hacer esta inferencia y la prevalencia de TOC fue estimada en 8,2%.

- **ANSIEDAD SOCIAL.** El diagnóstico de ansiedad social en TEA requiere que una persona con TEA evite la interacción social debido al temor de un posible resultado negativo antes que simplemente a una falta de interés en la dicha interacción, que es una característica nuclear común en el TEA. En jóvenes más grandes con mayor funcionamiento la ansiedad social puede desarrollarse a medida que aumenta su conciencia de diferencia con sus pares.

Trastorno de déficit de atención con hiperactividad

El TDAH es una enfermedad comúnmente concurrente con el TEA y, en consecuencia, el DSM-5 ya no prohíbe el diagnóstico de TDAH con TEA. El diagnóstico de TDAH concurrente puede ser difícil porque ambas enfermedades tienen en común los síntomas de falta de atención, problemas de funcionamiento ejecutivo y déficit socio-cognitivo. Es importante distinguir las características de falta de atención e impulsividad que pueden ser inherentes a TEA, como la facilidad de distracción relacionada con un interés especial, comportamientos de búsqueda sensorial o problemas de procesamiento, de aquellas que justifican un diagnóstico adicional de TDAH en niños con TEA. El subtipo hiperactivo-impulsivo del TDAH también se puede manifestar en personas con TEA y se evalúa mejor en el contexto de la edad evolutiva del joven, su nivel de actividad esperada y demandas ambientales.

GRÁFICO Prevalencia de trastornos psiquiátricos en toda la vida de niños con autismo[2]



Depresión

El diagnóstico de depresión en jóvenes neurotípicos generalmente se basa en el reporte propio de síntomas del estado de ánimo tales como sentimientos de tristeza, desesperanza o falta de autoestima. Describir estos estados internos puede ser difícil para las personas con TEA, particularmente en aquellos con habilidades verbales disminuidas.

Magnuson y Constantino[8] desarrollaron un marco para evaluar la depresión en TEA. Para las personas con capacidad verbal limitada o dificultad para verbalizar sus sentimientos, se observaron comportamiento auto-agresivo aumentado, disminución del auto-cuidado, estados de ánimo lábiles, menor interés en los intereses especiales, y regresión de las habilidades asociados con la depresión. En los jóvenes con TEA con habilidad verbal, los factores de riesgo de depresión son la conciencia de los síntomas de TEA y su impacto sobre el funcionamiento, conciencia de las burlas o de ser diferente de sus pares, el rechazo social y la baja autoeficacia.

Psicosis

Si bien no es común la comorbilidad del autismo y la psicosis, algunos síntomas de superponen y pueden plantear cuestiones diagnósticas. Los déficits de lenguaje pragmático en TEA pueden incluir cambios de tema repentinos, omisión de contexto, y comentarios tangenciales, que pueden contribuir a lo que parece ser una calidad de desorganización del lenguaje y los procesos de pensamiento. Cuando las personas con TEA están bajo estrés pueden tener un leguaje más desorganizado y tangencial, que es típicamente atribuible a la ansiedad, problemas con el control cognitivo, y déficits de lenguaje pragmático antes que a una psicosis subyacente.

Más aún, las personas con TEA pueden usar un leguaje idiosincrático o frases tomadas de sus películas o canciones favoritas que parecen fuera de contexto a quien las escucha y, por lo tanto, pueden sonar desorganizadas o delirantes. Las convicciones fuertes y las ideas sobrevaloradas acerca de sus intereses especiales también pueden parecer delirantes. Las dificultades con la teoría mental y para comprender las intenciones de los demás puede llevar a desconfianza y paranoia, pero se entienden mejor como los efectos subsecuentes de los déficits centrales del TEA, antes que como psicosis concurrente.

Actualmente no existen mediciones validadas para evaluar psicosis en TEA. Realizar una anamnesis evolutiva detallada es clave para distinguir características de estas dos enfermedades. Cuando la psicosis aparece en el TEA, el comienzo de los síntomas psicóticos se da generalmente en la adolescencia o tempranamente en la edad adulta y está asociada con un cambio en el funcionamiento de base. Síntomas tales como afecto restringido, comportamientos repetitivos, tendencia a un lenguaje desorganizado bajo estrés, hablar solo o tener pensamientos mágicos, que han sido crónicos y han estado presentes desde muy temprana edad, más probablemente estarán asociados con TEA que con psicosis.

Cuando los intereses restringidos de base se tornan más mórbidos, ilógicos y se mantienen con mayor convicción ante pruebas de pérdida de realidad, ello puede ser más consistente con un contenido de pensamiento delirante, que podría justificar un diagnóstico de psicosis agregado. Larson y col.[9] encontraron que cuando la psicosis era concurrente con TEA, los signos y síntomas de psicosis tendían a ser más transitorios y de más corta duración. En consecuencia, los investigadores notaron que tiende a haber una mayor prevalencia de diagnósticos de trastorno psicótico NOS (del DSM IV) en comparación con diagnósticos de esquizofrenia, en parte porque no se cumple el criterio requerido de duración los síntomas.

Catatonia

Las personas con TEA pueden desarrollar síntomas de catatonia, generalmente con una edad de comienzo en la adolescencia.[10] La presencia de catatonia en autismo es rara, pero es importante reconocerla dado el beneficio de un

TABLA 1 Herramientas de evaluación específicas para trastornos psiquiátricos concurrentes con TEA

- Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo para niños (CY BOCS) – PDD
- Entrevista para Conductas Repetitivas
- Cuestionario para Conductas Repetitivas
- Escala de ansiedad calificada por los padres para Jóvenes con Trastorno del Espectro Autista (PRAS-ASD)
- TEA – Escala de Comorbilidad para Adultos (ASD-CA)
- Escala de Ansiedad para Niños con TEA (ASC-ASD)
- Anexo de la Entrevista de Trastornos de Ansiedad con Adenda para el Espectro Autista (ADIS-ASA)

tratamiento precoz y el riesgo de complicaciones con riesgo de vida en casos graves. El diagnóstico de catatonia en TEA puede ser difícil porque en ambas enfermedades aparecen ecolalia, mutismo, y movimientos estereotipados. El comienzo de los síntomas de catatonia en TEA puede ser gradual y en sus etapas tempranas se puede presentar con regresión en las habilidades de auto-cuidado, reducción del habla, y dificultades para iniciar tareas. Un nuevo comienzo de los problemas de movimiento, tal como quedar trabado en medio de una acción, dificultad de iniciar un movimiento, inmovilidad, aumento de comportamientos repetitivos, dificultad para cruzar un umbral, y mantenimiento de posturas son todos signos que deben causar sospecha de catatonia. Los comportamientos repetitivos, tales como movimientos estereotipados y ecolalia no deben contarse para un diagnóstico separado de catatonia si son consistentes con los síntomas de la línea de base de una persona con TEA.

Consideraciones de tratamiento

El tratamiento de las enfermedades psiquiátricas concurrentes con TEA justifica un enfoque multimodal con aportes de la formación de los cuidadores (análisis conductual aplicado); psicoterapia; farmacológico; sensorial; intervenciones sobre el habla y el lenguaje; y otras disciplinas, dependiendo de los antecedentes y la presentación de la persona. Aunque la revisión de todas estas modalidades está más allá del alcance de este trabajo, a continuación, se brindan algunas de las evidencias y recursos para CBT y farmacoterapia para comorbilidades psiquiátricas en TEA.

Terapia cognitivo-conductual. Se ha demostrado que la CBT reduce la ansiedad en niños con TEA y trastornos de ansiedad. Se han introducido modificaciones efectivas a la CBT tradicional para los jóvenes con TEA tales como mayor involucramiento parental para promover la generalización, incorporación de ayudas visuales, hacer las sesiones altamente estructuradas y predecibles, mayor práctica de las habilidades y enseñanza explícita de habilidades sociales como parte de la terapia.[11,12] El uso de los intereses restringidos del niño puede hacer a la terapia más prominente, ayudar a explicar conceptos terapéuticos, crear metáforas concretas y reforzar la participación. Los programas de CBT específicos de TEA para ansiedad incluyen Intervención Multimodal de Ansiedad y Habilidades Sociales (MASSI), Enfrenta Tus Temores, e Intervenciones Conductuales para Ansiedad en Niños con Autismo (BIACA). También se ha encontrado que reducen la ansiedad los programas dirigidos al funcionamiento ejecutivo, el *mindfulness* y la regulación de las emociones.

• **INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS.** En la actualidad no existe medicación para los síntomas nucleares de TEA. Las intervenciones farmacológicas para las enfermedades psiquiátricas concurrentes pueden ayudar a aliviar los síntomas asociados y permitir un mayor compromiso de la persona con los tratamientos educativos y psicosociales. Los objetivos de la medicación pueden comprender, entre varios otros, ansiedad, impulsividad, hiperactividad, problemas de sueño, inestabilidad del estado de ánimo, depresión, agresión y comportamientos autoagresivos. El Parámetro de Práctica para TEA de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente(AACAP)[13] ofrece un resumen de pruebas aleatorias controladas de medicamentos para tratar enfermedades psiquiátricas concurrentes en TEA; la AACAP[14] trae un panorama de los enfoques de medicación por área de síntomas y pautas para la discusión entre padres y prestadores de salud. Ambos pueden obtenerse en forma gratuita descargándolos de www.aacap.org.

Dr Siegel *es Vicepresidente de Asuntos Médicos, Servicio de Trastornos Evolutivos, Maine Behavioral Healthcare, Portland, ME; también es Profesor Asociado de Psiquiatría y Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Tufts, Boston, MA.*

Dra. Collins *es Psiquiatra de Niños y Adolescentes, Programa de Trastornos Evolutivos, Hospital Sprint Harbor, Centro para el Autismo y Trastornos del Desarrollo, Maine Behavioral Healthcare. Los autores informan no tener ningún conflicto de interés respecto del tema de este trabajo.*

Referencias

1. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67:1-23.
2. Cai R, Richdale A, Dissanayake C, Uljarevic, M. Brief report: inter-relationship between emotion regulation, intolerance of uncertainty, anxiety and depression in youth with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48:316-325.
3. Mazefsky C, Herrington J, Siegel M, et al. The role of emotion regulation in autism specgtrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52:679-688.
4. Leyfer O, Folstein S, Bacalman S, et al. Comorbid psychiatric disorders in children and adolescents with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36: 849-861.
5. vanSteensel F, Bogels S, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Psychol Rev.* 2011;14:302-317.
6. Kerns C, Kendall P, Berry L, et al. Traditional and atypical presentations of anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014;44: 2851-2861.
7. Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalance, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008; 47:921-929.
8. Magnuson K, Constantino J. Characterization of depression in children with autism spectrum disorder. *J Devel Behav Pediat.* 2011; 32:332-340.
9. Larson F, Wagner A, Jones P, et al. Psychosis in autism: comparison of the features of both conditions in a dually affected cohort. *Br J Psychiatry.* 2017;210:269-275.
10. Wing L, Shaw A. Catatonia in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry*. 2000;176:357-362.
11. Johnco C, Storch E. Anxiety in youth with autism spectrum disorder: implications for treatment. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:1343-1352.
12. White S, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Clin Psychol Rev.* 2009; 29: 216-229.
13. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:237-257.
14. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Autism Parents' Medication Guide Work Group. *Autism Spectrum Disorder: Parents' Medication Guide.* 2016.

TABLA 2 Síntomas de TEA que se superponen con síntomas de otras enfermedades

Síntomas de TEA	Síntomas de otras enfermedades
• Lenguaje idiosincrático	• Delirio
• Frases fuera de contexto	• Pensamientos desorganizados de la psicosis
• Falta de motivación social	• Ansiedad social
• Conductas repetitivas	• Compulsiones
• Intereses restringidos	• Obsesiones

Aspectos neuropsiquiátricos de la catatonía

Consecuencias clínicas

Dr. Scott Beach, Dr. Andrew Francis y Dr. Gregory Fricchione

La catatonía es un síndrome neuropsiquiátrico en el que un conjunto de signos y síntomas psicomotores causan trastornos del movimiento y conductuales. EL DSM-IV incluía nuevos criterios para el trastorno del estado de ánimo con características catatónicas y para el trastorno catatónico secundario a una condición médica general. En el DSM-5, admitía que la catatonía se debía a una condición psiquiátrica, física o inespecífica, como era el caso, por ejemplo, de la catatonía idiopática recurrente. Hoy en día se reconoce que la asociación de los trastornos del estado de ánimo, como el trastorno depresivo mayor o el trastorno bipolar, y la catatonía es más común de lo que se creía.

El diagnóstico de catatonía depende del reconocimiento de sus síntomas que, a veces, son algo inusuales. En la figura 1, se conceptualizan tres subtipos de catatonía: estuporosa, excitada y maligna. La catatonía estuporosa comprende inmovilidad motora, mirada fija, mutismo, rigidez, retiro y rechazo a comer, junto con otras características particulares como la adopción de posturas extrañas y muecas, negativismo, flexibilidad cérea, ecofenómenos, movimientos estereotipados, verbigeración y obediencia automática. La catatonía de excitación se caracteriza por actividad motora excesiva e improductiva, que incluye discurso verborrágico y desorganizado, fuga de ideas, verbigeración, desorientación o confusión y confabulación.

Los signos catatónicos del subtipo maligno se acompañan de fiebre y disautonomía. La catatonía maligna se asocia con mayor morbilidad y mortalidad. Un ejemplo específico de catatonía maligna es el síndrome neuroléptico maligno, inducido por agentes bloqueantes dopaminérgicos por retiro de un agonista de la dopamina o del ácido gamma-aminobutírico (GABAa). Existe otra variante con rasgos tanto de catatonía excitada como catatonía maligna, conocida como delirio maníaco o manía delirante. La catatonía periódica puede presentar formas alternativas de estupores y excitación.

La prevalencia de catatonía en pacientes psiquiátricos es de entre el 7,6 % y el 38 %.[1] (Véase la tabla 1 para mayor información sobre los factores de riesgo de la catatonía).

Patofisiología

La catatonía ha atraído a neurocientíficos interesados en la mediación cerebral de la motivación y del movimiento, lo que los ha llevado a estudiar los neurotransmisores y sus circuitos. Distintos modelos de la neuropatofisiología de la catatonía se centraban en los neurotransmisores. En 1985, se estipulaba que las farmacoterapias contra la catatonía actuaban sobre las conexiones dopamina-GABA en los sistemas mesostriatal y mesocorticolímbico, y en el hipotálamo.[2] El sistema dopamínico restitutivo buscaba restablecer el equilibrio al regular la dopamina por medio del aumento o la disminución del GABAA.

> La catatonía ha atraído a neurocientíficos interesados en la mediación cerebral de la motivación y del movimiento.

Cuando el sistema restitutivo no funcionaba, el paciente era vulnerable a la catatonía frente a los antagonistas de la dopamina. Carroll[3] describió una «teoría del campo universal» en la que englobaba diversos cambios en los neurotransmisores a causa de la catatonía. Su modelo postulaba una actividad GABA reducida en la corteza frontal, aumento de la actividad glutamartégica del N-metil-D-aspartato en la corteza parietal posterior y una disminución de la acción dopaminérgica en los núcleos basales.

Al abordar la catatonía desde una perspectiva de circuitos, C. Miller Fisher[4] postuló que la depresión catatónica surgía de los problemas en la conexión en el propio sistema mesencefálicofrontal (del tronco encefálico a los núcleos basales, el sistema límbico y la corteza cerebral) que también llevaba a mutismo acinético. Northoff[5] utilizó neurodiagnóstico por imagen en pacientes en recuperación de catatonía para revelar rasgos característicos a través de pruebas de estimulación de respuestas a expresiones faciales y situaciones de temor. Describió una región interesante en la corteza orbitofrontal que reaccionaba de manera excesiva en situaciones provocadoras, lo que sugería una reactividad disfuncional.

Otros estudios de diagnóstico por imagen funcionales han señalado una actividad alterada en las regiones orbitofrontal, prefrontal, parietal y motora cortical.[6] Recientemente, una resonancia magnética de imagen ponderada T1 en catatonía secundaria a trastornos del espectro de la esquizofrenia mostró un espesor cortical reducido en las regiones frontoparietales así como hipergirificación en la corteza del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal media comparadas con controles.[7] El sistema circular basal-núcleo-tálamo-cortical se ha relacionado con la patofisiología de catatonía, ya que la interrupción en distintos nodos producen síntomas específicos de catatonía.[8] Por ejemplo, la disrupción del circuito corteza-cíngulo anterior

puede contribuir a acinesia y mutismo; la interrupción del circuito orbitofrontal lateral, a ecofenómenos, y la del circuito del área motora suplementario, a aumento del tono. La integración de estas hipótesis es lo más cerca que estamos de llegar a entender la patofisiología del misterio de la catatonía.

Diagnóstico diferencial

La catatonía como síndrome puede desarrollarse por diversas causas y puede llevar a complicaciones médicas que provoquen morbilidad y mortalidad significativas, por lo cual resulta prioritario realizar un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento rápidamente. Las complicaciones médicas abundan y, a pesar de los avances en la detección y el tratamiento, la tasa de mortalidad por catatonía maligna es aún de entre el 9 % y el 10 %.[9] Véase el **cuadro 2** para una lista de las potenciales complicaciones médicas.

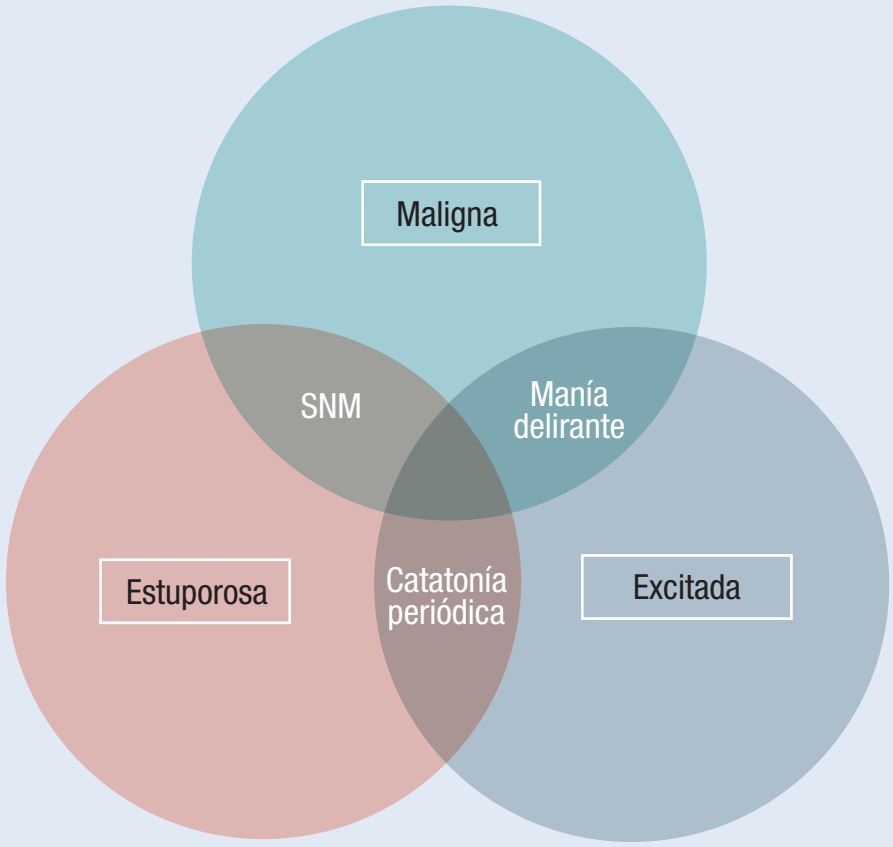
La catatonía puede tener numerosos imitadores, que deben descartarse antes de hacer un diagnóstico. El síndrome de cautiverio, vinculado a lesiones protuberanciales, puede distinguirse de la catatonía porque los pacientes, por general, intentan comunicarse con la mirada. Los pacientes en estado vegetativo persistente también pueden parecer catatónicos. El síndrome de la persona rígida es un trastorno autoinmune que se presenta durante episodios de estrés graves con rigidez espasmódica intensa en las extremidades inferiores. Estos síntomas pueden parecerse a la adopción de posturas en la catatonia, pero los pacientes hablan y se quejan del dolor.

De la misma manera, algunos pacientes en presunto estado catatónico pueden tener parkinsonismo extrapiramidal. Pueden presentar un temblor distintivo, pero no son negativistas y carecen de los síntomas anormales psicomotores catatónicos. El estado epiléptico no convulsivo también puede producir un estado similcatatónico. Una electroencefalografía es crucial para realizar un diagnóstico preciso, y abordar el problema de manera rápida puede minimizar el daño cognitivo.

Muchos otros síndromes muestran una superposición clínica con la catatonía. Al igual que Fisher,[4 10] creemos que el mutismo acinético, una forma extrema del síndrome abúlico causado por lesiones neurológicas, es una versión neurológica de la catatonía. El delirio hipoactivo puede superponerse o coexistir con la catatonía. Es sumamente importante confirmar si un paciente en estado de delirio no está sufriendo también un episodio catatónico, porque los antipsicóticos pueden empeorar una simple catatonía y llevar a una catatonía maligna. Disminución del parpadeo y resistencia a abrir los ojos y la boca pueden ser señales de catatonía encajada en un delirio.

Para la evaluación de la catatonía, se pueden seguir algunos pasos de manera rutinaria (cuadro 3). Una vez realizado el diagnóstico de catatonía, se debe buscar un origen definido. Además de los trastornos del estado de ánimo y del espectro de la esquizofrenia, la catatonía puede verse en hasta el 20 % de los pacientes con trastornos del espectro autista. En diversos reportes de caso se ha descripto la catatonía como secundaria al trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por estrés postraumático y trastornos de personalidad. Hasta en el 50 % de los casos, la catatonía puede deberse a un gran número de síndromes neurofísicos. Esto comprende encefalopatía paraneoplásica y límbica (en especial, encefalitis de anticuerpos anti-NMDA), estado ictal y postictal, síndrome de encefalopatía reversible posterior y lupus. Entre las sustancias asociadas con la catatonía se encuentran los bloqueantes dopaminérgicos, tacrólimus, disulfiram y fenciclidina, entre otras. Por último, la catatonía puede ocurrir en un síndrome clínico aislado sin una causa evidente subyacente. Este fenómeno se conoce como catatonía idiopática recurrente.

FIGURA 1 Subtipos de catatonía



SNM = Síndrome Neuroléptico Maligno

> El diagnóstico y el tratamiento de la catatonía representan un problema importante para los profesionales médicos dadas su morbilidad y mortalidad.

Abordaje y tratamiento

Ante una amenaza grave, pueden crearse desafíos para la función cerebral vía la desconexión de circuitos o disfunción modulatoria, y surgir una catatonía. Esta visión puede ser la base de la efectividad del agonismo benzodiazepínico $GABA_A$, del antagonismo de receptores NMDA y de la terapia electroconvulsiva (TEC). Estos tratamientos muestran efectos sobre GABA, dopamina, acetilcolina y glutamato en el circuito córtico-estriado-tálamo-cortical. (Para un esquema del algoritmo propuesto para el tratamiento de la catatonía, véase la figura 2.)

Todos los tratamientos para la catatonía son de uso extraoficial, ya que no existe ninguna droga aprobada por la FDA indicada para la catatonía. En 1983, se describía el lorazepam como un tratamiento exitoso para la catatonía y, más tarde, se convirtió en el tratamiento de primera línea para el síndrome catatónico.[11 12] Una prueba con lorazepam (2 mg de lorazepam intravenoso [IV]) puede resultar útil para un test diagnóstico. Si bien no puede descartarse la posibilidad de que exista catatonía a partir de un resultado negativo, muchos pacientes muestran una mejoría con una sola dosis. Después de la prueba de desafío, lo típico es continuar con una dosis

FIGURA 2 Algoritmo de tratamiento para la catatonía

PASO 1

Lorazepam intravenoso	Comenzar con una dosis de prueba de 2 mg y continuar con una dosis de mantenimiento de al menos 6 a 8 mg diarios en dosis divididas entre 6 y 8 horas por un mínimo de 2 o 3 días; no se recomienda pasar a una administración oral en las primeras 24-48 horas; iniciar preparación para TEC.

↓

PASO 2

TEC	Aplicar al menos 6 tratamientos (2 o 3 suelen ser suficientes, aunque a veces se necesitan entre 10 y 20); si no es posible realizarlos en forma inmediata, saltar al paso 3.

↓

PASO 3

Antagonista glutamatérgico	Administrar 100 mg de amantadina por día o 10 mg de memantina por día; de acuerdo a la tolerancia del paciente, titular durante 3 o 4 días a 600 mg o 20 mg diarios respectivamente.

↓

PASO 4

Fármaco antiepiléptico	Administrar 300-600 mg de carbamazepina PO diarios o ácido valproico de 500-1500 mg VO o IV diarios.

↓

PASO 5

Agente antipsicótico atípico con cada dosis dada en combinación con lorazepam	Administrar 10-30 mg de aripiprazol, 2,5-10 mg de olanzapina o 200-300 mg de clozapina por día.

TEC = Terapia electroconvulsiva. Adaptado de Carroll *et al.*[18] VO = Vía oral - IV: Vía intravenosa

permanente de 2 mg cada 4 o 6 horas. Algunos pacientes requieren una titulación de hasta 30 mg por día, en especial en casos con características malignas.

Las dosis se deben mantener solo para depresión respiratoria debida a sedación excesiva y no por sedación sola, ya que la regularidad de la dosis es importante para una lisis completa. Se prefiere el lorazepan IV antes que otras vías de administración de acción o tipos de benzodiazepina por su rápido inicio, preferencia por el receptor GABA-A y efecto prolongado.

Cerca de dos tercios de los pacientes responde al tratamiento con benzodiazepinas, aunque los pacientes con esquizofrenia catatónica muestran una sensibilidad reducida. A veces, la catatonía resurge durante la transición de lorazepam IV a una dosis oral. Esto puede requerir la reinstitución de lorazepam IV y una eventual dosis oral más elevada. No existen protocolos establecidos para el tratamiento de pacientes que responden bien a las benzodiazepinas. Hemos tenido pacientes con benzodiazepinas durante semanas, o incluso meses, que han necesitado una disminución progresiva cuidadosa final. Si hay una tolerancia reducida a las benzodiazepinas (a causa del aumento de la sedación), es seguro disminuirlas gradualmente. Luego de la discontinuación, puede necesitarse nuevamente lorazepam en casos de un rebote catatónico.

Si la catatonía persiste por más de 2 o 3 días o si se presentan características malignas, la TEC sigue siendo el tratamiento definitivo. La TEC funciona en sinergia con las benzodiazepinas y muestra índices de respuesta de hasta el 80 %.[13] Se recomienda una colocación bitemporal con una frecuencia de 3 veces por semana durante al menos 6 sesiones. La TEC puede funcionar al aumentar el flujo de sangre cerebral a las cortezas orbitofrontal y parietal, la actividad GABA y la expresión de receptores GABA, y al incrementar la liberación de dopamina y la modulación de receptores de dopamina.

Cuando las benzodiazepinas no son efectivas o están contraindicadas y la TEC es inviable o rechazada, es posible recurrir a tratamientos de segunda línea, que incluyen agentes glutamatérgicos, como memantina (entre 5 y 10 mg dos veces por día) o amantadina (entre 400 y 600 mg por día en dosis divididas). Según distintos reportes de caso, estos agentes parecen ser seguros, bien tolerados y efectivos, ya sea como monoterapia o en combinación con benzodiazepinas. Otras opciones incluyen valproato o carbamazepina, que pueden ser particularmente útiles si la catatonía se relaciona con una manía de base. El ácido valproico ha demostrado cierta efectividad en catatonía de excitación.

Una última opción que considerar es un antipsicótico atípico. Estos agentes son el último paso en el algoritmo porque potencialmente

CUADRO 1 Factores de riesgo de la catatonía

- Episodios previos de catatonía
- Historia de síntomas extrapiramidales o episodios actuales
- Trastorno del estado de ánimo con retardo motor o excitación
- Trastorno del espectro autista
- Epilepsia, migraña y actividad epileptiforme en EEG
- Enfermedad frontal, de los núcleos basales, del tronco encefálico, protuberancial o cerebelosa
- Deshidratación
- Pérdida de peso reciente
- Medicamentos que bajan el umbral convulsivo
- Uso de bloqueantes de dopamina
- Fármacos serotonérgicos
- Consumo de cocaína
- Retiro de alcohol, benzodiazepinas u otros agentes gabaérgicos
- Consumo prolongado de anticolinérgicos con retiro reciente o disminución de dosis
- Hiponatriemia, hipomagnesiemia
- Hierro sérico bajo
- Enfermedad infecciosa perinatal
- Hallazgos en resonancia magnética de lesiones en el circuito cíngulo-frontal-parietal córtico-estriato-tálamo-cortica

EEG = electroencefalograma; GABA = ácido aminobutírico. Adaptado de Fink y Taylor.[14]

CUADRO 2 Complicaciones médicas de la catatonía (incluyendo catatonías malignas)

Insuficiencia renal aguda	Cambios en ECG
Disnea aguda	Síndrome hemorrágico
digestiva	Insuficiencia hepatocelular
Neumonía por aspiración	Hipoglucemia
Pseudo obstrucción intestinal	Laringoespasmos
Ardor	Infarto de miocardio
Caquexia	Enterocolitis necrosante
Paro cardíaco	Neumonía
Trastorno de respiración Cheynes-Stokes	Émbolos pulmonares
Flebotrombosis profunda	Paro respiratorio
Muerte	Rabdomiólisis
Deshidratación	Convulsiones
Disfagia	Sepsis
Coagulación intravascular diseminada	Retención urinaria

ECG = electrocardiograma. Adaptado de Levenson,[15] y Philbrick y Rummans.[16]

CUADRO 3 Escala de valoración

- Observar mientras se intenta entablar conversación (mutismo)
- Rascarse la cabeza o frotarse la nariz de manera exagerada (ecopraxia)
- Examinar en busca de rigidez, intentar cambiar de posición (flexibilidad cérea) e instruir al paciente para que «mantenga el brazo flojo» mientras se lo mueve con fuerza más ligera y más pesada (paratonía)
- Pedir al paciente que extienda el brazo; colocar un dedo debajo de la mano del paciente e intentar levantarlo lentamente después de decir: «NO levante el brazo» (mitgehen)
- Extender el brazo diciendo: «NO me dé la mano» (ambivalencia)
- Meterse la mano en el bolsillo y decir: «Saque la lengua, quiero clavarle un alfiler» (o «Quiero escribirle algo en la lengua con un lápiz», obediencia automática)
- Comprobar reflejos de presión
- Controlar el cuadro de informes de las 24 horas previas; controlar la ingesta oral, signos vitales, cualquier cambio en comportamiento o incidentes
- Observar al paciente todos los días para detectar actividad, movimientos anormales, habla anormal, ecopraxia, rigidez, negativismo, flexibilidad cérea, paratonía, mitgehen, ambitendecia, obediencia automática, presión.

Adaptado de Bush et al.[17]

pueden empeorar la catatonía o causar conversión a catatonía maligna. Los antipsicóticos deben proporcionarse en combinación con benzodiazepinas, y se prefieren agentes atípicos de baja potencia. Entre los agentes antipsicóticos, el aripiprazol puede ser la opción más segura dada su actividad agonista parcial. Si la catatonía ocurre en el contexto de cesación de clozapina, la estrategia de primera línea debería ser la restauración de la clozapina. Los antipsicóticos típicos de alta potencia, por lo general, deberían evitarse en pacientes con catatonía.

En casos de catatonía, es crucial realizar una terapia de apoyo. Además del tratamiento de los síntomas de catatonía, la resolución completa requiere el tratamiento de los trastornos de base. Esto también puede ser una complicación en casos de psicosis, que requieren un equilibrio cuidadoso de antipsicóticos y benzodiazepina.

Resumen

Siendo un síndrome neuropsiquiátrico y físico, el diagnóstico y el tratamiento de la catatonía representan un problema importante para los profesionales médicos dadas su morbilidad y mortalidad. Al examinar la naturaleza del circuito córtico-estriato-tálamo-cortical y los efectos de los transmisores y los sistemas de modulación, podemos entender mejor por qué el síndrome catatónico puede presentar una variedad de orígenes tan amplia y por qué los tratamientos farmacológicos y electroconvulsivos pueden ser muy efectivos si se utilizan de manera expeditiva.

Dr. Beach *es Profesor Adjunto de Psiquiatría y Director de Formación de Residentes en el Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard.*
Dr. Francis *es Profesor de Psiquiatría, Director Adjunto de Formación de Residentes y Director del Servicio de Neuromodulación, Facultad de Medicina Estatal de Pensilvania, Hershey Medical Center, Hershey, Pensilvania.*
Dr. Fricchione *es Profesor de Psiquiatría, Instituto Médico Mind Body y Jefe Adjunto de Psiquiatría, Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts.*
Los Drs. Fricchione y Beach recibieron fondos a través del David Judah Fund para realizar investigaciones sobre la catatonía.

Referencias

1. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1233-1241.
2. Fricchione GL. Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biol Psychiatry*. 1985; 20:304-313.
3. Carroll BT. The universal field hypothesis of catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr.* 2000; 5:26-33.
4. Fisher CM. Honored guest presentation: abulia minor vs. agitated behavior. *Clin Neurosurg.* 1983; 31:9-31.
5. Northoff G. What catatonia can tell us about "top-down modulation": a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci.* 2002; 25:555-577.
6. Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm.* 2002; 109:1453-1467.
7. Hirjak D, Kubera KM, Northoff G, *et al*. Cortical contributions to distinct symptom dimensions of catatonia. *Schizophr Bull.* Febrero de 2019 [publicación electrónica antes de la impresión].
8. Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. Catatonia, lethal catatonia, and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals.* 2000; 30:347-355.
9. Tuerlings JH, van Waarde JA, Verwey B. A retrospective study of 34 catatonic patients: analysis of clinical care and treatment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32:631-635.
10. Fisher CM. "Catatonia" secondary to disulfiram toxicity. *Arch Neurol.* 1989; 46:798-804.
11. Fricchione GL, Cassem NH, Hooberman D, Hobson D. Intravenous lorazepam in neuroleptic-induced catatonia. *J Clin Psychopharmacol.* 1983; 3:338-342.
12. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93:137-143.
13. Petrides G, Divadeenam KM, Bush G, Francis A. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry.* 1997; 42:375-381.
14. Fink M, Taylor MA. *Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment.* Nueva York, NY: Cambridge University Press; 2003.
15. Levenson JL. Medical aspects of catatonia. *Prim Psychiatry.* 2009; 16:23-26.
16. Philbrick KL, Rummans TA. Malignant catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994; 6:1-13.
17. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia I: rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93:129-136.
18. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, et al: Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuro.*

Identificación, evaluación y manejo clínico de discinesia tardía: actualización

Melissa Palmer, PharmD, Austin R. Campbell, PharmD, Amber Finegan, PharmD, y Leigh Anne Nelson, PharmD

Los movimientos más comunes asociados con la discinesia tardía (DT) se observan en las regiones bucales e incluyen fruncir los labios, masticar, hacer muecas y movimientos con la lengua hacia los laterales. También es común observar movimientos coreiformes de las extremidades, tales como "tocar el piano" con los dedos.

Si bien hay otros medicamentos que pueden asociarse con la DT, esto se ve con más frecuencia en pacientes tratados con antipsicóticos típicos o atípicos, en especial en dosis más altas. La DT puede ser causada por otros fármacos que son antagonistas de receptores dopaminérgicos D2, tales como metoclopramida, empleada en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. La **Tabla 1** presenta una lista de medicamentos que se informa tienen DT asociada y medicamentos que pueden empeorarla.

Patofisiología

Si bien la DT fue identificada hace más de 50 años, sigue sin conocerse plenamente su patofisiología, que es probable que sea multifactorial y compleja. La teoría más importante implica la regulación postsináptica al alza de receptores dopaminérgicos D2 con súper sensibilidad asociada de los receptores de dopamina, debido a la exposición crónica a antagonistas de receptores dopaminérgicos D2. Esta teoría está respaldada por:

- El empeoramiento de síntomas de la DT cuando se suspende el medicamento desencadenante que antagoniza receptores dopaminérgicos.
- La mejora temporaria de síntomas observada al aumentar la dosis del medicamento desencadenante.

Esta teoría puede objetarse por el hecho de que la DT puede ser irreversible en algunos casos cuando se suspende el medicamento desencadenante, aunque cabría esperar la regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos. Se ha teorizado que la desregulación de neurotransmisores y anormalidades en las neuronas productoras de ácido gamma-aminobutírico (GABA) del estriado responsables de la plasticidad sináptica, que generan hipofunción de las neuronas GABAérgicas y degeneración de interneuronas colinérgicas del estriado, son causas de la DT. También se ha implicado la desregulación de neurotransmisores de glutamato y opioides. Otra teoría popular es la "hipótesis neurodegenerativa" que sugiere que medicamentos que antagonizan el receptor dopaminérgico D2 aumentan la peroxidación de lípidos y la formación de radicales libres, lo cual causa degeneración neuronal, daño y cambios

estructurales en el cerebro. Existe evidencia en conflicto para todas estas teorías, y se sigue teniendo una comprensión deficiente de la patofisiología de la DT. El riesgo de DT es mucho más bajo con antipsicóticos atípicos; el riesgo más bajo lo tienen los pacientes que nunca fueron tratados con antipsicóticos típicos. La **Tabla 2** presenta una lista de factores de riesgo bien establecidos de DT.

Diagnóstico

Cuando un paciente presenta movimientos involuntarios y repetitivos, deben considerarse diagnósticos diferenciales como tics, parkinsonismo inducido por fármacos, síndromes tardíos y otras causas neurológicas. La **Tabla 3** describe el criterio de diagnóstico de DT basado en DSM-5 y los Criterios de Investigación de Schooler-Kane.[1] Si bien la DT es irreversible en muchos casos, la forma y agudeza de los movimientos puede fluctuar con el tiempo.

Estrategias de prevención

Se han sugerido varias medidas preventivas para reducir el riesgo de DT. Se impone la educación del paciente y/o cuidador en cuestiones de prevención del riesgo antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos. Para minimizar el riesgo, se recomienda cumplir con la información de prescripción de antipsicóticos en términos de indicaciones y dosis apropiadas; evitar el uso fuera de indicación si fuera posible. Si se observaran discinesias, se debe considerar un antipsicótico atípico con menor riesgo de DT. De manera alternativa, es posible considerar una reducción en la dosis del antipsicótico.

En general, se debe usar la dosis más baja efectiva durante el tiempo más breve posible, en especial en personas ancianas. Se debe tener en cuenta el uso permanente con otros medicamentos antagonistas de receptores dopaminérgicos D2 (ej., metoclopramida, proclorperazina). Se debe evitar el uso de estos fármacos en combinación con antipsicóticos. Se debe evaluar en forma periódica a todos los pacientes que tomen medicamentos de manera crónica que sean antagonistas de receptores dopaminérgicos D2 para observar si presentan movimientos anormales según la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS).[2] La **Tabla 4** resume las estrategias de prevención de la DT.

Herramientas de control/evaluación

La Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA) recomienda que todos los pacientes tratados con un antipsicótico sean controlados de manera periódica para detectar movimientos anormales.[3] Evaluar pacientes tratados con un antipsicótico típico cada 6 meses; evaluar pacientes tratados con antipsicóticos atípicos cada 12 meses. Considerar un control más frecuente en el caso de pacientes con DT o aquellos que tengan factores de riesgo de DT (ej., cada 3 meses).

La escala AIMS fue creada por el Instituto Nacional de Salud Mental. Es ampliamente utilizada en la práctica clínica porque puede ser aplicada por cualquier profesional de la salud calificado; los procedimientos de examen y calificación están explicados en detalle y realizarla lleva alrededor de 10 minutos.

La evaluación de 12 elementos comprende 10 elementos calificados en una escala de 5 puntos, de 0 a 4, que aumentan en gravedad (ninguna, mínima, leve, moderada, grave). Se examinan diversas áreas del cuerpo, incluida una evaluación global de la gravedad y la conciencia que tiene el paciente de algún movimiento anormal. Los dos últimos elementos contemplan cualquier problema posible que un paciente tenga al momento con sus dientes y/o dentadura, que podría afectar los resultados de la evaluación.

El reconocimiento precoz de movimientos anormales es imperativo para el manejo de síntomas de DT. La utilidad clínica de una escala de trastornos del movimiento como AIMS puede conducir a la identificación oportuna y, por ende, a mejores resultados.

Estrategias de tratamiento

Tradicionalmente, estos son los primeros pasos en el manejo de DT con diagnóstico reciente:

1. Reducir de manera gradual la dosis del agente desencadenante para reducir el riesgo de discinesias por abstinencia de antipsicóticos.
2. Lograr que el paciente haga la transición de un antipsicótico típico a uno atípico (que no sea clozapina), cuando corresponda.
3. Suspender los medicamentos anticolinérgicos.

En casos en los cuales un antipsicótico atípico es el agente causante, se debe considerar hacer la transición a un antipsicótico atípico diferente con menor riesgo de DT, tal como clozapina, olanzapina o quetiapina. Además de

estos abordajes estándar, existe una gran cantidad de opciones adicionales de tratamiento con diversos mecanismos propuestos y variados niveles de evidencia. La **Tabla 5** presenta las opciones de tratamiento que se considera tienen al menos un nivel moderado de evidencia a favor del uso; la **Tabla 6** compara los tratamientos para DT aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA).

Ginkgo biloba

Los beneficios del ginkgo biloba en el tratamiento de la DT se atribuyen a sus efectos antioxidantes y de posible barrido de radicales libres. En un intento de comparar el extracto de ginkgo biloba con placebo, Zheng y colegas[4] realizaron un metaanálisis de tres pruebas controladas aleatorizadas de 12 semanas en 299 pacientes chinos con esquizofrenia. Los pacientes que tomaron ginkgo biloba registraron una reducción de 2,3 puntos en el puntaje total de AIMS; los índices de suspensión fueron similares a aquellos de placebo. Si bien pareciera tener cierta eficacia y ser bien tolerado, se requieren más estudios en poblaciones no chinas antes de poder extrapolar los resultados a la población general.

Amantadina

Amantadina es un fármaco contra la enfermedad de Parkinson que es un antagonista no competitivo de receptores *N*-metil-d-aspartato (NMDA) y un agonista de dopamina aprobado por la FDA para el tratamiento de síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos. Si bien se ha establecido su uso en el manejo de discinesias relacionadas con la enfermedad de Parkinson, la evidencia a favor de su uso en DT es mucho más limitada.[5] En una prueba controlada aleatorizada doble ciego, se trató a 22 pacientes con hasta 400 mg de amantadina o placebo durante 2 semanas.[6] El grupo de amantadina registró una reducción de 3 puntos (22%) en el puntaje total de AIMS. Estos resultados duplican los hallazgos de un estudio anterior realizado por Angus y colegas,[7] cuyos hallazgos mostraron una reducción media de 15% en puntajes de AIMS. A pesar de estos resultados, el uso de amantadina sigue generando cierta polémica debido a la escasez general de evidencia específica para DT y el potencial de empeorar una psicosis.

Clonazepam

Al igual que todas las benzodiazepinas, clonazepam potencia los efectos inhibitorios de GABA, lo cual puede resultar valioso en algunos pacientes con DT. Varios estudios pequeños mostraron el beneficio a corto plazo de clonazepam al reducir movimientos discinéticos asociados con DT.[8] Sin embargo, debido a las limitaciones de estas pruebas, el desarrollo de tolerancia en algunos sujetos de estudio, y también a inquietudes generales respecto de efectos adversos, abuso y dependencia, clonazepam no es el tratamiento de primera línea para DT.

Tetrabenazina

Tetrabenazina, el primer inhibidor del transportador de monoamina 2 (VMAT2) vesicular, está aprobado por la FDA para el tratamiento de corea en la enfermedad de Huntington. Los beneficios del fármaco en DT son atribuidos a su reducción de monoaminas sinápticas, en especial dopamina, lo que reduce la estimulación e hiperactividad neuronal. Un análisis más reciente de la evidencia a favor de tetrabenazina en DT generó una serie de cuatro estudios abiertos, dos pruebas pequeñas controladas y aleatorizadas y dos análisis retrospectivos.8 Los resultados de estos estudios demostraron una mejora consistente en los síntomas de DT en 41% a 100% de los participantes; la mayoría de los estudios mostró una mejora moderada o superior. Si bien estos resultados son alentadores, tetrabenazina tiene varias limitaciones asociadas con su uso. La vida media breve de la medicación requiere de una dosificación de 2 a 3 veces por día, mientras que efectos adversos tales como somnolencia, parkinsonismo y acatisia limitan el ajuste de la dosis y su tolerabilidad. La medicación también lleva un recuadro de advertencia de riesgo de depresión y suicidio.

Deutetrabenazina

Aunque es similar a su compuesto de origen, deutetrabenazina incorpora deuterio al sitio primario de metabolismo del fármaco. Este cambio estructural menor genera una mayor vida media y menor Cmax, lo que se traduce en dosificación menos frecuente y mayor tolerabilidad. Al igual que tetrabenazina, deutetrabenazina está indicada para el tratamiento de corea asociada a enfermedad de Huntington; sin embargo, en agosto de 2017 se convirtió en el segundo fármaco en recibir aprobación de la FDA para el tratamiento de DT. La evidencia detrás de esta aprobación proviene sobre todo de dos estudios controlados por placebo, doble ciego, aleatorizados, de 12 semanas y a mayor escala. El primer estudio evaluó la tolerabilidad, seguridad y eficacia de deutetrabenazina en 117 pacientes con DT.[9] Se comenzó a administrar 6 mg dos veces al día a los pacientes y se ajustó la dosis conforme a la respuesta clínica. Al final del período de estudio, el grupo de deutetrabenazina registró un cambio de -3,0 puntos en AIMS en la media del mínimo cuadrado respecto del valor de referencia. Además, los pacientes a quienes se administró deutetrabenazina tuvieron menos eventos adversos psiquiátricos y menores índices de suspensión en comparación con placebo.

El segundo estudio incluyó a 298 pacientes a quienes se administró de manera aleatoria placebo o 12 mg, 24 mg o 36 mg de deutetrabenazina a diario en dosis divididas.[10] Los pacientes que recibieron las dosis de 24 mg y 36 mg registraron reducciones significativamente más elevadas en los puntajes de AIMS;

TABLA 1 Medicamentos asociados con discinesia tardía o que pueden empeorarla[14]

Medicamentos asociados con DT

- Antipsizcóticos: típicos y atípicos
- Antieméticos: metoclopramida, proclorperazina
- Antidepresivos: SSRI, SNRI, MAOI, trazodona
- Anticonvulsivantes, estabilizadores del estado de ánimo: lamotrigina, carbamazepina, fenitoina, litio
- Antihistamínicos: hidroxicina
- Antipalúdicos: cloroquina, amodiaquina
- Estimulantes: cafeína

Medicamentos que pueden empeorar la DT

- Anticolinérgicos: benztropine, trihexifenidilo, difenhidramina
- Antiparkinsonianos: levodopa
- Estimulantes: cafeína en alta dosis

SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNRI, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; MAOI, inhibidor de la monoamino oxidasa.

TABLA 2 Factores de riesgo de discinesia tardía[15-18]

- Edad avanzada
- Consumo de alcohol o sustancias (en especial estimulantes)
- Sexo femenino
- Síntomas extrapiramidales de inicio precoz
- Raza no blanca
- Exposición previa a un antipsicótico típico
- Presencia de un trastorno afectivo
- Dosis más alta y/o uso más prolongado de medicamentos antipsicóticos
- Trastornos neurocognitivos, incluida lesión cerebral traumática
- Uso de litio o un agente antiparkinsoniano
- Diabetes
- VIH

Síntomas extrapiramidales (distonía, pseudoparkinsonismo, acatisia).

TABLA 3 Criterios de Schooler-Kane y DSM-5 para el diagnóstico de discinesia tardía

Schooler-Kane
• Movimientos involuntarios anormales de gravedad moderada en una o más regiones corporales o bien gravedad leve en dos o más regiones corporales • Movimientos evaluados con una herramienta estandarizada como AIMS o ESRS • Antecedentes de exposición acumulativa a neurolépticos de al menos 3 meses • Ausencia de otros trastornos que podrían producir movimientos involuntarios anormales
DSM-5
• Movimientos involuntarios atetósicos o coreiformes (que duran al menos unas semanas), en general de la lengua, la parte inferior del rostro y la mandíbula, y extremidades (a veces involucran los músculos faríngeos, diafragmáticos o del tronco) • Se desarrollan en asociación con el uso de medicamentos neurolépticos durante al menos unos meses • Los síntomas pueden desarrollarse después de un período más breve de uso de medicación en personas de mayor edad • Debe descartarse discinesia surgida de la abstinencia de un neuroléptico (discinesia que se produce luego de la suspensión o ajuste de dosis de un neuroléptico que está limitada en el tiempo y dura menos de 4-8 semanas); se considera que la discinesia que persiste después de esta ventana de tiempo es discinesia tardía

AIMS, Escala de Movimientos Involuntarios Anormales; ESRS, Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales.

un tercio de estos pacientes tuvo una reducción de 50% o más de los síntomas. Además, los índices de suspensión y efectos adversos psiquiátricos fueron bajos.

Valbenazina

En abril de 2017, valbenazina se convirtió en el primer tratamiento para DT aprobado por la FDA. Valbenazina, otro inhibidor de VMAT2, y sus dos metabolitos activos son ligantes reversibles altamente selectivos. La seguridad y eficacia de valbenazina se determinó en cuatro estudios controlados por placebo, doble ciego y aleatorizados y un estudio de extensión abierto a largo plazo.[11] Si bien los estudios de búsqueda de dosis más pequeña no se separaron de placebo, dos pruebas más grandes a 6 semanas demostraron mejoras significativas en los puntajes totales en AIMS.

El primer estudio asignó de manera aleatoria a 89 pacientes con DT moderada a grave a placebo o 25 mg de valbenazina por día, que podían aumentarse en 25 mg por día cada 2 semanas hasta llegar a 75 mg por día.[12] El cambio en la media del mínimo cuadrado en los puntajes en AIMS respecto del valor de referencia fue de -2,6 para valbenazina y -0,2 para placebo, y alrededor de la mitad de los pacientes experimentó una reducción de 50% o más en los puntajes totales en AIMS. Cabe mencionar que 76% de los pacientes llegaron a 75 mg por día; no se registraron suspensiones debido a eventos adversos.

El segundo estudio fue un estudio de dosis fija, doble ciego y aleatorizado que comparó placebo con 40 mg o bien 80 mg de valbenazina en 234 pacientes.[13] Al final de las 6 semanas, ambos grupos de tratamiento con valbenazina tuvieron reducciones significativas en los puntajes en AIMS. Los cambios en la media del mínimo cuadrado respecto del valor de referencia fueron de -3,2 para valbenazina 80 mg, -1,9 para valbenazina 40 mg y -0,1 para placebo. Se observó una reducción superior a 50% en los puntajes en AIMS en 40% y 23,8% de los pacientes a quienes se administró valbenazina 80 mg y 40 mg, respectivamente, pero solo en 8,7% en aquellos con placebo. En un estudio de extensión abierto a 52 semanas, se observaron mejoras permanentes durante 48 semanas, que empeoraron y volvieron a los valores de referencia cuando se suspendió la administración de valbenazina.[13]

Conclusión

La DT continúa siendo un problema de importancia clínica asociado con antipsicóticos y otros medicamentos que antagonizan el receptor dopaminérgico D2. Es de suma importancia realizar exámenes periódicos con una herramienta estandarizada como AIMS para detectar la DT en forma precoz. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de la DT era difícil porque no existían tratamientos aprobados por la FDA. Dos fármacos más recientes con un mecanismo de acción nuevo, deutetrabenazina y valbenazina, fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de la DT. Deben realizarse más estudios de investigación para avanzar en el conocimiento de la patogénesis de la DT, que aún no se conoce bien, y desarrollar otras opciones de tratamiento.

Dra. Palmer *es Especialista Certificada en Farmacoterapia y Farmacéutica Psiquiátrica; también es Profesora Clínica Adjunta de Práctica y Administración de Farmacia, University of Missouri-Kansas City School of Pharmacy, Kansas City, MO.*
Dr. Campbell *es Farmacéutico Psiquiátrico Certificado y Especialista en Farmacia Clínica en Psiquiatría, University of Missouri Health Care, Columbia, MO.*
Dra. Finegan *es Residente de la Práctica de Farmacia Psiquiátrica PGY2, Center for Behavioral Medicine, Kansas City, MO.*
Dra. Nelson *es Farmacéutica Psiquiátrica Certificada y Profesora de Práctica y Administración de Farmacia, University of Missouri-Kansas City School of Pharmacy, Kansas City, MO.*

Referencias

1. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39: 486-487.
2. Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handbk Clin Neurol*. 2011;100: 601-616.
3. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(Suppl 2): 1-56.
4. Zheng W, Xiang Y-Q, Ng CH, et al. Extract of ginkgo biloba for tardive dyskinesia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2016; 49:107-111.
5. Crosby NJ, Deana KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD003467.
6. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33:271-275.
7. Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17:88-91.

TABLA 4 Estrategias de prevención y reducción de daños en discinesia tardía[2,16,17]

• Evitar el uso de antipsicóticos fuera de indicación	• Usar la dosis efectiva más baja durante el período más breve posible
• Realizar una evaluación periódica como AIMS	• Reducir dosis del medicamento desencadenante
• Educar al paciente y/o sus cuidadores	• Cambiar a un SGA

AIMS, Escala de Movimientos Involuntarios Anormales; SGA, antipsicótico de segunda generación.

TABLA 5 Criterios para el diagnóstico de episodios pseudoepilépticos psicógenos: características históricas consistentes con PEP

Agente	Mec. Acc.	Evidencia en DT	N	Recomendaciones
Valbenazina	Inhibidor de VMAT2	Múltiples PCA más grandes (nivel 1)	323	Grado A (aprobado por la FDA)
Deutetrabenazina	Inhibidor de VMAT2	Múltiples PCA más grandes (nivel 1)	415	Grado A (aprobado por la FDA)
Tetrabenazina	Inhibidor de VMAT2	PCA pequeñas, estudios abiertos, análisis retrospectivo (nivel 3)	250	Grado C
Ginkgo biloba	Antioxidante	Múltiples PCA pequeñas y metaanálisis (nivel 1)	299	Grado B (población homogénea)
Amantadina	Antagonista de NMDA/ agonista de dopamina	PCA pequeñas (nivel 2 y 3)	38	Grado C
Clonazepam	Potenciación de GABA	PCA pequeñas (nivel 1 y 2)	40	Grado B (prueba a corto plazo)

VMAT2, transportador de monoaminas 2 vesicular; Mec. Acc., mecanismo de acción; PCA, pruebas controladas aleatorizadas; GABA, ácido gamma-aminobutírico. Niveles de evidencia y grados basados en aquellos informados por la Academia Estadounidense de Neurología8 cuando están disponibles.

TABLA 6 Comparación de tratamientos para discinesia tardía aprobados por la FDA

	Deutetrabenazina	Valbenazina
Dosis inicial y ajuste	6 mg dos veces al día y ajustar semanalmente en 6 mg por día	40 mg una vez al día durante 1 semana, luego aumentar a 80 mg
Dosis máxima recomendada	24 mg dos veces al día	80 mg una vez al día
Recomendación de administración con la dieta	Tomar con las comidas	Puede tomarse con o sin comida
Vida media (horas)	9-10	15-22
Metabolismo primario	CYP2D6	CYP3A4
Insuficiencia hepática	Contraindicado	Escala Child-Pugh clase B o C: 40 mg por día
Insuficiencia renal	No se ha estudiado	No recomendado para CrCl < 30 mL/min
Otras consideraciones	Advertencia de depresión y suicidio	Sin recuadro de advertencia

CrCl, depuración de creatinina.

8. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81:463-469.
9. Kaur N, Kumar P, Jamwal S, et al. Tetrabenazine: spotlight on drug review. *Ann Neurosci*. 2016; 23: 176-185.
10. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia (ARM-TD). *Neurology*. 2017;88: 2003-2010.
11. Anderson KE, Stamler D, Davis MD, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patient with tardive dyskinesia (AIM-TD). *Lancet Psychiatry*. 2017;4:595-604.
12. Citrome L. Valbenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication. *Int J Clin Pract*. July 2017; Epub.
13. Solmi M, Pigato G, Kane JM, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1215-1238.
14. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017;174: 476-484.
15. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J*. 2017;17:162-174.
16. Correll CU, Kane JM, Citrome LL. Epidemiology, prevention, and assessment of tardive dyskinesia and advances in treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:1136-1147.
17. Carbon M, Hsie CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78:e264-e278.
18. Jankelowitz SK. Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsych Dis Treat*. 2013;9:1371-1380.
19. Macaluso M, Flynn A, Preskorn SH. Tardive dyskinesia: a historical perspective. *J Psych Pract*. 2017;23:121-129.

Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus y ansiedad comórbida

Dra. Sidra Qadir, Dr. Muhammad Hasnain Abbas y Dr. Awais Aftab

Según estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes, existen 451 millones de personas con diabetes *mellitus* en el mundo, y se proyecta que la prevalencia aumente a 693 millones para 2045. A nivel mundial, en 2017 se atribuyeron 5 millones de muertes a la diabetes y, en ese mismo año, el gasto global en atención sanitaria por diabetes fue de USD 850.000 millones.[1] Se estima que la prevalencia de diabetes *mellitus* en los Estados Unidos es de entre el 7 % y el 9 %. La diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) es el subtipo más común de este trastorno y corresponde a entre el 90 % y 95 % de los casos. Los demás corresponden mayormente a diabetes *mellitus* de tipo 1 (DMT1).[2,3]

Los trastornos de ansiedad son también muy prevalentes en la población general, en particular en pacientes con enfermedades físicas como la diabetes. El amplio término *trastornos de ansiedad* comprende una variedad de condiciones psiquiátricas que se caracterizan por patrones excesivos, incapacitantes y disfuncionales de síntomas de ansiedad. El trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de ansiedad social, la fobia específica y el trastorno de pánico son todos trastornos de ansiedad comunes con distintos índices de prevalencia. El trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) solían clasificarse como trastornos de ansiedad, pero hoy en día el DSM-5 los clasifica dentro de los «trastornos relacionados con traumas y factores de estrés» y «trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados», respectivamente.

Además de los trastornos de ansiedad específicos, también son comunes en la población los síntomas de ansiedad que no reúnen los criterios de un desorden específico y los síntomas de ansiedad subclínica que, a pesar de todo, pueden ser preocupantes y perjudiciales. En un estudio realizado en 15 clínicas de atención primaria en los Estados Unidos, el 19,5 % de los 965 pacientes tuvo al menos un trastorno de ansiedad, el 7,6 % sufrió TAG, el 6,8 % padeció de trastorno de pánico, el 6,2 % presentó trastorno de ansiedad social y el 8,6 % tuvo TEPT. Casi la mitad de los pacientes con trastorno de ansiedad (41 %) no estaba recibiendo ningún tratamiento activo.[4]

Asociación entre ansiedad y diabetes

Se sabe que la comorbilidad de trastorno de ansiedad y diabetes *mellitus* ocurre con gran frecuencia y esto no puede ser producto de la casualidad. En un metanálisis de 12 estudios que incluyó datos de casi 13.000 individuos con diabetes, esta enfermedad apareció asociada a una probabilidad mayor de padecer trastorno de ansiedad (OR = 1,20), así como síntomas de ansiedad (OR = 1,48).[5]

Un análisis de los datos del Behavioral Risk Factor Surveillance System de 2006 (N = 201.575; 20.142 con diabetes) reveló que después de ajustar el nivel educativo, el estado civil, la situación laboral, el hecho de ser fumadores, el tiempo dedicado a la actividad física y el índice de masa corporal, los individuos con diabetes tenían un 20 % más de

prevalencia de diagnóstico de ansiedad a lo largo de sus vidas que los individuos que no tenían diabetes (riesgo de prevalencia = 1,20; IC 95 % 1,12-1,30). Los adultos jóvenes (entre 18 y 29 años) y los hispánicos clasificaban entre los de riesgo más alto comparados con grupos de otra edad y otra etnia, respectivamente.[6]

En un repaso sistemático de 18 estudios, la prevalencia de TAG en individuos con diabetes fue del 14 %. También se informó que la prevalencia de trastornos de ansiedad sin especificar (presentación subclínica) y de síntomas de ansiedad elevada era del 27 % y el 40 %, respectivamente. Los síntomas de ansiedad fueron más altos en mujeres con diabetes que en hombres y no hubo diferencias entre pacientes con DMT1 y con DMT2.[7]

Efectos de la ansiedad en la evolución de la diabetes

Los síntomas de ansiedad, incluso aquellos de severidad subclínica, se asocian con una variedad de eventos desfavorables como incremento del riesgo de complicaciones en la diabetes, aumento del dolor, conductas de cuidado personal poco sanas, mayor discapacidad, mayor depresión, aumento del índice de masa corporal (IMC), disminución de la calidad de vida, mal desempeño y mayor uso de los recursos de atención sanitaria.

Numerosos estudios han informado una relación entre la ansiedad y el control glucémico en pacientes con diabetes. Por ejemplo, en 2011, un estudio encontró una significativa correlación entre la gravedad de los síntomas de ansiedad (medida según la Hospital Anxiety and Depression Scale) y el IMC (coeficiente de correlación r = 0,34), el nivel de HbA_{1c} (r = 0,41), el nivel posprandial de glucosa en sangre (r = 0,51) y el ejercicio físico diario realizado (r = -0,25).[8] Un metanálisis reportó que la ansiedad se asociaba de manera significativa con la hiperglucemia en estudios en los que el diagnóstico de la ansiedad se determinaba a partir de la anamnesis (aunque solo era de una importancia mínima cuando se incluían todos los estudios).[9]

La comorbilidad con ansiedad también puede tener relación con marcadores inflamatorios en sujetos diabéticos. Un nivel mayor de ansiedad fóbica en mujeres diabéticas se ha asociado con niveles más altos de leptina y receptores de TNF-α II solubles, y la desregulación emocional se ha asociado de manera significativa con mayores niveles de proteína C reactiva en mujeres afroamericanas con DMT2.[10 11]

También se asocian las creencias metacognitivas (como «me preocupo por lo que me depara el futuro» o «la preocupación es incontrolable») con ansiedad y con depresión, tanto en pacientes con DMT1 como con DMT2. En un estudio de casi 2000 personas con DMT2, los pacientes con mayor sintomatología de ansiedad o depresión eran menos propensos a reportar adherencia a las recomendaciones acerca del cuidado personal y, por lo general, declaraban que tenían malos hábitos de alimentación, actividad física reducida y mayores chances de ser fumadores.[12]

La ansiedad también se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad en los casos de diabetes. En un estudio longitudinal de 18 años realizado en Noruega sobre DMT2, el riesgo de mortalidad en individuos con diabetes incrementaba en presencia de depresión, ansiedad o ambas. Este aumento del riesgo de mortalidad era más bajo para los individuos con síntomas de ansiedad, más alto para aquellos con comorbilidad de depresión y ansiedad y más alto aún para quienes presentaban depresión.[13]

Al mismo tiempo, los síntomas de ansiedad pueden predisponer a algunas personas con diabetes a ser más receptivas en la adquisición de un manejo autónomo. En un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) de entrenamiento para el manejo autónomo basado en un grupo y dirigido a pacientes con enfermedades mentales graves y DMT2, aquellos con comorbilidad con ansiedad mostraron una mejoría mayor en HbA_{1c} a partir de la intervención.[14] Una posible explicación puede ser que los síntomas, en particular en el rango entre leve y moderado, pueden hacer que las personas con diabetes sean más receptivas al entrenamiento para la adquisición de pautas para el manejo autónomo, ya que se refuerza la conciencia y la preocupación en torno a los potenciales riesgos de un monitoreo inadecuado del control glucémico en sangre.

> Si bien existe preocupación con respecto al aumento de peso como un potencial efecto adverso de los antidepresivos... las investigaciones muestran claramente que los antidepresivos tienen un efecto favorable sobre el control glucémico.

Mecanismos subyacentes en la comorbilidad de ansiedad y diabetes

Se han propuesto tres explicaciones posibles para dar cuenta del vínculo entre diabetes y ansiedad. Las dos primeras postulan una relación causal directa entre ambas, mientras que la tercera presenta esta asociación como un resultado de la relación entre otros factores en común.

Estas tres hipótesis no son mutuamente excluyentes y bien pueden todas ser ciertas (cuadro).

1. La ansiedad como factor de riesgo para el desarrollo de diabetes

Esta hipótesis atañe a los efectos fisiológicos de la ansiedad crónica sobre el eje hipotálamo-hipófisario (EHH) que lleva a un aumento en los niveles de las hormonas diabetógenas, como glucagón, adrenalina, noradrenalina, cortisol y hormona de crecimiento. Se ha observado que un episodio de estrés puede desencadenar el desarrollo y la progresión de diabetes en individuos vulnerables. En un estudio longitudinal realizado en Suecia, los individuos que reportaron mayor sintomatología de depresión y ansiedad iniciales habían aumentado el riesgo de DMT2 a lo largo de los 10 años de seguimiento.[15]

2 . La diabetes como factor de riesgo para el desarrollo de la ansiedad

Esta hipótesis ve la ansiedad como una respuesta al estrés del diagnóstico y del tratamiento de la diabetes. La propia noticia del diagnóstico, así como el estrés del manejo cotidiano de la enfermedad puede ser una fuente de angustia significativa. Muchas personas con diabetes experimentan miedo de perder el control de su salud y tener dificultades para cumplir con las modificaciones recomendadas para su estilo de vida, adherir a un monitoreo regular de glucemia e incorporar cambios dietarios. Asimismo, el desarrollo de complicaciones asociadas con la diabetes, como neuropatía y enfermedad cardiovascular, puede inducir ansiedad.

CUADRO Mecanismos hipotéticos subyacentes a la comorbilidad de ansiedad y diabetes

- Diabetes *mellitus*
- Trastornos de ansiedad
- Supuestos factores de riesgo comunes
- Predisposición genética común
- Obesidad
- Dieta poco saludable
- Estilo de vida sedentario
- Inflamación
- Depresión
- Dolor

- Discapacidad
- Los individuos con diabetes pueden presentar predisposición a la ansiedad a causa del estrés que genera el diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones.
- Los individuos con ansiedad crónica pueden presentar predisposición a la diabetes debido al incremento de hormonas diabetógenas.

3. La ansiedad y la diabetes están directamente relacionadas por factores comunes
Factores como el dolor, la discapacidad, la depresión, la obesidad y los marcadores inflamatorios están asociados independientemente con la diabetes, así como con la ansiedad, y la presencia de uno o más de estos factores puede dar lugar a algunos casos de comorbilidad entre las dos condiciones.

Los síntomas físicos de la ansiedad, en particular durante un ataque de pánico, como aumento de la frecuencia cardíaca, sudor, temblor, náuseas o dolor abdominal, mareos, entumecimiento u hormigueo, pueden ser similares a los síntomas experimentados durante un estado de hipoglucemia. Los pacientes con diabetes pueden desarrollar fobia a las agujas o mostrar un temor excesivo a los episodios de hipoglucemia, y estas reacciones de ansiedad pueden tener como consecuencia que el paciente no se realice suficientes controles de glucosa, no cumpla con la administración de insulina o deliberadamente se mantenga en estado de hiperglucemia para mitigar el temor a la hipoglucemia. Estos síntomas de ansiedad y fobia pueden ser particularmente prominentes en niños con DMT1.

Identificación sistemática del trastorno de ansiedad en pacientes con diabetes

La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda que se examinen y evalúen todos los pacientes para detectar síntomas de angustia y ansiedad por diabetes (además de depresión, trastornos alimentarios y capacidad cognitiva) utilizando herramientas estandarizadas y validadas en la primera visita, en intervalos periódicos y cuando se produzca algún cambio en la enfermedad, el tratamiento o las circunstancias de la vida personal. También recomienda incluir a cuidadores y miembros de la familia en esta evaluación (con consentimiento explícito del paciente) y derivarlos a un especialista en salud mental, si así se requiere.[16] Los pacientes diabéticos con historia de trastornos psiquiátricos presentan un riesgo mayor de tener síntomas de depresión y ansiedad, y estos pacientes de alto riesgo deberían ser controlados con mayor atención para detectar esta tendencia.

La escala de 7 puntos para la autoevaluación de ansiedad, GAD-7, es una herramienta válida y eficiente para dar cuenta de la ansiedad. Se ha observado que tiene una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 82 % en el diagnóstico de TAG.[17] La escala puede utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento y es un buen indicador de la gravedad de los síntomas. El GAD-2, que consiste en los dos primeros puntos del GAD-7, también se utiliza como un instrumento de control. Emplea un valor de corte de 3 y tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 81 %.[18]

El GAD-7 también funciona bastante bien como herramienta de evaluación para otros trastornos de ansiedad distintos del TAG. Es común que en los centros de salud ambulatorios de atención primaria se evalúe a todos los pacientes con GAD-2 y se recurra al GAD-7 para aquellos que dieron positivo en la primera evaluación. El GAD-2 y el GAD-7 son instrumentos de evaluación adecuados para pacientes con diabetes. Es importante observar que el GAD-7 es un instrumento de evaluación y todo diagnóstico de trastorno de ansiedad requiere una entrevista con el paciente.

TABLA 1 Consejos clínicos para la detección y la evaluación de los síntomas de ansiedad en pacientes con diabetes

- Se debe considerar y descartar la posibilidad de episodios hipoglucémicos como causa de síntomas de ansiedad o de pánico.
- Dado que los individuos con diabetes presentan un riesgo mayor de padecimiento de enfermedad cardíaca isquémica, se debe tener un alto índice de sospecha ante síntomas de ansiedad en estos pacientes y obtener un ECG precozmente, en particular si existe dolor de pecho o palpitaciones.
- Se debe determinar si la ansiedad es de naturaleza fóbica o situacional (por ejemplo, si se limita a las inyecciones de insulina o si se trata de un temor a la hipoglucemia).
- Dado que el riesgo de demencia en las personas mayores con diabetes es elevado, en aquellas con ansiedad se debe monitorear la presencia de déficits cognitivos porque la ansiedad puede ser un síntoma de trastorno cognitivo.
- Es importante determinar si el paciente reúne los criterios de más de un trastorno de ansiedad.
- Se debe evaluar la presencia de comorbilidad con trastorno del estado de ánimo, así como con trastornos por consumo de sustancias.

Evaluación y diagnóstico de ansiedad en pacientes con diabetes

Los pacientes con ansiedad de presentación clínica inusual como aparición tardía, pérdida de peso y deterioro cognitivo, deberían ser evaluados para determinar las causas médicas subyacentes y realizar hemograma y perfil metabólico completos, prueba de hormona estimulante de tiroides, análisis de orina, examen de drogas en orina y electrocardiograma. Véase la Tabla 1. para más consejos clínicos de examen y evaluación de síntomas de ansiedad en pacientes diabéticos.

Consideraciones del tratamiento

Los tratamientos farmacológicos de los trastornos de ansiedad comprenden inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), otros antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos atípicos (como quetiapina), β-bloqueante, análogos GABA (gabapentina y pregabalina) y fármacos anticolinérgicos. Distintos hallazgos señalan que los antidepresivos pueden asociarse con un aumento del riesgo de diabetes, aunque evidencia más reciente indica que el riesgo, si existe, es bajo. Este índice es más elevado con dosis más altas, mayor duración y polimedicación.

Si bien existe preocupación con respecto al aumento de peso como un potencial efecto adverso de los antidepresivos, lo que podría empeorar la condición metabólica, las investigaciones muestran claramente que los antidepresivos tienen un efecto favorable sobre el control glucémico.[19] Los datos para el tratamiento de la ansiedad en la diabetes son limitados, pero los antidepresivos pueden tener un perfil favorable similar en el control glucémico. Además, los antidepresivos usados en personas con diabetes pueden llevar a un aumento en la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia y a ausencia de síntomas de hipoglucemia. Es lógico tener precaución, pero de manera general la evidencia es alentadora en este aspecto.

En un ensayo comparativo doble ciego controlado con placebo, se informó que el tratamiento con alprazolam durante 8 semanas mejoraba los niveles de HbA_{1c} en pacientes con historia de control de diabetes deficiente. Si bien también se habían reducido los síntomas de ansiedad, la mejora del control glucémico no estaba directamente relacionada con los cambios concomitantes en la ansiedad, lo que sugiere la presencia de relaciones complejas entre los mecanismos subyacentes.[20] Se debe observar que el uso prolongado de benzodiazepinas está asociado con múltiples riesgos, como adicción, daño cognitivo y caídas. Los pacientes con diabetes pueden ser más vulnerables a estos efectos adversos. Las benzodiazepinas, por lo tanto, no deberían utilizarse como tratamiento de primera línea y, cuando se usan, se deberían prescribir con precaución.

Los tratamientos psicológicos incluyen varias formas de psicoterapia, entre las que la

terapia conductivo-conductual (TCC) se considera ampliamente la opción de primera línea. Un metanálisis de 12 ECA demostró que la TCC mejoraba de manera efectiva los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes, así como el control glucémico a corto y mediano plazo, y podía ofrecer otros beneficios para la angustia relacionada con diabetes y la calidad de vida.[21]

Las alteraciones del estilo de vida pueden ser beneficiosas en el manejo de la diabetes y la ansiedad al mismo tiempo. Por ejemplo, se ha asociado la dieta mediterránea con disminución del riesgo de diabetes en la población general y mejora del control glucémico.[22] Además, protege de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, la evidencia preliminar indica que una dieta mediterránea puede ser beneficiosa para la ansiedad, aunque se debe estudiar si sucede lo mismo con la depresión.[23]

Se ha demostrado que el ejercicio es efectivo para el tratamiento de la ansiedad y ofrece notables beneficios para la salud en pacientes con diabetes. [24 25] Véase la Tabla 2 para consejos clínicos para el tratamiento de la comorbilidad de ansiedad y diabetes.

Se han utilizado modelos de atención colaborativa con éxito en depresión y diabetes *mellitus*. Se espera que la aplicación de modelos de atención colaborativa en pacientes con ansiedad y diabetes tenga un éxito similar. Un modelo propuesto por Bickett y Tap[2] consiste en examinar si existe ansiedad en pacientes con diabetes usando GAD-7 y siguiendo las intervenciones como se indica según la escala de gravedad (por ejemplo, ejercicios de respiración, asesoramiento de hábitos saludables para diabéticos, conciencia plena, medicaciones psicotrópicas).

Dra. Qadir *es residente del segundo año de Psiquiatría en el Hospital Universitario de Georgetown, Washington D. C. El Dr. Abbas es residente del tercer año de Psiquiatría del Hospital Universitario Howard, Washington, D. C.*
Dr. Aftab *es becario de Psiquiatría Geriátrica en la Universidad de California San Diego, La Jolla, California. Es también miembro de la Junta Asesora de* Psychiatric Times.
Ninguno de los autores ha informado conflictos de interés respecto del tema tratado en este artículo.

TABLA 2 Consejos clínicos para el tratamiento de la diabetes con ansiedad comórbida

- Cuando sea posible, se debe iniciar con dosis antidepresivas más bajas para minimizar el desarrollo de ansiedad y el riesgo de hipoglucemia.
- Se deben evitar los fármacos psicotrópicos con alto riesgo metabólico y, de ser necesario, utilizarlos con precaución y supervisión (por ejemplo, paroxetina entre ISRS, mirtazapina, antipsicóticos atípicos como quetiapina y olanzapina)
- Duloxetina puede ser útil en presencia de neuropatía diabética y puede ayudar con el dolor neuropático, así como con la ansiedad. Del mismo modo, gabapentina y pregabalina pueden ser de ayuda tanto para la ansiedad como para el dolor neuropático.
- Se deben evitar los β-bloqueantes o utilizar con precaución. Pueden enmascarar signos de alerta de hipoglucemia y, potencialmente, reforzar los efectos hipoglucémicos de las sulfonilureas.[26]
- Dado que la diabetes afecta la función renal, se debe prestar atención a los psicotrópicos que tienen una depuración renal significativa (gabapentina, por ejemplo), y ajustar la dosis si se presenta daño renal.

Referencias

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138:271-281.
2. Bickett A, Tapp H. Anxiety and diabetes: innovative approaches to management in primary care. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016; 241:1724-1731.
3. Xu G, Liu B, Sun Y, *et al.* Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ.* 2018; 362:k1497.
4. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, *et al.* Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007; 146:317-325.
5. Smith KJ, Beland M, Clyde M, *et al.* Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2013; 74:89-99.
6. Li C, Barker L, Ford ES, *et al.* Diabetes and anxiety in US adults: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med.* 2008; 25:878-881.
7. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, *et al.* Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2002; 53:1053-1060
8. Balhara YP, Sagar R. Correlates of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15:S50-54.
9. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, *et al.* Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2002; 32:235-247.
10. Brennan AM, Fargnoli JL, Williams CJ, *et al.* Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:926-931.
11. Powers A, Michopoulos V, Conneely K, *et al.* Emotion dysregulation and inflammation in African American women with type 2 diabetes. *Neural Plast*. 2016; 2016:8926840.
12. Smith KJ, Pedneault M, Schmitz N. Investigation of anxiety and depression symptom co-morbidity in a community sample with type 2 diabetes: associations with indicators of self-care. *Can J Public Health.* 2016; 106:e496-501.
13. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, *et al.* Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care*. 2017; 40:352-358.
14. Aftab A, Bhat C, Gunzler D, *et al.* Associations among comorbid anxiety, psychiatric symptomatology, and diabetic control in a population with serious mental illness and diabetes: Findings from an interventional randomized controlled trial. *Int J Psychiatry Med*. 2018; 53:126-140.
15. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*. 2007; 62:31-38.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019; 37:11-34.
17. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A briefmeasure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166: 1092-1097.
18. Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic meta- analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016; 39:24-31.
19. Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*. 2017; 29:127-139.
20. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effects of alprazolam on glucose regulation in diabetes. Results of double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1133-1139.
21. Uchendu C, Blake H. Effectiveness of cognitive-behavioural therapy on glycaemic control and psychological outcomes in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017; 34:328-339.
22. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean diet and diabetes: prevention and treatment. *Nutrients*. 2014;6:1406-1423.
23. Trovato GM, Catalano D, Martines GF, et al. Mediterranean diet: Relationship with anxiety and depression. *Ann Neurol*. 2014;75:613.
24. Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41:15-28.
25. Jenkins DW, Jenks A. Exercise and diabetes: a narrative review. *J Foot Ankle Surg*. 2017; 56:968-974.
26. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:69-83.

Refutando los dos mitos del "desequilibrio químico" (¡una vez más!)

Y virando hacia un modelo psico-socio-cultural de la depresión mayor

Ronald W. Pies, MD

Saber un poco es asunto peligroso.
Alexander Pope[1]

Como el legendario Conde Drácula, a quien solo podía matarse atravesándole el corazón con una estaca, algunos mitos parecen inmortales.

Desde hace ya unos ocho años estoy tratando de atravesar con una estaca el corazón de dos mitos sobre la llamada «teoría del desequilibrio químico» –pero con escaso éxito, como me reveló un trabajo reciente en *New Yorker*–.[2-5]

Y, sí, realmente hay dos mitos para refutar. El primero sostiene que las enfermedades mentales (trastornos psiquiátricos), en general, son causadas por un "desequilibrio químico" en el cerebro –es la llamada "teoría del desequilibrio químico"–. El segundo mito sostiene que la "Psiquiatría", como profesión, ha avalado el primer mito deliberadamente mintiendo a sabiendas a incontables pacientes desprevenidos. Según el grupo, bloguero o sitio web anti-psiquiatría que uno transite, encontrará una cantidad de corolarios del segundo mito; por ejemplo: "Los psiquiatras mintieron a sus pacientes a fin de justificar el darles la medicación", o "Los psiquiatras han sido corrompidos por los Grandes Laboratorios y han hecho un montón de dinero promoviendo la teoría del desequilibrio químico". Las refutaciones de estas alegaciones siempre son desestimadas como "La psiquiatría defendiendo sus intereses corporativos" (como si quienes azuzan el ánimo anti-psiquiatría no tuvieran sus propios motivos e intereses).

Resulta irónico que los grupos anti-psiquiatría tengan bastante razón en desdeñar la teoría del desequilibrio químico de la enfermedad mental, pero no por las razones que alegan. (Me apresuro a agregar que desbancar la teoría del desequilibrio químico no significa negar que los factores biológicos juegan un papel importante en las enfermedades psiquiátricas graves, tales como, entre otras, la depresión mayor, el trastorno bipolar y la esquizofrenia).

El hecho es que nunca se ha llegado a una teoría del desequilibrio químico con base científica, porque una teoría genuina requiere una red integrada de hipótesis bien respaldadas e interconectadas. Y sí, es crucial la distinción, frecuentemente ignorada, entre una teoría y una hipótesis. Es la clave para entender por qué las afirmaciones de los blogueros anti-psiquiatría respecto de la teoría del desequilibrio químico casi siempre se desploman.

La teoría que nunca existió

Desde el punto de vista científico, nunca hubo una red de hipótesis validadas capaz de sostener una teoría sólida global del desequilibrio químico en la enfermedad mental. Es más, y aquí volvemos al Mito 2, la psiquiatría como profesión y especialidad médica nunca avaló una "teoría" tan falaz, cuando ello se juzga por sus organizaciones profesionales, sus publicaciones revisadas por pares, sus libros de texto estándar o sus pronunciamientos oficiales. Y, además, la sola noción de una "Psiquiatría" monolítica y acechante es absurda en sí misma, como ha argumentado mi colega George Dawson.[6]

> Cualquiera sea el mecanismo biológico, la realidad clínica es que los antidepresivos son efectivos en muchos pacientes con depresión mayor grave aguda.

Con seguridad: lo que muchos psiquiatras sí promovieron en las décadas de 1980 y 1990 fue una versión de la hipótesis de la amina biogenética (o catecolamina) en los trastornos del estado de ánimo, enfocándose principalmente en los neurotransmisores norepinefrina y serotonina. (La esquizofrenia se explicaba convencionalmente por la ahora superada "hipótesis de la dopamina"). Y, a decir verdad, la importancia de la serotonina ha sido considerablemente sobredimensionada debido a lo que el doctor Roger S. McIntyre, con picardía, ha llamado "el enamoramiento juvenil de la psiquiatría".[7]

Más aún, los IRSN adquirieron una inmerecida fama de "estrellas de rock" como antidepresivos efectivos. Lo más complicado desde el punto de vista de desinformar al público general fue que los laboratorios farmacéuticos promovieron profusamente la figura del "desequilibrio químico" en su publicidad directa a los consumidores. Nuestra profesión no realizó un esfuerzo concertado para promover una teoría causal o etiológica de la enfermedad mental en general, basada exclusivamente en los desequilibrios químicos. Tampoco los originadores de la hipótesis de las aminas biogénicas, los psiquiatras Joseph J. Schildkraut y Seymour S. Kety, promovieron esta visión en la década de 1960.[8] De hecho, en 1965, el Dr. Schildkraut manifestó:

> Claramente, no se puede hacer una extrapolación rigurosa de los estudios farmacológicos a la fisiopatología. Son limitados los estudios clínicos relevantes para la hipótesis de la catecolamina, y sus resultados no son concluyentes. Por lo tanto, no es posible confirmar o rechazar categóricamente la hipótesis de la catecolamina sobre la base de la información disponible actualmente.

La cosa más cercana que tenemos a una posición "oficial" sobre la etiología de los trastornos psiquiátricos es la siguiente declaración de la Asociación Americana de Psiquiatría, que fue aprobada por su Comité Directivo: "Los trastornos psiquiátricos se deben a una compleja interacción de factores físicos, psicológicos y sociales, y su tratamiento puede estar dirigido a cualquiera de estas áreas o a todas ellas".[9]

Los críticos de mi tesis son extraordinariamente proclives a citar una decena de declaraciones de distintas luminarias psiquiátricas, incluidos dos expresidentes de la APA que, en verdad, invocan la frase "desequilibrio químico". Al elegir cuidadosamente citas de esta naturaleza, los grupos y blogueros anti-psiquiatría creen haber demostrado que la "Psiquiatría" ha defendido una teoría falsa del desequilibrio químico. Estos críticos simplemente están equivocados. Citas sin contexto de una decena (y aun de cientos) de psiquiatras famosos no representan el consenso profesional oficial, y menos aún las opiniones de los más de 30.000 psiquiatras de los Estados Unidos.

Más aún, la mayoría de las citas o declaraciones a las que usualmente recurren los críticos de la psiquiatría utilizan la expresión "desequilibrio químico" en el contexto específico de los antidepresivos y su supuesto mecanismo de acción. Por ejemplo, he aquí una cita de 2004:

> Los pacientes con alteraciones en la regulación de los neurotransmisores pueden presentar un desequilibrio de la serotonina y la norepinefrina... Las medicaciones antidepresivas que actúan como inhibidores duales de la recaptación de la serotonina-norepinefrina (IRSN)… pueden ayudar para corregir el desequilibrio de la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina en el cerebro.[10]

El autor estaba expresando como hipótesis un mecanismo de acción por el cual los ISRN podrían ser útiles para pacientes que tienen depresión en un contexto de dolor. Ciertamente, no estaba proponiendo una teoría del desequilibrio químico como causal de la depresión y mucho menos de los trastornos psiquiátricos en general. Nótese también el uso cuidadoso de la palabra "pueden". Sí: con una visión retrospectiva 20-20, la teoría del desequilibrio se ha probado inexacta y simplista, pero no se podía demostrar que era falsa o mendaz cuando se la expresó en 2004. (Aún hoy, simplemente no tenemos una tecnología tan sofisticada como para verificar o desautorizar en tiempo real los supuestos "desequilibrios" de los neurotransmisores en el cerebro humano durante un ataque depresivo de un paciente). En realidad, con el beneficio de mayor investigación, ahora creemos que los probables mecanismos de acción de los antidepresivos son mucho más complicados que solo alterar los niveles de los neurotransmisores.

Cuestionamientos tempranos

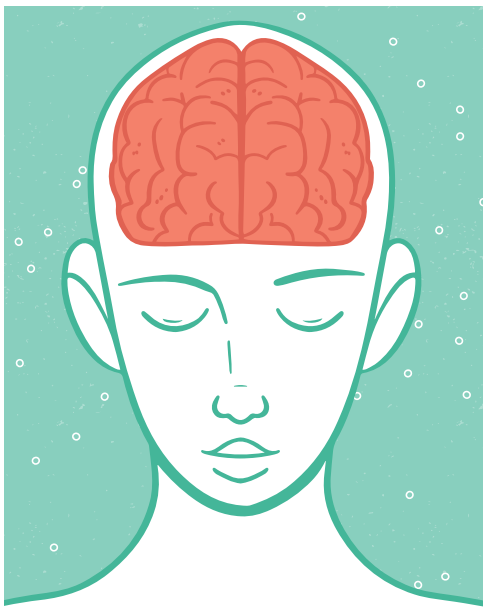
A principios de los años 2000, los psiquiatras ya estaban produciendo agujeros en la figura del desequilibrio químico y planteando cuestionamientos serios sobre la hipótesis de la catecolamina en su totalidad. Los críticos anti-psiquiatría deberían releer el capítulo sobre trastornos del estado de ánimo en el manual *The American Psychiatric Publishing Textbook of Clinical Psychiatry*.[11] En diez páginas de texto se analiza la etiología de los trastornos del estado de ánimo en los términos "bio-psico-sociales" clásicos. No se presenta ninguna teoría del desequilibrio químico. Y en lo que respecta a la hipótesis de la catecolamina, "Experiencia adicional no ha confirmado la hipótesis del agotamiento de mono aminas… [por ejemplo] la disminución de serotonina puede agravar una depresión que se encontraba en remisión, pero no se puede predecir que causa depresión".

Y aclaremos otro punto: cualquiera sea el mecanismo biológico, la realidad clínica es que los antidepresivos son efectivos en muchos pacientes con depresión mayor grave aguda.

El modelo bio–psico–sociocultural

Lejos de aseverar la teoría del desequilibrio químico de las enfermedades mentales, la psiquiatría académica, por al menos los últimos 30 años, ha promovido el modelo bio-psico-social (BPS) de la enfermedad mental tal como la propusiera originalmente el Dr. George Engel.[12,13] Se ha mantenido esta posición con bastante coherencia. Más aún, la formulación más reciente de la depresión de la Asociación Psiquiátrica Americana establece que varios factores pueden jugar un papel en la depresión, a saber: la bioquímica, la genética, la personalidad y el entorno.[14]

Dentro del componente biológico del modelo BPS, nueva investigación está señalando varias alteraciones biológicas en el trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés) y el trastorno bipolar que tienen escasa conexión directa con los desequilibrios químicos. Por ejemplo,



Miller y colaboradores[15] han resumido datos que asocian la MDD con inflamación. En realidad, aunque aún preliminar, existe evidencia de que algunos agentes antiinflamatorios pueden mejorar los efectos de los tratamientos antidepresivos.[16] También hay cada vez más evidencias de que distintos factores del crecimiento nervioso, como el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF, por su sigla en inglés), están involucrados en la etiología de la depresión y el mecanismo de acción de algunos antidepresivos.[17] El rápido efecto antidepresivo de las ketaminas también ha planteado la posibilidad de que el receptor NMDA y, posiblemente el sistema opioide, estén involucrados en la biología de la depresión.[18]

Una advertencia importante, sin embargo: La interpretación del DSM-5 sobre la DMM es tan amplia y elástica que casi ciertamente abarca una multitud de entidades patológicas subyacentes. Como ha dicho el Dr. Joel Paris: "El MDD es una categoría muy heterogénea, lo que lleva a problemas en su clasificación y en la especificidad de los tratamientos".[19]

En el área del trastorno bipolar, Maletic y Raison[20] han descripto una "teoría unificada" en la cual la pérdida de volumen cerebral en las regiones que modulan el estado de ánimo, la desregulación de la interacción entre las células gliales y neuronales y una anormalidad en la función hipotalámica-pituitaria-adrenal están entrelazadas con la activación inflamatoria.

Un modelo tan sofisticado como el referido no puede quedar reducido a desequilibrios químicos. Es suficientemente claro que los factores biológicos son un componente importante de los trastornos graves del estado de ánimo.

Sin embargo, en los últimos años los psiquiatras han comenzado a interesarse cada vez más en los factores de riesgo ambientales y socioculturales de la depresión. Por ejemplo, el riesgo de depresión postparto aumenta con la presencia de malas relaciones maritales, acontecimientos vitales estresantes, una actitud negativa frente al embarazo y falta de apoyo social.[21] Un estudio reciente también ha mostrado que el estrés en los primeros años de vida, como el maltrato en la niñez, tienen un efecto negativo sobre la estructura del cerebro, que aumenta el riesgo de una evolución desfavorable de la enfermedad en la depresión mayor.[22]

La raza y la etnicidad también son posibles factores de riesgo de depresión mayor. Bailey y colab.[23] reportan que "Mientras las minorías tienen menos probabilidad de sufrir episodios agudos de MDD que los blancos (caucásicos), tienen una mayor probabilidad de sufrir depresión prolongada, crónica y severamente debilitante con graves consecuencias sobre su funcionamiento diario".

Conclusión

En las décadas de 1980, 1990 y más allá, los laboratorios farmacéuticos dedicaron profusa promoción directa entre los consumidores a algo parecido a una teoría del desequilibrio químico en los trastornos del estado de ánimo –o al menos, usaban la figura del "desequilibrio químico" para explicar el modo en que supuestamente funcionan los antidepresivos–. Más recientemente, el psicólogo Dr. John Grohol ha señalado que algunos sitios web no profesionales publican gráficos engañosos que refuerzan la figura del "desequilibrio químico".[24] No es para sorprenderse entonces, que la "Teoría que nunca existió" haya arraigado en las mentes de tantas personas.

Si bien algunos psiquiatras prominentes han utilizado la expresión "desequilibrio químico" en comentarios públicos sobre los antidepresivos –y posiblemente en su práctica clínica– nunca hubo un esfuerzo unificado y concertado dentro de la psiquiatría estadounidense para promover la teoría del desequilibrio químico de la enfermedad mental.

La hipótesis original de la catecolamina en los trastornos del estado de ánimo fue calificada cuidadosamente por quienes la propusieron en la década de 1960, y los psiquiatras estadounidenses la han reconocido como significativamente defectuosa e inadecuada al menos a partir de 2003, y posiblemente mucho antes.

Desde entonces, esta hipótesis ha sido modificada y corregida para reflejar mecanismos biológicos más complejos en trastornos mayores del estado de ánimo. Estos trastornos se entienden mejor utilizando el modelo bio-psico-sociocultural, que ha sido el pilar del pensamiento de la psiquiatría académica durante más de 30 años.

Al igual que con muchas otras enfermedades neuropsiquiátricas, tal como la enfermedad de Alzheimer, aún se desconocen las causas precisas de los trastornos del estado de ánimo. Casi con seguridad, hay una cantidad de procesos causales involucrados, según cuáles son los criterios diagnósticos y los subtipos de la enfermedad (en forma similar a los subtipos de anemia). Por fortuna, disponemos de tratamientos farmacológicos y psicosociales efectivos para los trastornos del estado de ánimo. Y en lo que respecta a la falsa teoría del desequilibrio químico y su equivocada atribución a la profesión de la psiquiatría, ya es hora de atravesar su descabellado corazón. Debemos enfocarnos en suministrar a nuestros pacientes mayor acceso a un cuidado psiquiátrico integral y holístico.

ACLARACIÓN

El término "anti psiquiatría" tiene diferentes significados, tal como mi colega Dr. Nassir Ghaemi y yo hemos analizado en otro trabajo.[25] Existen muchos críticos responsables de la nosología y praxis de la psiquiatría que no son "anti psiquiatría" –varios de los cuales son, ellos mismos, psiquiatras prominentes–. Cuando yo utilizo el término "anti psiquiatría" me refiero a personas u organizaciones que niegan la legitimidad fundamental de la psiquiatría como especialidad médica, y a quienes permanentemente imputan motivos espurios y prácticas mendaces a los psiquiatras (véase Schramme[26] para mayor información).

Los blogueros anti psiquiatría a menudo responden a mi posición preguntando: "Si los psiquiatras sabían todo el tiempo que la teoría del desequilibrio químico era falsa, ¿por qué continuaron diciéndoles a los pacientes que sus problemas emocionales se debían a un desequilibrio químico que se corregiría con la medicación?" Y característicamente, estos críticos no citan evidencia creíble alguna de que los psiquiatras como grupo engañaran a sus pacientes de esa forma. Casi siempre, su "evidencia" consiste en alegaciones anecdóticas tales como: "Yo he tenido decenas de pacientes cuyos psiquiatras les habían dado la explicación del desequilibrio químico".

Al igual que el Dr. Dawson[6], yo nunca he visto evidencia alguna de que los psiquiatras en cuestión hubieran sido contactados o entrevistados para que presentaran su lado de la historia, para revisar sus notas respecto de lo que realmente comunicaron, etc. Algunos críticos citan el trabajo de Frances y colab.[27], quienes reportaron que entre 237 estudiantes de psicología, 46% habían oído la explicación del desequilibrio químico de boca de un médico. Aun si fuera válido, este estudio de ninguna manera implica a los psiquiatras en una campaña masiva de información engañosa.

Vale hacer notar que la abrumadora mayoría de las prescripciones de antidepresivos en Estados Unidos están firmadas por médicos de cuidado primario –relativamente pocos pacientes deprimidos son evaluados por un psiquiatra–. De hecho, "Prestadores de cuidado primario prescriben el 70% de medicamentos antidepresivos y atienden a un 60% de las personas tratadas por depresión en los Estados Unidos".[28]

No existe información confiable sobre la frecuencia con que se ha mencionado la expresión "desequilibrio químico" a los pacientes, ya fuera en atención primaria o en psiquiatría. Tampoco conocemos los matices de las comunicaciones de los psiquiatras. Hay una gran diferencia entre decirle a un paciente: "Su depresión se debe a un desequilibrio químico y esta medicación lo corregirá", que decirle: "Nosotros creemos que la depresión puede ser causada por una combinación de anormalidades bioquímicas en el cerebro, factores psicológicos y tensiones del entorno. Este antidepresivo puede ayudar a abordar las cuestiones biológicas mientras que una 'terapia de conversación' puede ayudar para las otras cuestiones. En

mis casi 40 años de profesión, he escuchado a cientos de psiquiatras articular alguna versión de esta última visión. Jamás oí una sola voz expresar la primera.

Dr Pies *es Profesor de Psiquiatría de la Universidad SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, y de la Escuela de Medicina de la Universidad Tufts de Boston. Es Editor en Jefe Emérito de* Psychiatric Times *(2007 a 2010).*
El autor informa no tener conflictos de interés respecto del tema de este artículo.

Mi agradecimiento al Dr. George Dawson por sus comentarios de una versión preliminar de este trabajo.

Referencias

1. Pope A. "A Little Learning". Poets' Graves. https://www.poetsgraves.co.uk/Classic%20Poems/Pope/a_little_learning.htm. Accessed May 9, 2019.
2. Pies RW. "Psychiatry's New Brain-Mind and the Legend of 'Chemical Imbalance'". http://www.psychiatrictimes.com/blogs/couch-crisis/psychiatry-new-brain-mind-and-legend-chemical-imbalance. 2011. Accessed May 9, 2019.
3. Pies RW. Doctor, "Is My Mood Disorder Due to A Chemical Imbalance?" http://psychcentral.com/blog/archives/2011/08/04/doctor-is-my-mood-disorderdue-to-a-chemical-imbalance/. 2011. Accessed May 9, 2019.
4. Pies RW. "Nuances, Narratives, and the "Chemical Imbalance" Debate". http://www.medscape.com/viewarticle/823368. 2014. Accessed May 9, 2019.
5. Aviv R. "The challenge of going off psychiatric-Drugs". *New Yorker*. April 1, 2019.
6. Dawson G. "The Myth of Monolithic Psychiatry". 2015. http://real-psychiatry.blogspot.com/2015/06/the-myth-of-monolithic-psychiatry.html. Accessed May 9, 2019.
7. Pies RW. "Serotonin: how psychiatry got over its high school crush". *Psychiatric Times.* 2015;32(11): 28,35.
8. Schildkraut JJ. "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence". *Am J Psychiatry.* 1965;122:509-522.
9. American Psychiatric Association. Position statement on active treatment. *Am J Psychiatry.* 1979; 136:753.
10. Trivedi MH. "The link between depression and physical symptoms". *J Clin Psychiatry.* 2004; 6 (Suppl 1):12-16.
11. Dubovsky SL, Davies R, Dubovsky AN. "Mood disorders". Hales RE, Yudofsky SC, Eds. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Clinical Psychiatry*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
12. Smith RC. "The biopsychosocial revolution: interviewing and provider-patient relationships becoming key issues for primary care". *J Gen Intern Med.* 2002;17309-310.
13. Pies RW. "Comments on 'cyclical swings' by Professor Hannah Decker: the underappreciated 'solid Center' of psychiatry". *History Psychol.* 2016; 19:60-65.
14. American Psychiatric Association. "What is Depression?" https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression. Accessed May 9, 2019.
15. Miller AH, Maletic V, Raison CL. "Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression". *Biol Psychiatry.* 2009;65:732-741.
16. Kohler-Forsberg O, N Lydholm C, et al. "Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials". *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 139:404-419.
17. Hashimoto K. "Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions". *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:341-357.
18. Williams NR, Heifets BD, Blasey C et al. "Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism". *Am J Psychiatry.* 2018; 175:1205-1215.
19. Paris J. "The mistreatment of major depressive Disorder". *Can J Psychiatry*. 2014; 59:148-151.
20. Maletic V, Raison C. "Integrated neurobiology of bipolar disorder". *Front Psychiatry*. 2014;5:98.
21. Norhayati MN, Hazlina NH, Asrenee AR, et al. "Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review". *J Affect Disord.* 2015; 175:34-52.
22. Opel N, Redlich R, Dohm K, et al. "Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study". *Lancet Psychiatry.* 2019; 6:318-326.
23. Bailey RK, Mokonogho J, Kumar A. "Racial and ethnic differences in depression: current perspectives". *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:603-609.
24. Grohol JM. "The problem with Google's health knowledge graphs". Psych Central. https://psychcentral.com/blog/the-problem-with-googles-healthknowledge-graphs/. Accessed May 9, 2019.
25. Pies RW, Thommi S, Ghaemi SN. "Getting it from both sides: foundational and antifoundational critiques of psychiatry". *Psychiatric Times.* 2011; 28(7):1,2,4.
26. Schramme T. "The legacy of antipsychiatry". Schramme T, Thome J, Eds. *Philosophy and Psychiatry.* Berlin: de Gruyter; 2004: 94-119.
27. Frances CM, Lysaker PH, Robinson RP. "The 'chemical imbalance' explanation for depression: origins, lay endorsement, and clinical implications". *Prof Psychol. 2007*; 38:411-420.
28. Barkil-Oteo A. "Collaborative care for depression in primary care: how psychiatry could "troubleshoot" current treatments and practices". *Yale J Biol Med. 2*013; 86:139-146.

Cómo superar la resistencia al tratamiento
¿Puede ayudar la Farmacogenética?

Chiara Fabbri, médico, Dra. en Medicina y Alessandro Serretti, médico, Dr. en Medicina

Más de mil millones de personas en el mundo entero sufren trastornos psiquiátricos los cuales están dentro de las causas principales de discapacidad en todos los rangos etarios de los 5 a los 75 años en todo el planeta.[1,2] Una cuidadosa evaluación clínica es el primer paso para obtener un diagnóstico preciso y una decisión de tratamiento. Sin embargo, la complejidad de muchos casos o el efecto de los marcadores biológicos no medidos (biomarcadores) puede dificultar este enfoque. Existen varias medicaciones psicotrópicas que pertenecen a diferentes clases, que contribuyen a la dificultad de tomar decisiones de tratamiento. En consecuencia, múltiples cambios o combinaciones/ aumentos de medicamentos son una práctica frecuente y puede llevar meses encontrar un tratamiento efectivo y bien tolerado.[3] Aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión no responden al menos a un antidepresivo.[4] Además, es frecuente un bajo cumplimiento del tratamiento debido a los efectos adversos lo cual puede ser una de las causas de la resistencia al tratamiento.[5]

Ante esta situación, el uso de marcadores biológicos, y específicamente las variantes genéticas, para adaptar el tratamiento constituye una opción para mejorar el cuidado de la salud mental al aumentar las tasas de remisión y reducir la incidencia de los efectos adversos. Las variantes genéticas están involucradas en las diferencias interindividuales respecto de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos psicotrópicos. En comparación con otros tipos de biomarcadores tales como mediciones de neuroimagenología cerebral o de proteínas plasmáticas, la genotipificación presenta varias ventajas: se realiza fácil y rápidamente (el paciente puede recolectar la muestra utilizando un equipo para colectar saliva en su hogar), es económicamente accesible, y la información generada no cambia con el tiempo y se puede utilizar siempre. Estos hechos explican por qué la farmacogenética psiquiátrica se ha tornado de interés central para instituciones académicas y no académicas y, por supuesto, para pacientes y cuidadores.

Las circunstancias que exigen la prescripción y/o interpretación de una prueba farmacogenética cada vez son más y más frecuentes en la práctica clínica psiquiátrica diaria. En algunos casos, un paciente puede venir para la visita inicial al consultorio del psiquiatra con los resultados de una prueba farmacogenética. El paciente solicita la prescripción "correcta" según los resultados. En este momento surgen algunas preguntas clave: ¿es esta prueba la mejor opción para guiar la elección de tratamiento para este paciente? ¿Cómo traducir esta información en una prescripción? En otros casos, puede ser el clínico el que se pregunte si debería recomendarse la prueba farmacogenética: por ejemplo, en el caso de un paciente con una historia de resistencia al tratamiento o baja tolerabilidad a varios fármacos. Las respuestas no son siempre directas.

Prueba farmacogenética: genotipificación

Existen suficientes evidencias para la aplicación clínica de pruebas farmacogenéticas como orientación para la elección y dosificación de medicamentos (**Tabla**).[6] Con excepción de los genes *HLA-A* y *HLA-B* que codifican los antígenos leucocitarios humanos involucrados en la patogénesis del Síndrome de Steven Johnson, todas las demás variantes genéticas que se informaron afectan tanto el riesgo de falta de respuesta como los efectos adversos, ya que los metabolismos hepáticos y los niveles de plasma del medicamento están mediados por dichas variantes. Dos enzimas del citocromo P450 (CYP450), CYP2C19 y CYP2D6, metabolizan la mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos, y los genes correspondientes son altamente polimórficos. Los polimorfismos llevados por un individuo en cada uno de estos genes *CYP450* definen el estado metabólico del paciente, que puede ser normal (metabolizador extensivo), con actividad incrementada (metabolizador ultrarrápido), o disminuida (metabolizador intermedio) o severamente disminuida/ completamente defectuosa (metabolizador lento).

Las variantes del gen *CYP2D6* son ejemplos de biomarcadores farmacogenéticos avalados por el Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium –CPIC), y por el Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética (Dutch Pharmacogenetic Working Group --DPWG,) de varios antidepresivos y antipsicóticos. Las recomendaciones incluyen evitar fármacos mayormente metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, varios antidepresivos tricíclicos, paroxetina, risperidona) en pacientes con la función alterada de esta enzima o, alternativamente, sugieren ajustes de dosis y aumento de control para evitar los efectos adversos en los metabolizadores lentos y el fracaso del tratamiento en los metabolizadores ultrarrápidos (**Tabla** y **Figura 1**).

Recomendación de la prueba farmacogenética

Las pautas actuales no dicen nada sobre cuándo o a quién se debe ofrecer la prueba genética. Esto se debe a la falta de datos respecto de qué pacientes lograrán los mayores beneficios de la prueba y para quienes será más efectiva desde el punto de vista del costo. Se espera que grandes ensayos no patrocinados aclaren estos puntos en los próximos años, pero mientras tanto, debemos confiar en las pruebas disponibles.[7]

Los resultados de los ensayos clínicos sugieren que la prueba es posiblemente más beneficiosa para individuos que hayan experimentado una reacción adversa o una respuesta inadecuada al medicamento en el curso de un tratamiento previo (**Figura 1**).[8] En el caso de estos pacientes, la prueba puede estar particularmente indicada antes de prescribir un medicamento con estrecho margen terapéutico, como por ejemplo un antidepresivo tricíclico. En estos casos, el costo de la prueba puede ser reintegrado por algunas compañías de seguro de salud o puede ser provista por algún servicio de atención médica nacional.[9] En pacientes que han experimentado poca eficacia/ tolerabilidad a una cantidad de tratamientos diferentes, la prueba genética puede ayudar a identificar medicaciones efectivas o a orientar respecto de ajustes apropiados de dosis.[10-12]

La prueba farmacogenética presenta ciertas ventajas en comparación con el control terapéutico del medicamento (TDM), que es

IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Dado que la cantidad de medicaciones psicotrópicas con un biomarcador farmacogenético va en rápido aumento según las pautas clínicas y las etiquetas de los fármacos, resulta esencial conocer las aplicaciones clínicas de la farmacogenética. Las variantes genéticas pueden ser útiles para orientar la elección y dosificación del fármaco en pacientes con respuesta inadecuada al menos a un tratamiento previo.

- La prueba farmacogenética es una herramienta de apoyo en la toma de decisiones para ayudar a una implementación bien pensada de buen cuidado clínico.
- Se pueden utilizar las variantes genéticas de los genes responsables de la metabolización de medicamentos para orientar la elección y dosificación de antidepresivos/ antipsicóticos.
- Los biomarcadores farmacogenéticos han demostrado su utilidad en la orientación para la prescripción de fármacos en pacientes que presentaban una respuesta inadecuada al menos a un tratamiento previo.

un método ampliamente disponible para recomendar ajustes de dosis. Puede ahorrar tiempo que se perdería esperando que el medicamento alcance una concentración estable, y los resultados de la prueba continúan igual toda la vida por lo cual no es necesario repetir la prueba. La información se puede utilizar para guiar futuras prescripciones de psicotrópicos, así como también medicaciones de otros tipos metabolizadas mediante la misma enzima. Esto es particularmente pertinente dado que los trastornos médicos crónicos son comunes en pacientes con desordenes psiquiátricos. (Se ha informado un promedio de 3,5 trastornos médicos crónicos en pacientes deprimidos.[13])

Elección de la prueba farmacogenética e interpretación de los resultados

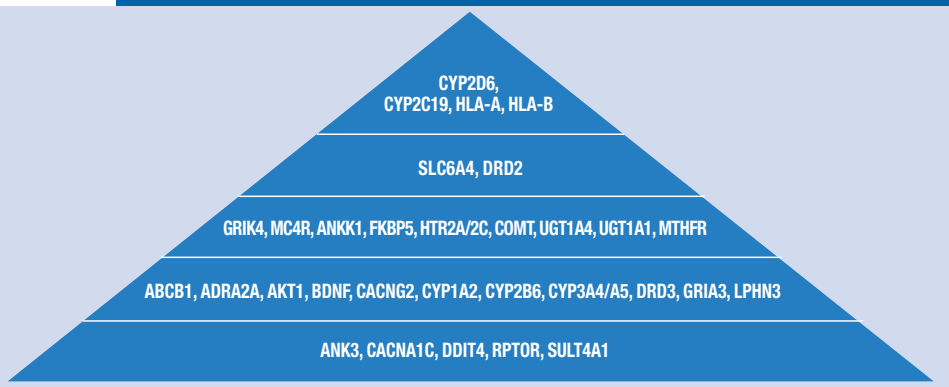
Hay una cantidad de pruebas farmacogenéticas de venta libre al consumidor que se compran en Internet o en farmacias. Estas pruebas incluyen variantes en los genes que se informan en la **Tabla 1**. La mayoría de las pruebas también agrega otras variantes con un nivel más heterogéneo de pruebas por asociación con respuestas/ efectos adversos a medicamentos psicotrópicos (**Figura 2**).[6] Los resultados son generalmente obtenidos en menos de una semana, y distinguen los medicamentos que se pueden prescribir en la forma indicada de aquéllos que exigen mayor control o que deben evitarse sobre la base del perfil genético.

Se evaluaron varias pruebas comerciales en función de los beneficios clínicos comparadas con el cuidado estándar, mayormente en estudios no aleatorios con otras limitaciones metodológicas. La evidencia más sólida es una mejora en la tasa de remisión de síntomas en el grupo sometido a prueba comparado con el cuidado estándar, pero no se dispone de datos de largo plazo.[14] Hasta el momento en que los genes adicionales incluidos en pruebas comerciales sean avalados por pautas clínicas tales como las del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), su pertinencia clínica es incierta.

La necesidad de una interpretación cautelosa se confirma mediante un informe de caso que muestra que la prueba farmacogenética puede ser engañosa cuando la prueba científica no es definitiva y no se realiza una evaluación clínica completa. En este caso, el paciente sufría esquizofrenia resistente al tratamiento y había luchado con la enfermedad durante años. Había pasado por múltiples hospitalizaciones y falta de respuesta a muchas medicaciones, incluso haloperidol, olanzapina, ziprasidona y paliperidona. El equipo clínico consideró la historia documentada de resistencia antipsicótica del paciente y llegó a la conclusión de que un ensayo con clozapina sería el siguiente paso apropiado. Sin embargo, los resultados de una prueba farmacogenética aconsejaron que no se prescribiera clozapina debido a una variante en el gen *receptor de dopamina 2 (DRD2)* que estaba asociado con una baja respuesta a la clozapina. Sin embargo, el equipo clínico llegó a un consenso para utilizar clozapina de todos modos; el paciente presentó una mejora rápida con 400 mg de clozapina por día y gradualmente volvió al nivel anterior de funcionamiento autónomo.[15]

Además del *DRD2*, otros genes que presentaban niveles insuficientes de prueba para orientar la prescripción de antipsicóticos fueron incluidos en la prueba farmacogenética utilizada, tal como *HTR2C* y *MTHFR* (**Figura 2**). Además de considerar qué genes se someten a prueba, también es importante que el laboratorio interviniente tenga una certificación clínica que garantice una buena validez analítica y clínica.

TABLA 4 Ejemplos de genes incluidos en pruebas farmacogenéticas comerciales y su nivel de prueba para la asociación con respuestas/ efectos adversos de la medicina psicotrópica



Nota: El objeto del presente es orientar la interpretación de los informes farmacogenéticos, equilibrar la pertinencia de cada gen basada en las pruebas científicas que dan apoyo a su función en la respuesta/ efectos colaterales de la medicación.

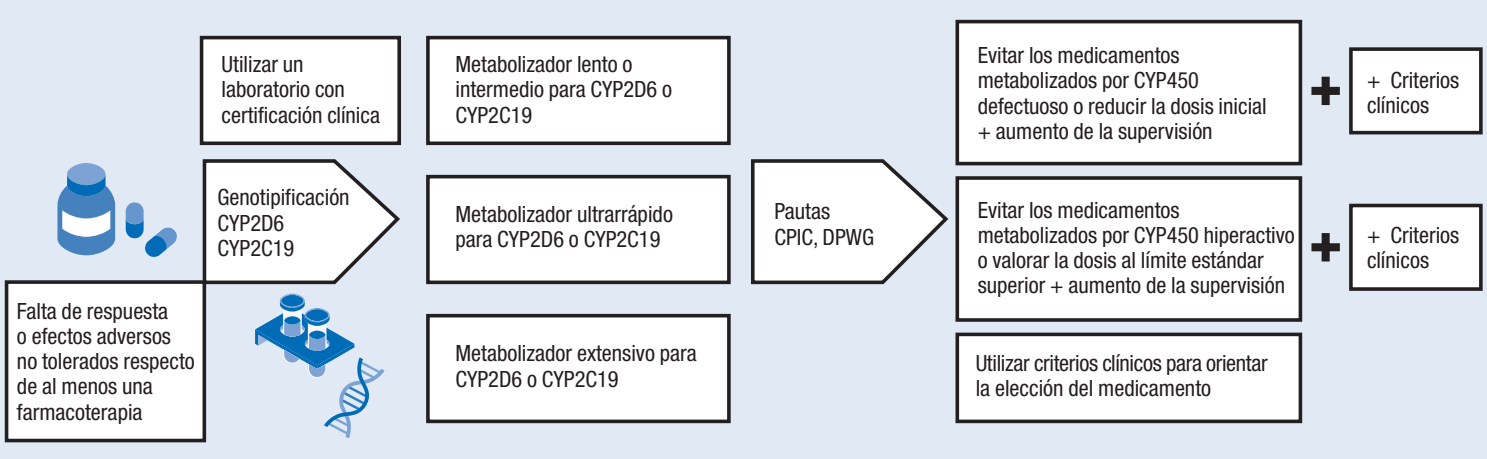
Conclusiones

La prueba farmacogenética puede ofrecer una guía útil en la elección del tratamiento cuando se aplique de acuerdo con las pautas disponibles (**Tabla**). Las pruebas actuales sugieren que los ensayos pueden ser útiles en pacientes que han experimentado una reacción adversa o una respuesta inadecuada a la medicación al menos en un tratamiento previo, incluso en pacientes con trastornos resistentes al tratamiento.

La prueba farmacogenética debe interpretarse como una herramienta de apoyo a la toma de decisiones para colaborar con la implementación considerada de buen cuidado clínico, y las prescripciones no deben basarse exclusivamente en los resultados farmacogenéticos. Los factores clínicos y demográficos (por ejemplo, historia personal y familiar, medicación concomitante) y estilo de vida (por ejemplo, dieta), se deben tener en cuenta siempre al tomar decisiones respecto de la prescripción.

Dra. Fabbri *es Becaria de Investigación Postdoctoral, Centro de Psiquiatría Evolutiva, Social y Genética, Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia, King's College, Londres, RU; el Dr. Serretti es Profesor de Psiquiatría, Departamento de Ciencias Biomédicas y Neuromotoras, Universidad de*

FIGURA 1 Cuándo y cómo realizar pruebas farmacogenéticas en el cuidado psiquiátrico



CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG, Dutch Pharmacogenetic Working Group.

Bologna, Bologna, Italia. El Dr. Fabbri informa no tener conflicto de intereses respecto del contenido de este artículo.
Dr. Serretti *informa que ha sido consultor/ portavoz de Abbot, Abbvie, Angelini, Astra Zaneca, Clinical Data, Boheringer, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Innovapharma, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Naurex, Pfizer, Polifarma, Sanofi, y Servier.*

Referencias

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743-800.
2. Ritchie H, Roser M. Our World in Data: Mental Health. https://ourworldindata.org/mental-health. 2016. Accessed Mat 7, 2019.
3. Lamy FX, Chollet J, Clay E, et al. Pharmacotherapeutic strategies for patients treated for depression in UK primary care: a database analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:795-807.
4. Thomas L, Kessler D, Campbell J, et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e852-858.
5. Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. *Dial Clin Neurosci.* 2015;17:191-206.
6. Pharmacogenomics Knowledge Base. Drug labels and clinical guideline annotations. https://www.pharmgkb.org. 2019. Accessed May 7, 2019.
7. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). http://upgx.eu. 2019. Accessed May 7, 2019.
8. International Society of Psychiatric Genetics. Genetic Testing Statement. https://ispg.net/genetic-testing-statement/. January 15, 2019. Accessed May 7, 2019.
9. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Pharmacoepidemiology Erasmus University. http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=1455. 2019. Accessed May 7, 2019.
10. Franco-Martin MA, Sans F, García-Berrocal B, et al. Usefulness of pharmacogenetic analysis in psychiatric clinical practice: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16:349-357.
11. Smith T, Sharp S, Manzardo AM, Butler MG. Pharmacogenetics informed decision making in adolescent psychiatric treatment: a clinical case report. *Int J Mol Sci.* 2015;16:4416-4428.
12. Mari NP, Nikoli SP, Buzadži I, et al. Treatment resistance: enigma resolved by pharmacogenomics: a case study of clozapine therapy in schizophrenia. *J Med Biochem.* 2015;34:223-227.
13. Unützer J, Park M. Strategies to improve the management of depression in primary care. *Prim Care.* 2012;39:415-431.
14. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;241:484-491.
15. Rahman T, Ash DM, Lauriello J, Rawlani R. Misleading guidance from pharmacogenomic testing. *Am J Psychiatry.* 2017;174:922-924.

TABLA Resumen de las recomendaciones previstas por Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium y Dutch Pharmacogenetic Working Group[6]

Medicamento	Gen o Genes	Síntesis de recomendaciones
Amitriptilina	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en Metabolizadores lentos (PM) y Metabolizadores Ultrarrápidos (UM) o considerar ajustes de dosis
Aripiprazol[a]	*CYP2D6.*	Reducir la dosis máxima a 10 mg/d en PM
Atomoxetina,	*CYP2D6.*	Datos insuficientes para calcular ajustes de dosis; los PM probablemente no atento a una reducción en la eficacia o seleccionar una medicina alternativa en UM
Carbamazepina[b]	*HLA-A, HLA-B.*	Si el paciente no ha utilizado carbamazepina anteriormente y porta uno de los alelos de riesgo (HLA-A*31:01 o HLA-B*15-02) no debe prescribirse carbamazepina
Citalopram,	*CYP2C19.*	Considere una droga alternativa en UM o valorar la dosis a un máximo de 150% y una reducción del 50% de la dosis estándar inicial en PM
Clomipramina	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en PM y UM o considerar ajustes de dosis
Desipramina[b]	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en PM y UM o considerar ajustes de dosis
Doxepin	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en PM y UM o considere ajustes de dosis
Escitalopram	*CYP2C19*	Considere un medicamento alternativo en UM o valorar la dosis a un máximo de 150% y una reducción del 50% de la dosis estándar inicial en PM
Fluvoxamina[b]	*CYP2D6*	Considerar una reducción del 25%-50% de la dosis inicial recomendada en PM
Imipramina	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en PM y UM o considere ajustes de dosis
Nortriptilina	*CYP2D6*	Evitar el medicamento en PM y UM o considerar ajustes de dosis
Oxcarbazepina[b]	*HLA-B*	Si el paciente no ha utilizado oxcarbazepina anteriormente y porta HLA-B*15:02, no debe prescribirse oxcarbazepina
Paroxetina	*CYP2D6*	Seleccionar un medicamento alternativo en UM; considerar una medicina alternativa o una reducción del 50% de la dosis estándar inicial en PM
Risperidona[a]	*CYP2D6*	Seleccionar el medicamento alternativo en PM, metabolizadores intermedios (IM) y UM o estar sumamente alerta respecto de reacciones adversas a la medicina y ajustar la dosis acorde con la respuesta clínica
Sertralina	*CYP2C19*	Reducir al 50% la dosis estándar inicial o seleccionar la medicina alternativa en PM
Trimipramina[b]	*CYP2D6, CYP2C19*	Evitar el medicamento en PM y UM o considere ajustes de dosis
Venlafaxina[a]	*CYP2D6*	Seleccionar la medicina alternativa en PM e IM o ajustar la dosis; valorar la dosis a un máximo del 150% de la dosis normal o seleccionar el medicamento alternativo en UM
Zuclopentixol[a]	*CYP2D6*	Reducir la dosis en un 25-50% o seleccionar el medicamento alternativo en IM y PM, respectivamente; estar alerta respecto de bajas concentraciones plasmáticas de la medicina o seleccionar el medicamento alternativo en UM

[a] Recomendación de CPWG solamente; [b] Recomendación de CPIC solamente. *CYP2D6*, citocromo 2D6; *CYP2C19*, citocromo 2C19; PM, metabolizadores lentos; UM, metabolizadores ultrarrápidos; IM, metabolizadores intermedios; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG, Dutch Pharmacogenetic Working Group.

Psicopatología de los acúfenos

Zeina Chemali, MD, MPH, y
Romy Nehme, MD

Acúfenos o tinnitus es la percepción de ruido en ausencia de la fuente de sonido correspondiente. Médicos y pacientes tienden a suponer de inmediato que este trastorno se localiza principalmente a nivel del sistema auditivo. En el caso del acúfeno idiopático, se le dice a los pacientes que no existe tratamiento alguno y que deben "aprender a vivir con ello". El objetivo de este artículo es mostrar que los acúfenos son secundarios a algún circuito cerebral aberrante afectado por trastornos tales como del estado de ánimo, ansiedad y abuso de alcohol y sustancias, así como también disfunción ejecutiva, migraña, trastornos del sueño y estrés. Al tratar estas comorbilidades, el tinnitus tiende a mejorar.

CASO DE ESTUDIO

Un hombre de 55 años (MR) presenta tinnitus bilateral y pérdida de la audición neurosensorial de alta frecuencia. MR posee complejos antecedentes de desarrollo que incluyen retraso general en el desarrollo, lesión cerebral traumática a los 5 años y diagnóstico de dislexia a los 16. MR trabaja medio tiempo como operador de trenes y está expuesto a altos niveles de trauma acústico. La resonancia magnética de su cerebro revela el hallazgo incidental de pérdida de volumen dentro de los lóbulos parietales bilaterales. Niega ningún tipo de declinación significativa en el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en el contexto de una discapacidad de aprendizaje basada en el lenguaje, él continúa teniendo dificultades con varios aspectos del lenguaje, tales como problemas de expresión, lectura, escritura y ortografía, en línea con sus condiciones de base. MR no informa ninguna dificultad para llevar a cabo sus responsabilidades laborales y realiza todas las actividades cotidianas con plena independencia. Su estado mental coincide con lo esperable para una persona con una discapacidad de aprendizaje basada en el lenguaje, incluidas deficiencias en varios aspectos del lenguaje. También presenta cierta debilidad en aspectos del plano ejecutivo que se superpone fuertemente con funciones del lenguaje, tales como secuenciación, generación de palabras y recuperación de información verbal no estructurada. Si bien es probable que las causas de sus dificultades tengan origen en el desarrollo neurológico, tales causas se vieron exacerbadas por otros factores destacados, como tinnitus, que a su vez está directamente relacionado con la falta de sueño reparador y lo empeora, debido a apnea del sueño y horarios de trabajo en turnos divididos, además de antecedentes de consumo de alcohol. El objetivo de la evaluación y el manejo de este paciente fue tratar sus trastornos comórbidos, para reducir su percepción de tinnitus. Se le recomendó que usara protección auditiva, dispositivos de cancelación del sonido y que redujera el consumo de alcohol. Recibe entrenamiento en atención plena y terapia cognitivo conductual para la dislexia y sus dificultades de atención. Se le indica una dosis baja de sertralina para la ansiedad y melatonina, y presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP) para la regulación del sueño.

Epidemiología

El tinnitus se describe como un zumbido, rugido, siseo o sonido pulsátil. Se clasifica como subjetivo y objetivo. El tinnitus objetivo es muy poco frecuente y consiste en un sonido escuchado tanto por el paciente como por el médico, como ruidos arteriales, zumbidos venosos y mioclonías palatina y del músculo del estribo. El tinnitus subjetivo es el más común y solo es percibido por el paciente. Afecta a 50 millones de personas en EE.UU. Cerca de 0,5% a 2% de las personas buscan asistencia médica urgente por acúfenos agudos insoportables o bien por acúfenos crónicos que empeoraron de manera repentina. El causante número uno de tinnitus es la pérdida de la audición.

Causas y diagnóstico diferencial de acúfenos

No existe un criterio estándar de diagnóstico de acúfenos. La información del trastorno por parte del paciente es la base para determinar su presencia. En un subconjunto de pacientes psiquiátricos (ej., con esquizofrenia), los acúfenos pueden confundirse con alucinaciones auditivas.

Las causas de tinnitus pueden ser periféricas o centrales. Las causas periféricas en general implican patologías cocleares asociadas con pérdida de audición (ej., pérdida de audición inducida por ruido o enfermedad de Ménière), neuroma acústico o daño del nervio vestibular debido a infección, un trastorno autoinmune o diabetes. Las causas centrales de tinnitus incluyen accidente cerebrovascular, lesiones desmielinizantes, lesión cerebral traumática y malformaciones arteriovenosas. Otras causas de tinnitus comprenden el uso de fármacos ototóxicos y trauma en el cuello.

Desde el punto de vista patofisiológico, los acúfenos son entendidos como la consecuencia de un mecanismo de adaptación a un estímulo reducido: cuando se debilita la respuesta neuronal proveniente de la cóclea, el sistema auditivo compensa de manera automática la pérdida aumentando la ganancia. En esos casos, el tinnitus se compara a lo que ocurre con el síndrome del miembro fantasma. De hecho, un estudio de Muhlnickel y colegas[1] halló una fuerte correlación positiva entre la cantidad de reorganización cortical y la fuerza subjetiva del acúfeno. También se han descripto otras teorías que no tienen carácter de adaptación y conectan el tinnitus con el sistema somatosensorial o el eje hipotálamo-pituitaria, específicamente cortisol. Curiosamente en los acúfenos, muchas áreas cerebrales se ven afectadas más allá del sistema y la vía auditiva. De hecho, datos electrofisiológicos muestran que diversas anormalidades en electroencefalogramas (EEG) que involucran distintas áreas cerebrales están asociadas con acúfenos. En particular, EEG cuantitativos mostraron un foco localizado unilateral de actividad de alta frecuencia respecto de la corteza auditiva en el lóbulo temporal en pacientes de tinnitus. Otras áreas implicadas en el tinnitus incluyen la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsal lateral, la ínsula, el área motriz complementaria, la corteza orbitofrontal, el parahipocampo, la corteza cingulada posterior y la precuña.

Estudios de diagnóstico por imágenes también mostraron la participación de ciertas regiones, incluidas estructuras auditivas (tronco encefálico auditivo, núcleo geniculado medial, corteza auditiva primaria y secundaria y áreas de asociación temporo-parietales), así como también áreas corticales y subcorticales halladas en tomografías por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (amígdala, hipocampo, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal).[2]

Síntomas y síndromes psiquiátricos comórbidos

Se ha descripto al consumo de alcohol como un factor de riesgo de acúfenos; sin embargo, la mayoría de los resultados no fueron significativos. Existe bibliografía muy limitada acerca de la relación entre acúfenos y uso de sustancias, y la mayoría de los resultados no son concluyentes. Aun así, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir sustancias tales como alcohol y tabaco, debido a sus efectos negativos en la salud general.

- **TRASTORNOS AFECTIVOS:** existe una alta frecuencia de trastorno depresivo en los pacientes de tinnitus; de hecho, una reducción en la depresión estuvo asociada con una reducción de tinnitus[3]
- **TRASTORNO DE ANSIEDAD:** junto con depresión, la ansiedad es más frecuente entre la población clínica con tinnitus[4]
- **TRASTORNOS DE PERSONALIDAD:** la angustia generada por el tinnitus está asociada con alto neuroticismo, baja extraversión, alta reacción de estrés, mayor alienación, peor cercanía social, peor bienestar, menor autocontrol, menor aceptación psicológica, personalidad tipo D y locus de control externo[5]
- **PSICOSIS:** los pacientes con tinnitus tienen puntajes más altos en ideación paranoica, psicoticismo y hostilidad[6]
- **TRASTORNO SOMATOMORFO:** hallazgos de la Organización Mundial de la Salud indican que 42% de los pacientes con trastornos de somatización tenían tinnitus y que la activación autonómica era el vínculo en común[7]

• **DETERIORO COGNITIVO:** los acúfenos afectan la función ejecutiva y la atención; los pacientes también presentan menor velocidad de procesamiento cognitivo y tiempos de reacción más largos en pruebas de velocidad cerebral[8]
• **ESTRÉS:** el agotamiento emocional es un fuerte predictor de la gravedad del tinnitus; la exposición a un nivel alto de estrés tiene la misma incidencia de tinnitus que la exposición a ruidos ocupacionales[9]; algunas personas informan que su primera conciencia del tinnitus coincide con un suceso estresante, tal como un divorcio, accidente, cirugía, pérdida de empleo o enfermedad en la familia.
• **SUEÑO:** el insomnio es un problema común en los pacientes de tinnitus, en especial la dificultad para conciliar el sueño; la apnea obstructiva del sueño es un factor clave a detectar durante una evaluación de tinnitus[10]; lograr un sueño reparador es un elemento clave para el manejo de acúfenos.

Impacto en la calidad de vida/nivel de angustia

La evaluación del grado de incapacidad que genera el tinnitus (Tinnitus Handicap Inventory (THI)) es una buena herramienta para evaluar el efecto de los acúfenos en la calidad de vida y el avance de los pacientes. Las personas que padecen tinnitus parecen tener una peor calidad de vida respecto de quienes no lo sufren, y esto es más notable en aquellos con pérdida de audición incapacitante. Entre las consecuencias informadas se cuentan ansiedad, dificultades para concentrarse, depresión e irritabilidad.

De igual forma, la reducción de la intensidad de los acúfenos tiene un efecto directo de mejora en la calidad de vida de los pacientes. Es interesante destacar que la calidad de vida de los niños se ve menos afectada por el tinnitus. Si bien los niños también lo padecen, se quejan de ello con menos frecuencia. Podría ser que los niños se adaptan mejor y con más rapidez a los acúfenos o que consideran que es algo más normal y se distraen con otras actividades, con lo cual los ignoran más fácilmente.

Estrategias de tratamiento

Idealmente, el tratamiento de tinnitus consiste en tratar la etiología subyacente. Esto incluye suspender un fármaco ototóxico y tratar malformaciones arteriovenosas o accidentes cerebrovasculares. En el caso de disfunción de la columna cervical o la articulación temporomandibular, manipulaciones, ejercicios, ajustes de oclusión y el tratamiento de los puntos detonantes pueden mejorar la gravedad de los acúfenos. Si éstos son causados por un tumor, puede ser necesario realizar una radiocirugía estereotáctica o una descompresión microscópica.

La mayoría de los pacientes se ven afectados por tinnitus idiopático. En estos casos, debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva para identificar comorbilidades como depresión, ansiedad, abuso de alcohol y sustancias, y también insomnio. Tratar estas enfermedades adicionales podría reducir la gravedad del tinnitus.

MEDIDAS AUDITIVAS TERAPÉUTICAS. Para acúfenos asociados con pérdida de audición o hipoacusia, se utilizan audífonos; se puede indicar un implante coclear. También se ha demostrado que la estimulación acústica durante el sueño reduce la intensidad del tinnitus y mejora la calidad de vida de los pacientes.[11]

FARMACOTERAPIA. También es posible utilizar medicamentos psiquiátricos como ansiolíticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos (**Tabla**). Benzodiazepinas tales como alprazolam, midazolam y clonazepam constituyen tratamientos eficaces y reducen la amplitud del acúfeno. Este tratamiento conlleva múltiples complicaciones de adicción, dificultades cognitivas y alteraciones de la marcha en la población de más edad.

Se ha demostrado que antidepresivos como nortriptilina, sertralina y duloxetina fueron beneficiosos en estudios.[12] Se recomienda evitar bupropión en pacientes porque su efecto dopaminérgico activador podría empeorar el acúfeno. Se debería evitar mirtazapina porque podría aumentar la percepción de tinnitus.

Se ha investigado el uso de estabilizadores del estado de ánimo y/o anticonvulsivantes en el tratamiento de tinnitus. Carbamazepina, ácido valproico y gabapentina mostraron cierto beneficio.[13] Los estabilizadores del estado de ánimo se utilizan principalmente cuando tinnitus se presenta con otras enfermedades como trastorno bipolar, trastorno de convulsiones o migraña.

Los antipsicóticos deberían emplearse como último recurso, a menos que los pacientes tengan un trastorno psicótico adicional. Estos últimos fármacos han resultado de utilidad en trastornos obsesivo compulsivo moderados a graves que empeoran el tinnitus, y en el tratamiento a corto plazo de hiperacusia.

PSICOTERAPIA. La terapia cognitivo conductual (TCC) es el tratamiento no farmacológico más estudiado. Es el tratamiento elegido ya que se enfoca en la ansiedad y mejora la calidad de vida de los pacientes.[14] La práctica de atención plena y meditación reduce el estado de respuesta al estrés y, a su vez, la angustia asociada con los acúfenos.

OTRAS INTERVENCIONES. Los pacientes que recibieron tratamientos de acupuntura informaron beneficios en comparación con el grupo de control que recibió un tratamiento simulado con agujas falsas.[15] Cuando el tinnitus está asociado con pérdida de audición neurosensorial, en especial si es unilateral, es posible indicar un implante coclear.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL. Se estudió la estimulación magnética repetitiva transcraneana de baja y alta frecuencia en la corteza auditiva en pacientes con tinnitus, y se observaron resultados prometedores. Otras áreas estudiadas son las regiones frontal y parietal, así como también el núcleo coclear dorsal, el colículo inferior y el cuerpo geniculado medial del tálamo.[16]

Se demostró que la estimulación epidural es segura y eficaz en pruebas pequeñas.[17] La estimulación cerebral profunda, si bien no se utiliza específicamente para tinnitus sino para otras indicaciones aprobadas (ej., trastornos del movimiento), ha mostrado beneficios en pacientes con tinnitus comórbido.[18]

TABLA **Tratamiento farmacológico de acúfenos**

Clase de medicación	Eficaz; no eficaz	Notas
Benzodiazepinas	GABA-A tal como alprazolam, midazolam, clonazepam reducen la amplitud de tinnitus; los agonistas de GABA-B como baclofeno, superiores a placebo, fueron sugeridos para modelos en animales y humanos de tinnitus crónico grave[19]	Riesgo de adicción, dificultades cognitivas, alteraciones de la marcha; se requiere cautela porque casos de tinnitus fueron inducidos por el uso fuera de indicación de baclofeno
Antidepresivos	Nortriptilina, sertralina, duloxetina, tricíclicos -empleados con anterioridad- no son muy utilizados actualmente dado el alto efecto anticolinérgico; bupropión empeora los acúfenos; mirtazapina aumenta la percepción de tinnitus	Dosis más altas de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen funcionar en pacientes de tinnitus que también presentan depresión y ansiedad o insomnio
Estabilizadores del estado de ánimo / anticonvulsivantes	Carbamazepina, ácido valproico, gabapentina	Empleados cuando los acúfenos son adicionales a trastorno bipolar, convulsiones o migraña
Acamprosato	El uso anecdótico con eficacia hace que sea posible considerar un estudio; un estudio doble ciego mostró eficacia respecto de placebo[20]	Cuidado con el uso junto con consumo subyacente de alcohol ya que causa cambios agudos y graves en la condición mental, incluidas alucinaciones
Antipsicóticos	Sulpirida reduce la percepción del tinnitus	Utilizados como último recurso a menos que haya un trastorno psicótico comórbido

Nota: todos los medicamentos indicados en la Tabla son utilizados fuera de indicación para el tratamiento de acúfenos.

Conclusión

En la actualidad sabemos que los acúfenos son un circuito aberrante del cerebro-oído. El trabajo consiste en un examen físico y de los antecedentes exhaustivo, que incluya una evaluación cognitiva. Deben realizarse derivaciones urgentes cuando los acúfenos sean pulsátiles o estén asociados con déficits neurológicos (debilidad o parálisis facial), pérdida de la audición repentina sin explicación, síntomas vestibulares u otalgia y secreciones.

En el caso de acúfenos sin los síntomas descriptos más arriba, deben evaluarse y tratarse otras comorbilidades como síntomas psiquiátricos, estrés, sueño y trauma. No existe un único tratamiento para los acúfenos, y el objetivo es tratar la angustia asociada con TCC para reducir la percepción del tinnitus y mejorar la calidad de vida del paciente.

Dra. Chemali *es Directora, Clínicas Neuropsiquiátricas; Directora, Fellowship en Neurología-Neuropsiquiatría de la Conducta; Directora, Programa Global de Implementación en Neuropsiquiatría, Ciencias Sociales y de la Conducta; Profesora Adjunta, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.*

Dra. Nehme *es Fellow en Psiquiatría, Psiquiatría de Consulta-Enlace, Cambridge Health Alliance, Cambridge, MA. Las autoras no informan ningún conflicto de interés en relación con el asunto tratado en este artículo.*

Referencias

1. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, et al. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:10340-10343.
2. Landgrebe M, Langguth B, Rosengarth K, et al. Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *Neuroimage*. 2009;46:213-218.
3. Hebert S, Canlon B, Hasson D. Emotional exhaustion as a predictor of tinnitus. *Psychother Psychosom.* 2012;81:324-326.
4. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*. 2010;123:711-718.
5. Durai M, Searchfield G. Anxiety and depression, personality traits relevant to tinnitus: a scoping review. *Int J Audiol*. 2016;55:605-615.
6. Belli S, Belli H, Bahcebasi T, et al. Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:279-285.
7. Hiller W, Janca A, Burke KC. Association between tinnitus and somatoform disorders. *J Psychosom* Res. 1997;43:613-624.
8. Das SK, Wineland A, Kallogjeri D, et al. Cognitive speed as an objective measure of tinnitus. *Laryngoscope*. 2012;122:2533-2538.
9. Baigi A, Oden A, Almlid-Larsen V, et al. Tinnitus in the general population with a focus on noise and stress: a public health study. *Ear Hear.* 2011;32:787-789.
10. Koo M, Hwang JH. Risk of tinnitus in patients with sleep apnea: A nationwide, population-based case control study. *Laryngoscope.* 2017; 127: 2171-2175.
11. Drexler D, Lopez-Paullier M, Rodio S, et al. Impact of reduction of tinnitus intensity on patients' quality of life. *Int J Audiol.* 2016;55:11-19.
12. Chang JP, Wu CC. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor treatment for tinnitus and depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:729.
13. Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, et al. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD007960.
14. Hesser H, Weise C, Westin VZ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:545-553.
15. Rogha M, Rezvani M, Khodami AR. The effects of acupuncture on the inner ear originated tinnitus. *J Res Med Sci.* 2011;16:1217-1223.
16. van Zwieten G, Smit JV, Jahanshahi A, Temel Y, Stokroos RJ. Tinnitus: is there a place for brain stimulation? *Surg Neurol Int.* 2016;7(Suppl 4):S125-S129.
17. De Ridder D, Vanneste S, Menovsky T, et al. Surgical brain modulation for tinnitus: the past, present and future. *J Neurosurg Sci.* 2012; 56:323-340.
18. Auffret M, Rolland B, Deheul S, et al, for the CAMTEA team. Severe tinnitus induced by off-label use baclofen. Ann Pharmacother. 2014;48:656-659.
19. Smith PF, Zheng Y, Darlington CL. Revisiting baclofen for the treatment of severe chronic tinnitus. *Front Neurol.* 2012;3:34.
20. Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitu treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolarygol.* 2005;71:618-623.

Zinosal

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de tianeptina sódica. Este medicamento contiene 91,90 mg de manitol. Este medicamento contiene 0,64 mg (0,0275 mmoles) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA: Comprimido recubierto con película, amarillo claro, redondo, biconvexo, de 7 mm de diámetro. 4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** Zinosal esta indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. Adultos: La dosis recomendada es de 12,5 mg 3 veces al día (desayuno, almuerzo y cena). Poblaciones especiales: No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis. En los pacientes mayores de 70 años y con insuficiencia renal, la dosis deberá reducirse a 2 comprimidos al día. Población pediátrica: No se han evaluado la eficacia y la seguridad en personas menores de 18 años. Forma de administración: El comprimido debe tomarse antes de las comidas. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración simultánea con IMAO no selectivos. Se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando tianeptina se sustituye con un IMAO. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Población pediátrica: La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual. Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos. Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto. Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento. Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención. En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria. Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un periodo de 7 a 14 días. No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis. Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía. No deben superarse las dosis recomendadas. Abuso/dependencia y síndrome de abstinencia: Si hay antecedentes de drogodependencia o alcoholismo, debe mantenerse al paciente bajo estrecha vigilancia para evitar que incremente las dosis. Después de interrumpir el tratamiento con tianeptina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Se han descrito las reacciones siguientes: ansiedad, mialgias, dolor abdominal, insomnio y artralgias. Cuando se inicie el tratamiento, hay que informar al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia asociado a la interrupción. Al interrumpir el tratamiento, la dosis debe reducirse gradualmente, a lo largo de un periodo de 7 a 14 días, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver sección 4.2.). Hiponatremia: Con el uso de tianeptina se ha descrito hiponatremia, probablemente causada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos se registraron en pacientes ancianos, muchos de los cuales tenían antecedentes recientes de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o afecciones que los predisponían a padecerlas. Se aconseja precaución si el paciente presenta mayor riesgo de hiponatremia, como es el caso de los pacientes ancianos, cirróticos o deshidratados, así como los que siguen tratamiento diurético. En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis (ver el punto 4.2). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**. *Combinaciones no recomendadas:* El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipertermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO. Depresores del SNC: Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC. Alcohol: No es aconsejable la combinación con alcohol. Mianserina: debido al efecto antagonista observado en modelos animales. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**. *Embarazo:* No hay datos suficientes relativos al uso de tianeptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zinosal no debe utilizarse durante el embarazo. *Lactancia:* Dado que no se han realizado estudios específicos con tianeptina y que los antidepresivos tricíclicos se excretan en la leche humana, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**. Zinosal puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, debe evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas**. Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina. Se clasifican atendiendo a su frecuencia. Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1000); muy raras (>1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento. En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos. 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 las reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **6. DATOS FARMACÉUTICOS**: **6.1. Lista de excipients.** *Núcleo del comprimido:* Manitol (E421), Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio. *Cubierta pelicular:* Metilhidroxipropilcelulosa (E464), Celulosa microcristalina (E460), Acido esteárico (E570), Copolímero de ácido metacrílico, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Trietilcitrato (E1505), Sílice coloidal anhidra, Bicarbonato de sodio (E500ii), Óxido de hierro amarillo (E172), Laurilsulfato de sodio. **6.2. Incompatibilidades**. No procede. **6.3. Periodo de validez**. 36 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación**. Blísters de PVC/PVdC/aluminio: No conservar a temperatura superior a 25ºC. Blísters de aluminio/aluminio: no requieren condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blísters de PVC/PVdC/aluminio Blísters de aluminio/aluminio Tamaños de los envases: 30 comprimidos recubiertos con película 90 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. La eliminación del producto 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**: 78980. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Agosto 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO**: ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G – 90 comprimidos: PVP 21,62 €; PVP IVA 22,48 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**. Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Frecuentes:** Anorexia. **Frecuencia no conocida:** Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	**Frecuentes:** Pesadillas. **Raras:** Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. **Frecuencia no conocida:** Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento (ver sección 4.4). Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes:** Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. **Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.**
Trastornos oculares	**Frecuentes:** Alteración de la visión.
Trastornos cardiacos	**Frecuentes:** Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	**Frecuentes:** Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Frecuentes:** Disnea.
Trastornos gastrointestinales	**Frecuentes:** Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Poco frecuentes:** exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. **Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Frecuentes:** Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Frecuentes:** Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	**Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.**

*Leer; 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Abuso/dependencia y síndrome de abstinencia. **Referencias 1.** Ficha técnica de Zinosal® (https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html). [Fecha de acceso Septiembre 2019]. ® **2.** Juanes A, et al. PS1-027 Tianeptina en pacientes con trastorno depresivo mayor y patología dual. III World Congress and VI International Congress on Dual Disorders in the context of neuroscience and precision psychiatry in dual disorders. 19.22 June 2019, Madrid; Spain. **3**. Alamo C, et al. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. Rev Psiquiatr. Salud Ment. 2019;12(3):170-186. **4.** Jeon HJ, et al. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptineversus escitalopram, the CAMPION study. J Clin Psychipharmaco. 2014;34(2):218-25. **5.** Alamo C, et al. Tianeptina: propiedades farmacológicas diferenciales y propuestas clínicas en neurología. Kranion, 2017;12: 53-57. **6.** Wagstaff AJ, et al. Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. CNS Drugs. 2001;15(3):231-259. **7.** Muquebil OW, et al. Perfil de seguridad cardiovascular de la tianeptina. Rev Psiquiatr y Salud Ment. 2019(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888989119300503). [Fecha de acceso Octubre 2019]. **8.** McEwen BS, et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. Molecular Psychiatry. 2010;15(3):237-249.

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 hidrocloruro). VENLABRAIN retard 150 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como hidrocloruro). VENLABRAIN retard 225 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como hidrocloruro). VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido de liberación prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrocloruro). 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 respondan 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 antidepresiva 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: N*o 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: L*a 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. *Trastorno de pánico:* Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. Entonces debe aumentarse la dosificación hasta 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la 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. 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 enteras 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 mooaminooxidasa (IMAO) 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 IMAO irreversible. La venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO 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 triptanos, 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 cardiaca afectada. *Frecuencia cardiaca:* Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardiaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardiaca. *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 post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardiacas 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 anticoagulantes e inhibidores plaquetarios. *Colesterol 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 autolimitados 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 interrumpa 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 glicémico. La dosis de Insulina y/o de antiglucémicos 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 apacientes 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 monoaminoxidasa (IMAOs): *IMAOs irreversibles no selectivos:* Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO 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 IMAO 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 IMAO reversible (ver sección 4.4). *IMAO no selectivo, reversible (linezolid):* El antibiótico linezolid es un IMAO 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 IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. 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, ISRN, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, fetidina, metadona, y pentazocina) con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO 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 ISRN 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, tioridazina), 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, nelfinavir, ritonavir, 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 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 Cmáx, 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-hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. *Metoprolol:* La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio deinteracción 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 alteraseн 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 Cmáx 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 informarmó de embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales durante e 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 periodo 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 (IRSN), 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 nauseas, 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥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 antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos 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 antídotos 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. Periodo de validez:** 3 años. VENLABRAIN 300 mg: 2 años **6.4. Precauciones especiales de conservación**: Blíster de PVC/policlorotrifluoretileno/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 proteger de la humedad. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Venlabrain retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster 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

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[a], agresión[b]
Trastornos del sistema nervioso	Mareos cefalea [c]*, 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, midriasis	.	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, alopecia*, Urticaria*	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrolisis, epidérmica tóxica*, eritrema multiforme*		.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	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*	

para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster 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: Blíster 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: Blíster 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; Nº Registro: 69.752 VENLABRAIN retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 69.751 VENLABRAIN retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 69.750. VENLABRAIN retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº 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 infestaciones				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, hipocalciemia, hiponatriemia	
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 cardiacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastonos 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 anómalos, flatulencia, sialorrea, halitosis, malestar abdominal, trastornos gástricos, gastritis	
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia		
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	Priapismo, 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 aquélla 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 Cmáx) 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-metoxipsoraleno (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 benzodiacepínicos, 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 posnatal (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 Tecnica. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html (Fecha de acceso: diciembre 2019)

zinosal

Tianeptina sódica

12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

MECANISMO DE ACCIÓN

NUEVA FICHA TÉCNICA[1]

GLUTAMATÉRGICO

Un nuevo comienzo

Zinosal® reduce los síntomas depresivos en el paciente con patología dual, mostrando*[2]:

- **Reducción del porcentaje** de consumidores de sustancias de hasta el **100%**
- **Menor dependencia** de sustancias en la Escala de Gravedad de la Dependencia (SDS)
- **Mejora de las puntuaciones** en la Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (HDRS) de hasta **4,4 puntos**

Los efectos de la tianeptina en el tratamiento de la depresión aparecen a los 7-14 días después de comenzar la administración oral[1].

Presenta efectos beneficiosos sobre la **cognición**[3,4]

Perfil de seguridad beneficioso en pacientes con **anomalías cardiovasculares**[7]

No afecta al **sistema colinérgico**[1]

Fabricado en la Unión Europea

Antidepresivo de elección en el paciente **polimedicado**[5,6]

No afecta al **peso corporal**[5,6]

Menor afectación de la **libido**[8]

No afecta al **estado de alerta**[1]

Video del mecanismo de acción

Exeltis
Rethinking healthcare

ZINO-ANUN-0120 (noviembre 2019)

venlabrain retard

Venlafaxina **COMPRIMIDOS** de liberación prolongada

Depresión[1,2] / Ansiedad[2] / Trastorno de pánico[2]

Comprimidos con tecnología osmótica

- Comprimidos de pequeño tamaño (diámetro)[1,2]

7,5 mm	9,5 mm	11 mm	12,8 mm
75 mg	**150 mg**	**225 mg**	**300 mg**

Nueva presentación **300 mg**

VENLA-ANUN-0120 (noviembre 2019)

Exeltis
Rethinking healthcare

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