

Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 3 - Año 2020

Informe especial

Trastornos del sueño: Una llamada a despertar

Por Ruth Benca, MD, PhD

Existen pruebas abrumadoras de que las alteraciones y trastornos del sueño y los ritmos circadianos son comunes en los pacientes psiquiátricos y están asociados con un peor pronóstico. Sin embargo, no se comprenden bien la asociación entre el sueño (o el ritmo circadiano) y los trastornos psiquiátricos, y es necesaria más investigación para establecer el mecanismo que une los trastornos del sueño con la enfermedad mental. Más aún, a pesar de que hay evidencias de que tratar las alteraciones del sueño y los ritmos de conducta mejora los resultados psiquiátricos, a menudo los psiquiatras tienen insuficiente capacitación en medicina del sueño. Por ello, es habitual que en la práctica clínica psiquiátrica no se ponga el foco ni evalúen adecuadamente el sueño y sus ritmos.

Los artículos de este *Informe Especial* abordan cuestiones clave. Si bien desde hace mucho tiempo se reconoce la asociación entre insomnio y trastornos psiquiátricos, evidencias más recientes demuestran una fuerte relación entre el insomnio y las ideaciones y comportamientos suicidas durante toda la vida, tal como lo exponen Wilfred R. Pigeon, PhD, y Todd M. Bishop, PhD. Así, aun en ausencia de sintomatología psiquiátrica grave, deberían analizarse los aspectos suicidas de los pacientes con insomnio y debería considerarse el tratamiento del insomnio a fin de reducir las ideaciones suicidas.

Las alteraciones del ritmo circadiano son también prevalentes en pacientes psiquiátricos, aunque han recibido menos atención

Informe especial

La fuerte relación entre sueño y suicidio

Wilfred R. Pigeon, PhD
y Todd M. Bishop, PhD

El insomnio en las principales enfermedades psiquiátricas

Dra. Francesca Cañellas Dols

Los ritmos circadianos a lo largo de la vida

Helen J. Burgess, PhD,
y Leslie M. Swanson, PhD

que las alteraciones del sueño. Los médicos no siempre son capaces de reconocer las alteraciones del ritmo circadiano en sus pacientes y pueden carecer de la experiencia y el conocimiento suficientes como para proporcionarles una cronoterapia adecuada.

Por ejemplo, sin una historia clínica adecuada, un retraso en el sueño debido a un retraso de fase del ritmo circadiano puede confundirse con un insomnio de conciliación.

Helen J. Burgess, PhD, y Leslie M. Swanson, PhD, analizan la asociación entre el retraso de fase del sueño y el estado de ánimo, la ansiedad y el abuso de sustancias, así como con el mayor riesgo de enfermedad psiquiátrica asociada a horarios de sueño irregulares. Sus expertos consejos y pautas resultan muy útiles tanto para la evaluación de pacientes con alteraciones del ritmo circadiano como para estabilizar y sincronizar los ritmos con terapia lumínica, melatonina e intervenciones conductuales.

Asimismo, el artículo de Ellen E. Lee, MD, trata sobre cómo puede el sueño afectar los trastornos psiquiátricos al aumentar la inflamación y el estrés oxidativo. Su grupo ha demostrado que los pacientes con enfermedades mentales graves presentan niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias. Otros estudios han mostrado que la privación del sueño, el insomnio y la apnea obstructiva del sueño no solo son más comunes en pacientes con trastornos psiquiátricos, sino que también están asociados con un peor pronóstico y contribuyen a la inflamación.

A la inversa, se ha mostrado que los tratamientos contra el insomnio y la apnea del sueño tienen efectos positivos sobre la sintomatología psiquiátrica. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren la existencia de mecanismos que asocian los trastornos del sueño, la inflamación y la enfermedad psiquiátrica.

En suma, cada vez hay más evidencia de que la alteración del sueño y los ritmos

En este número

Psychiatric Times

Portada

**Trastornos del sueño:
Una llamada a despertar**

Página 2

**La fuerte relación
entre sueño y suicidio**

Página 6

**El insomnio en las principales
enfermedades psiquiátricas:
aspectos clínicos y terapéuticos**

Página 13

**Los ritmos circadianos
a lo largo de la vida. Efectos
sobre los trastornos
psiquiátricos y el sueño**

Página 18

**Exploración de las interacciones
entre fármacos psicotrópicos**

Página 23

**Tratamientos específicos
para cada etapa de los
trastornos psicóticos**

Página 27

**Los trastornos psiquiátricos
más prevalentes en las personas
mayores**

Página 29

Enfermedad de Parkinson

Página 32

**Explorando la neurobiología
del TOC**

Página 35

**La Pandemia de Gripe Española
y la Salud Mental**

Página 37

**¿Comer sano de forma
patológica o convertir el comer
sano en patológico?**

ci Capital intelectual

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

STAFF

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

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

circadianos tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos, y se sugiere que los procesos inflamatorios serían un mecanismo posible de explicación de esta relación bien establecida. Las alteraciones del sueño y de los ritmos circadianos son factores modificables, y mientras que los datos sobre los efectos del tratamiento de las alteraciones del sueño sobre los procesos inflamatorios son escasos y preliminares, el tratamiento del sueño y los ritmos de comportamiento sí han mostrado un efecto positivo sobre el pronóstico de la salud mental. Incluso más importante, el tratamiento de los trastornos del sueño podría reducir el riesgo de suicidio.

Se necesitan más investigación en el futuro para entender los mecanismos de acción y para mejorar la disponibilidad de tratamientos basados en la evidencia para tratar los trastornos del sueño en pacientes con trastornos mentales. Esperemos que este Informe Especial ayude a entender mejor algunas de estas relaciones y conduzca a mejorar el cuidado de los pacientes.

La Dra. Benca es Titular de la Cátedra de Psiquiatría y Conducta Humana en la Escuela de Medicina de la Universidad de California en Irvine. Informa que se ha desempeñado como consultora para Eisai, Genomind, Jazz y Merck.

La fuerte relación entre sueño y suicidio

Wilfred R. Pigeon, PhD
y Todd M. Bishop, PhD

La cada vez más alta tasa de suicidios en Estados Unidos constituye una molesta crisis de salud pública. Entre 2007 y 2017, el suicidio fue la décima causa de muerte, y costó la vida de casi medio millón de personas.¹ Aun sorprende más el hecho de que el suicidio es la cuarta causa de muerte entre personas de 35 a 54 años y la segunda causa de muerte para quienes tienen entre 10 y 34 años. Sobre la base de datos epidemiológicos de 2018, 1,4 millones de adultos por año realizan un intento de suicidio fallido y 10,4 millones albergan ideaciones suicidas graves.² Entre los muchos factores de riesgo de pensamientos y conductas suicidas, uno que aparece consistentemente como un factor de riesgo independiente es el trastorno del sueño (en su acepción más amplia), junto con los más específicos de insomnio, pesadillas y apnea del sueño.^{3,4}

Una de las razones por las que esta relación sueño-suicidio es tan importante es porque los trastornos del sueño representan un factor de riesgo modificable. Como se hiciera notar hace ya una década, diversas intervenciones de medicina del sueño marcan una diferencia en la vida de las personas que podrían encontrarse en un camino hacia el suicidio.⁵

Todavía no está completamente establecido si la mejora del sueño reduce el suicidio.

Sin embargo, en un análisis reciente de un amplio estudio de registros médicos, se

observó que realizar una consulta de medicina del sueño constituía un factor protector ante posteriores intentos de suicidio entre quienes tenían trastornos del sueño.⁶

Existen también algunos datos que sugieren que la terapia cognitivo-conductual para insomnio (TTCi) reduce los pensamientos suicidas.^{7,8}

Los mecanismos por los cuales la mejora del sueño podría reducir el riesgo están todavía sin confirmar. Indirectamente, podemos decir con cierta seguridad que los trastornos del sueño (por ej. insomnio, apnea del sueño) están fuertemente relacionados con el desarrollo y evolución de la depresión, y que su reversión mejora el estado de ánimo. Otros mecanismos a través de los cuales el mal dormir puede asociarse con pensamientos y conductas suicidas son, posiblemente, mayor impulsividad, desregulación emocional y funcionamiento ejecutivo disminuido, cada uno de los cuales puede revertirse con mejoras en el sueño.

Dada la alta prevalencia del insomnio en las poblaciones psiquiátricas y la total capacidad de los psiquiatras para manejar el insomnio (a diferencia de la apnea del sueño), el foco primario de tratamiento debiera ser el insomnio.

Cribado de los trastornos del sueño

Con frecuencia los problemas de sueño se identifican en la evaluación psiquiátrica inicial o en el curso normal de un episodio de tratamiento, bien mediante una pregunta

IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Existe una sólida relación entre los trastornos del sueño y los pensamientos y las conductas suicidas. Dada la existencia de diversas intervenciones basadas en la evidencia para el tratamiento de los trastornos del sueño más habituales, un mayor uso de tratamientos para las alteraciones del sueño podría contribuir efectivamente a la prevención del suicidio.



general (“¿Tiene problemas para dormir?”) o bien por la queja del paciente (“Duermo muy mal”). Nosotros recomendamos enérgicamente aprovechar el uso de las herramientas estándar de evaluación de depresión para identificar también los problemas de sueño. Por ejemplo, el punto 3 del Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9 por sus siglas en inglés), que investiga insomnio e hipersomnia, es un buen identificador de insomnio clínicamente significativo.⁹ A una puntuación de 1 o más en esta escala de tipo Likert de 0 a 3 pueden seguir unas preguntas para confirmar rápidamente la posible presencia de cualquiera de los dos trastornos del sueño más comunes, insomnio y apnea del sueño.

Alternativamente, para evaluar problemas de sueño también se pueden utilizar el Índice de Gravedad del Insomnio de 7 puntos (ISI) y el Cuestionario Stop-Bang de 8 puntos.^{10, 11} Ambos son instrumentos eficientes y bien validados para detectar el insomnio y la apnea, respectivamente.

Evaluación de suicidio/seguridad

Una barrera frecuente, incluso entre los profesionales de la salud mental, para una evaluación real del riesgo de suicidio, reside en la incomodidad por parte del clínico para preguntar al paciente sobre el suicidio.

Por lo tanto, vale la pena destacar la importancia de requerir a los pacientes sobre todos los aspectos del riesgo de suicidio. Estas preguntas implican investigar desde si el paciente está pensando en matarse hasta si han hecho algún plan o han comenzado a conseguir los medios para intentar el suicidio.

Para quienes están involucrados en la formación médica tanto de pre-graduados como de residentes, la combinación de la enseñanza tradicional para prevención del suicidio junto con videos de interacciones estandarizadas con pacientes puede mejorar la preparación para la evaluación del suicidio.¹² Tener un protocolo de seguridad bien establecido y

La terapia cognitivo-conductual (TCC) para la prevención del suicidio es la única intervención con suficientes evidencias empíricas para justificar una recomendación sólida.

personal clínico entrenado para su uso le liberará a usted y sus compañeros de realizar evaluaciones minuciosas, con la confianza de saber que existe un plan de manejo de riesgo, si este apareciera o empeorara. Por la misma razón que pedimos a los pacientes que escriban su propio plan para una crisis, lo mejor es tener protocolos de seguridad que puedan ser utilizados fácilmente cuando la situación los reclama (véase **Tabla 1** para ejemplos de protocolos).

Los contratos médico-paciente de tipo “no-harm” que implican un compromiso del paciente para no causarse daño y que son ampliamente utilizados en EEUU, tienen un valor limitado. En cambio, se recomienda el uso de planes de seguridad o planes de crisis, con una mayor participación del paciente.¹³ Los planes de seguridad y los de crisis difieren levemente, pero tienen muchas características en común. (**Tabla 2**).

Planificación del tratamiento

Si bien la presencia de quejas por el mal dormir o el trastorno del sueño pueden incrementar el riesgo de suicidio en comparación con la ausencia de problemas del sueño en pacientes con características por lo demás similares,

esto no cambia significativamente el abordaje del tratamiento de las tendencias suicidas. Una excepción importante es que los pacientes que están siendo tratados con hipnóticos-sedantes tienen a su disposición medios potenciales de suicidio (o sea, sobredosis); esto debe ser evaluado como parte de plan de seguridad o crisis. El resto de tratamientos recomendados para la prevención del suicidio pueden ser utilizados en los pacientes con trastornos del sueño.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) para la prevención del suicidio es la única intervención con suficientes evidencias empíricas para justificar una recomendación sólida; ningún otro tratamiento no farmacológico ni farmacológico para la prevención del suicidio tiene suficientes evidencias como para justificar más que una recomendación débil de su aplicación.¹³

En cambio, existen tratamientos con mucha evidencia y altamente recomendables para varios trastornos del sueño.

En general, las intervenciones estándar de sueño pueden también ser aplicadas con mínimas modificaciones a pacientes con ideas suicidas, siempre que existan un plan de seguridad por parte del médico y un plan de crisis por parte del paciente.

Por ejemplo, la sospecha de apnea llevaría a una derivación para la evaluación diagnóstica en una unidad del sueño. Para las pesadillas, que pueden aparecer como pesadillas idiopáticas, pero más comúnmente están asociadas con estrés postraumático, se considera que hay dos intervenciones que cuentan con la máxima evidencia: el uso de prazosina (agonista de los receptores α_1 adrenérgicos) y la terapia de ensayo/repaso en imaginación (“imagery rehearsal therapy”).

Para el trastorno del insomnio, la TCC es el tratamiento de primera línea recomendado.¹⁴ Generalmente, la TCC consiste en 6 a 8 sesiones grupales o individuales semanales que incluyen psicoeducación del sueño,

TABLA 1

Muestra de elementos del protocolo de seguridad

Herramientas de evaluación disponibles.	Escala de valoración de la gravedad de la conducta suicida de la Universidad de Columbia (C-SSRS).
Soporte clínico	Servicios de psiquiatría de emergencia para casos agudos.
Teléfono de información para crisis.	"Teléfono de la esperanza" y similares
Criterios claros para decidir la hospitalización.	El paciente tiene un plan, acceso a los medios y respalda el procedimiento de actuación.
Información posterior a la evaluación.	Consulta para revisión o dudas tras el episodio de alto riesgo.

control de estímulos, restricción del sueño, higiene del sueño y terapia cognitiva. Su efecto tiende a ser más duradero que las intervenciones farmacológicas. Esta forma de tratamiento se ha administrado de forma efectiva a numerosos pacientes con comorbilidad y puede tener efectos positivos sobre el estado de ánimo.

Como segunda línea para el tratamiento del insomnio diversas cuando no hay respuesta a TCCi o este tratamiento está contraindicado, se recomiendan varias opciones farmacológicas. A pesar de lo que indican las guías de práctica clínica, la farmacoterapia para el insomnio es mucho más común que la TCC u otros enfoques similares, y suele ser preferido por algunos pacientes. Se puede recetar hipnóticos con seguridad a pacientes suicidas con insomnio, lo que se ha hecho con zolpidem, que podría reducir la ideación suicida.¹⁶ El médico que los receta debe saber que muchos hipnóticos vienen con una advertencia de seguridad; la sobredosis es la forma más común de intentos de suicidio, y el uso de medicamentos sedantes (p.ej. trazodona, tiagabina) fuera de indicación tiene un significativo perfil daño/beneficio.¹⁵

Los psiquiatras se encuentran en excelente posición para manejar la retirada del tratamiento con hipnóticos ante la no escasa persistencia de insomnio grave a pesar del uso de múltiples medicaciones sedantes tomadas por la noche. Encontramos muchos pacientes que presentan trastorno depresivo mayor, insomnio e ideación suicida a quienes se les han recetado antidepresivos (p.ej., fluoxetina 40 mg) y también están tomando un agonista benzodiazepínico (p.ej., zolpidem 10 mg) y trazodona 100 mg o quetiapina 150 mg, complementándolos con formulaciones de venta libre (OTC) por encima de la dosis recomendada (p.ej., difenhidramina, doxilamina, melatonina). Los planes de interrupción pueden ser anteriores o combinarse con TCC, aunque la segunda opción sería más ventajosa.

Por otro lado, cuando los pacientes presentan insomnio y otra condición concurrente (p.ej., depresión, trastorno de estrés postraumático, dolor crónico) existe buena evidencia

Los pacientes se podrían beneficiar de apps que ayudan a supervisar la conducta y completar un diario de sueño.

de que la TCC se puede combinar con tratamiento psicológico o farmacológico dirigido a la enfermedad concurrente. Por ejemplo, TCC se puede combinar con un antidepresivo en pacientes deprimidos o con tratamientos contra el TEPT. Con un plan de seguridad adecuado, los pacientes que manifiestan pensamientos suicidas pueden ser tratados de forma similar.

Reconocemos que una serie completa de TTC podría no adaptarse al modelo clínico de todos y cada uno de los psiquiatras y/o que tienen pocas opciones de derivación apropiadas. Para estos casos existen alternativas. Se han utilizado versiones abreviadas de TTC

con buenos resultados, que tienen un solo componente de la misma (p.ej. control de estímulos, restricción del sueño).^{18, 20}

Para muchos pacientes resulta insuficiente la muchas veces recomendada higiene del sueño. Si esta se administra como el método primario para abordar el insomnio, podría mejorarse incorporando metas específicas sistemáticamente (p.ej. reducir la ingesta de cafeína, limitar las siestas), realizando un seguimiento diario, y resolviendo problemas en las sesiones de control.

Conclusión

La respuesta al tratamiento de los trastornos del sueño mejora con la evaluación periódica, el seguimiento y/o la titulación del tratamiento. Por ejemplo, aconsejar al paciente que complete un diario del sueño cada mañana y programar con él una sesión semanal o quincenal para interpretar los resultados y ajustar de acuerdo a ellos el programa de sueño. De igual manera, los pacientes que inician terapia de presión de aire positiva (PAP) para la apnea del sueño también se beneficiarán con las consultas psiquiátricas al principio del proceso para alentar y apoyar el cumplimiento del tratamiento. Más aún, los pacientes podrían encontrar beneficios en el uso de aplicaciones o plataformas de internet que ayudan al seguimiento de la conducta y a completar la información de un diario del sueño, así como para suministrar formación adicional.

Aunque hay una multitud de situaciones clínicas que exponen al paciente a las ideaciones suicidas, añadir la evaluación del sueño y su tratamiento en el plan clínico tiene muchas ventajas. En primer lugar, la mejora del sueño no solo produce una liberación inmediata de los síntomas relacionados con el sueño, sino que también puede conllevar una mejora de otras comorbilidades como la depresión. En segundo lugar, los trastornos del sueño suponen un relativamente bajo estigma de entrada para el tratamiento, y el éxito en el tratamiento de una terapia del sueño puede insuflar confianza en el paciente de que el tratamiento funciona y que la inversión merece la pena.

TABLA 2

Contenido de un plan de seguridad o crisis

1. Entrevista semiestructurada para las crisis suicidas recientes.
2. Identificar situaciones de estrés o queja recientes.
3. Identificar en colaboración los siguientes: - Signos claros de aviso de crisis. - Habilidades de autocuidado y autogestión. - Contactos sociales y disponibilidad de espacios de socialización como distracción de los pensamientos suicidas. Apoyo social (amistades, familiares, cuidadores) que ayuden a resolver la crisis.
4. Restringir el acceso a medios letales.
5. Suministrar información de contacto de profesionales médicos, otros profesionales y el teléfono de prevención del suicidio.



Entonces, ¿cuáles son las acciones factibles para el clínico que desea abordar la relación sueño-suicidio?

Presentamos tres áreas de enfoque:

- Identificación de problemas del sueño.
- Evaluación de tendencias suicidas y planificación de seguridad.
- Opciones de tratamiento de trastornos del sueño y pacientes suicidas.

Finalmente, los trastornos del sueño han sido asociados a un mayor riesgo de suicidio, por lo que su tratamiento podría reducir este riesgo.

El Dr. Pigeon es Profesor de Psiquiatría y Ciencias de Salud Pública, Centro Médico de la Universidad de Rochester, Rochester, NY, y Director Ejecutivo del Centro de Excelencia para la Prevención del Suicidio, Centro Médico de Canandaigua VA, Departamento de Asuntos de Veteranos de EE.UU.; el Dr. Bishop es Profesor Adjunto de Psiquiatría, Centro Médico de la Universidad de Rochester, y Especialista en Ciencias de la Salud, Centro de Excelencia para la Prevención del Suicidio, Centro Médico de Canandaigua, VA. El Dr. Pigeon informa que es consultor de CurAegis Technologies, Inc; y el Dr. Bishop informa que no tiene ningún conflicto de interés respecto del tema de este artículo.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention, National Centers for Injury Prevention and Control. Webbased Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS).
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2018 National Survey on Drug Use and Health.

Podrían hallar un beneficio en aplicaciones que ayudan a monitorizar la conducta y los datos de los diarios del sueño.

- Pigeon WR, Pinquart M, Conner K., "Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors". *J Clin Psychiatry*. 2012; 73: 1160-1167.
- Bishop TM, Ashrafioun L, Pigeon WR., "The association between sleep apnea and suicidal thought and behavior: an analysis of national survey data". *J Clin Psychiatry*. 2017; 79: pii: 17m11480.
- Pigeon WR, Caine ED., "Insomnia and the risk for suicide: does sleep medicine have interventions that can make a difference?". *Sleep Med*. 2010; 11: 816-817.
- Bishop TM, Walsh PG, Ashrafioun L, et al., "Sleep, suicide behaviors, and the protective role of sleep medicine". *Sleep Med*. 2020; 66: 264-270.
- Trockel M, Karlin BE, Taylor CB, et al., "Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia on suicidal ideation in veterans". *Sleep*. 2015; 38: 259-265.
- Christensen H, Batterham PJ, Gosling JA, et al., "Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the Good Night Study): a randomised controlled trial". *Lancet Psychiatry*. 2016; 3: 333-341.
- MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Mais-to SA, "Evaluation of the PHQ-9 item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care". *J Gen Intern Med*. 2012; 27: 339-344.
- Morin CM, *Insomnia: Psychological Assessment and Management*. New York, NY. Guilford Press; 1993.

- Chung F, Abdullah HR, Liao P, "STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea". *Chest*. 2016; 149: 631-638.
- Cross WF, West JC, Pisani AR, et al., "A randomized controlled trial of suicide prevention training for primary care providers: a study protocol". *BMC Med Educ*. 2019; 19:58.
- Department of Veterans Affairs and Health Affairs, Department of Defense. VA/DoD *Clinical Practice Guideline for the Assessment and Management of Patients at Risk for Suicide*. 2019.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al., "Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline". *J Clin Sleep Med*. 2017; 13: 307-349.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al., "Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians". *Ann Intern Med*. 2016; 165: 125-133.
- McCall WV, Benca RM, Rosenquist PB, et al., "Hypnotic medications and suicide: risk, mechanisms, mitigation, and the FDA". *Am J Psychiatry*. 2017; 174: 18-25.
- McCall WV, Benca RM, Rosenquist PB, et al., "Reducing suicidal ideation through insomnia treatment (REST-IT): a randomized clinical trial". *Am J Psychiatry*. 2019; 176: 957-965.
- Pigeon WR, Funderburk JS, Cross W, et al., "Brief CBT for insomnia delivered in primary care to patients endorsing suicidal ideation: a proof-of-concept randomized clinical trial". *Transl Behav Med*. 2019; 9: 1166-1177.
- Germain A, Moul DE, Franzen PL, et al., "Effects of a brief behavioral treatment for late-life insomnia: preliminary findings". *J Clin Sleep Med*. 2006; 2: 403-406.
- Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al., "Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update: an American Academy of Sleep Medicine report". *Sleep*. 2006; 29: 1415-1419.

INFORME ESPECIAL. TRASTORNOS DEL SUEÑO

El insomnio en las principales enfermedades psiquiátricas: aspectos clínicos y terapéuticos

Dra. Francesca Cañellas Dols

Introducción

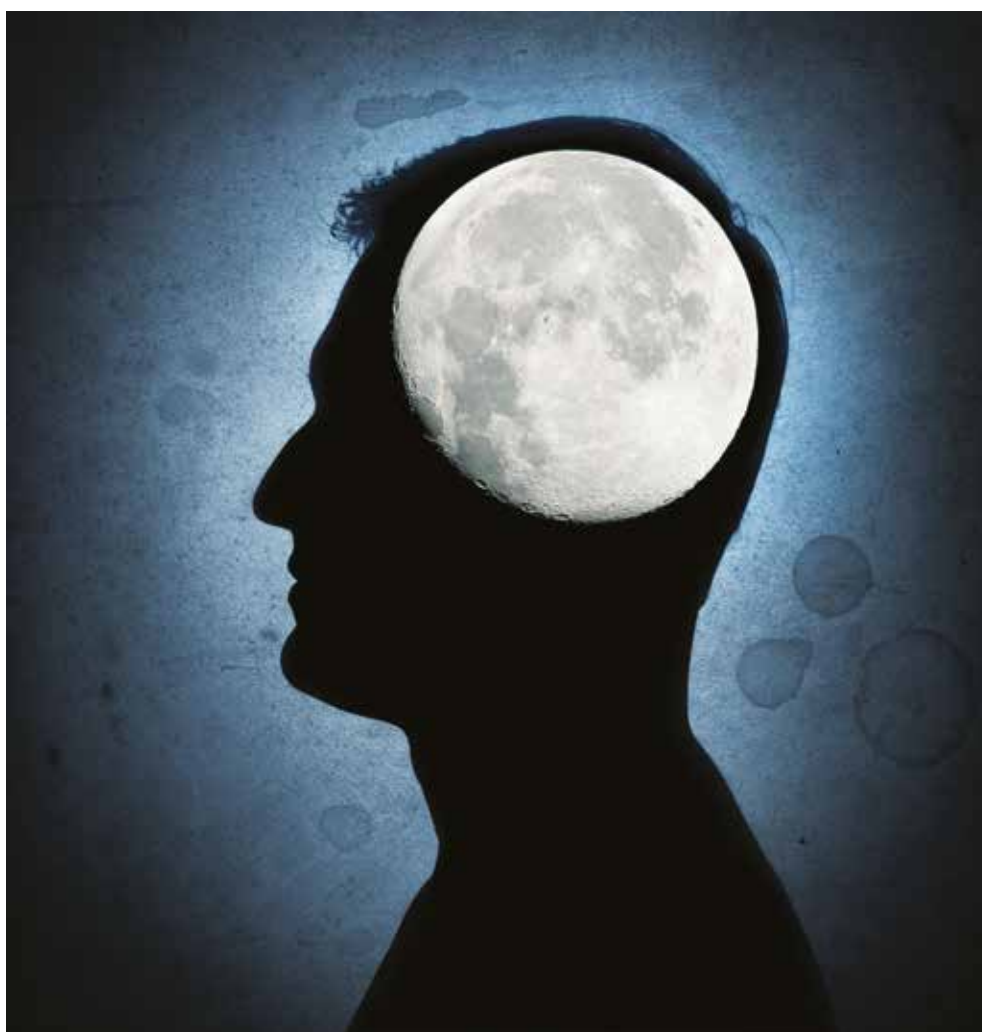
La relación entre salud mental y sueño, fundamentalmente con el insomnio es conocida. Estudios ya clásicos, encontraron que el 78 % de los pacientes con trastornos mentales durante la fase aguda y el 33 % durante el seguimiento presentaban insomnio (Benca et al., 1992). En una cohorte de pacientes con insomnio, el 40% de los casos, tenían un trastorno psiquiátrico asociado, frecuentemente ansiedad o depresión (Kales et al., 1984). Por otra parte, los trastornos psiquiátricos son frecuentes en los pacientes con problemas de sueño (M. J. Sateia, 2009). Esta relación sueño - salud mental se ha visto reforzada por los resultados de estudios genéticos que han hallado una asociación entre trastornos del sueño y psiquiátricos (Lane et al., 2017), especialmente con el insomnio (Hammerschlag et al., 2017). Recientemente, por desgracia, la pandemia del COVID ha mostrado con fuerza esta relación, ya que los trastornos de sueño, junto con la ansiedad aumentaron enormemente en los estadios iniciales de la pandemia (Sher, 2020).

La presencia de un insomnio asociado a un trastorno psiquiátrico ejerce un efecto negativo sobre el curso evolutivo de la enfermedad ya que empeora el funcionamiento del paciente (Soehner et al., 2013). Se ha demostrado que cuando se tratan los problemas de sueño, los problemas de salud mental disminuyen (Freeman et al., 2020). Estos autores señalan la conveniencia de una mayor formación de los profesionales de salud mental en el diagnóstico y tratamiento de las patologías del sueño y proponen incluir una evaluación sistemática del sueño en todas las consultas psiquiátricas.

En este trabajo revisaremos el concepto de insomnio y su relación con algunas de las principales enfermedades psiquiátricas. En la parte final, recordaremos algunos puntos clave del tratamiento del insomnio. Con algunas particularidades, dependiendo de la enfermedad, el tratamiento del insomnio en pacientes psiquiátricos es el mismo que en los demás pacientes.

Insomnio

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente cuya característica principal es la queja de un sueño insatisfactorio. No se define por la cantidad de sueño nocturno. Los pacientes con insomnio sufren dificultades para dormir durante la noche, fatiga, irritabilidad, y dificultades de concentración durante el día.



Los diarios de sueño
son muy útiles para obtener
una visión precisa
de los horarios de sueño
nocturno, siestas, actividad
durante el día, etc.

Los diferentes estudios epidemiológicos dan cifras de prevalencia muy dispares, dependiendo de los diferentes criterios que utilizan para definir el insomnio. Más de un tercio de los adultos refieren síntomas de insomnio, aproximadamente un 20 % los refieren acompañados de alteraciones diurnas, y un 10 % cumple criterios diagnósticos (Ohayon & Roth, 2003). El insomnio es más frecuente en

mujeres, en personas de mayor edad y en las personas que sufren enfermedades médicas generales o psiquiátricas concomitantes. En más del 50% de los casos tiene un curso crónico.

Los criterios diagnósticos del DSM-5 y el ICSD-III (American Psychiatric Association, 2013; M. J. Sateia, 2014), definen el trastorno por insomnio como una entidad clínica caracterizada por la queja subjetiva de insatisfacción por la cantidad y/o la calidad de sueño asociado a uno o más de los siguientes síntomas: dificultad para conciliar el sueño, dificultad para mantenerlo debido a despertares frecuentes o a problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar, o despertar demasiado pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir. Debe producirse como mínimo de 3 noches a la semana, durante un mínimo de 3 meses y no debe poder explicarse por el uso de sustancias, medicaciones u otro trastorno o enfermedad. Finalmente, debe producirse a pesar de la adecuada oportunidad de poder dormir, lo que lo diferencia de la privación de sueño. Las clasificaciones



actuales no distinguen si el insomnio es un trastorno independiente o se presenta junto con otra enfermedad.

Anteriormente se categorizaba secundario si se consideraba que era debido a otro problema médico, psiquiátrico o a un abuso de sustancias, o primario si no se encontraba causa. Sin embargo, en la práctica clínica muchas veces es muy difícil determinar si otra enfermedad es la causa del insomnio (Abad & Guilleminault, 2005). Por otra parte, los estudios longitudinales han demostrado que es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, fundamentalmente la depresión y el abuso de sustancias (Ford & Kamerow, 1989; Franzen & Buysse, 2008).

Aunque la etiología todavía no ha sido bien identificada, podríamos decir que en la fisiopatología del insomnio hay factores genéticos, ambientales, conductuales y fisiológicos que culminan en un estado de hiperalerta. Los individuos con insomnio tienen unos niveles de alerta cortical más elevada tanto durante la vigilia como durante el sueño (Riemann et al., 2010).

El diagnóstico de insomnio requiere una meticulosa historia clínica general y del sueño (Morin & Benca, 2012) Ver Tabla 1.

Se ha descrito un modelo heurístico explicativo del insomnio llamado de las “3-P” (Spielman et al., 1987), que es muy útil para la evaluación de un paciente con insomnio, y en el que se ha basado el tratamiento psicoterapéutico cognitivo conductual focalizado en el insomnio (TCC-I). Los factores Predisponentes

aumentan el riesgo de desarrollar insomnio, por tanto, la evaluación debe incluir antecedentes familiares y la propensión del paciente a tener problemas para dormir relacionados con situaciones de estrés. Los factores Precipitantes son factores médicos, ambientales o psicosociales relacionados con el inicio del problema de sueño. Los factores Perpetuantes son conductas, creencias y otros que conducen a un círculo vicioso de alteración del sueño. Por ejemplo, muchas personas con insomnio pasan más tiempo en la cama tratando de recuperar sueño. Mayor tiempo en cama y mayor atención y esfuerzo por intentar dormir, alimentan la hiperactividad y perpetúan el insomnio.

El diagnóstico de insomnio se basa en los síntomas referidos por el paciente, no solo en la duración objetiva del sueño. Los pacientes suelen tener una percepción alterada del sueño, subestiman su duración y sobrestiman la de la vigilia durante la noche. Se han sugerido algunos criterios más objetivos para facilitar el diagnóstico: *latencia de sueño superior a 30 minutos, despertares nocturnos superiores a 30 minutos, eficiencia de sueño inferior al 85%, o una duración total del sueño inferior a 6 h, más de tres noches por semana*. Una clave importante es la presencia de *alteraciones diurnas*, si no aparecen, debe hacerse el diagnóstico diferencial con los dormidores cortos, personas que precisan menor cantidad de sueño. Los diarios de sueño son muy útiles para obtener una visión precisa de los horarios de sueño nocturno, siestas, actividad durante el día, etc. El diagnóstico

de trastorno de insomnio, como entidad independiente, no es necesario para todos los pacientes con síntomas de insomnio. Debe hacerse solo si los síntomas son graves y precisan una atención clínica independiente.

Alteraciones de sueño en los trastornos de ansiedad

Aunque se consideraba que los trastornos del sueño eran secundarios, cada vez hay más pruebas de que la alteración del sueño contribuye etiológicamente a los trastornos de ansiedad (Cox & Olatunji, 2020). La ansiedad y el insomnio comparten sistemas neurobiológicos. La falta de sueño provoca ansiedad, y la ansiedad es posiblemente la emoción que más perturba el sueño. La activación cognitiva, presenta un papel destacado en el insomnio de estos pacientes, en forma de pensamientos recurrentes, intrusivos, cuyo contenido está en relación con la dificultad para conciliar el sueño o a las consecuencias desagradables de su problema (Harvey et al., 2011). Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), tienen un mayor nivel de alerta cortical que la población general tanto durante la vigilia como durante el sueño (Stein & Sareen, 2015). En ellos, el aumento del grado de activación dificultaría tanto la conciliación como el mantenimiento del sueño.

Los estudios polisomnográficos (PSG) han encontrado signos inespecíficos en el sueño de los pacientes con trastornos de ansiedad: aumento de la latencia, menor eficiencia del

TABLA 1

Evaluación del insomnio

1. Queja de insomnio: aspectos cualitativos y cuantitativos
 - a. Síntomas (latencia de sueño, despertares, ...)
 - b. Inicio (gradual o abrupto, circunstancias cambios en la salud, estresores)
 - c. Frecuencia, duración
 - d. Gravedad, síntomas diurnos
 - e. Curso (episódico, persistente), factores precipitantes y perpetuantes (estrés, dolor, etc)
2. Condiciones y actitudes antes del sueño (horarios, actividades antes de dormir, uso de pantallas, dormitorio)
3. Horarios de sueño y actividad, siestas, alteraciones del ritmo circadiano, vigilia pre-sueño, tiempo en cama, etc
4. Funcionamiento diurno (fatiga vs somnolencia), actividades, ejercicio
5. Uso de sustancias (alcohol, café, otros estimulantes) y fármacos (antidepresivos, antihipertensivos, esteroides, ...)
6. Síntomas de otros trastornos del sueño (ronquidos, movimiento de extremidades, parasomnias, ...)
7. Historia clínica: enfermedades medicas y psiquiátricas y exploración física.
8. Respuesta a diferentes tratamientos
9. Diario de sueño (al menos 2 semanas); actigrafía; Polisomnografía: solo en casos de sospecha de apneas o parasomnias

sueño, disminución de sueño de ondas lentas y un mayor número de despertares que afecta la continuidad del sueño. No han encontrado signos diferenciales entre ellos, excepto en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Baglioni et al., 2016).

Los pacientes con TOC tienen un tiempo total de sueño más corto, con un aumento del tiempo de conciliación, pero no tienen una alteración de la continuidad del sueño. Además, dichos pacientes tienen alteraciones del sueño REM comparables a los encontrados en la depresión. Los pacientes con TOC tienen un insomnio de conciliación y, además, las obsesiones y los rituales pueden retrasar de forma considerable la hora de acostarse.

Probablemente el TAG es la causa más frecuente de insomnio. Los pacientes habitualmente refieren dificultades para conciliar el sueño, un sueño superficial y un aumento del número de despertares espontáneos. También presentan fatiga y falta de energía diurna.

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por la reexperimentación, recurrente, no deseada del hecho traumático previo. Estos pacientes suelen presentar un insomnio importante, con dificultades para conciliar y mantener el sueño, y son características las pesadillas recurrentes, provocando despertares angustiosos. Estudios prospectivos muestran que las dificultades para dormir antes de un trauma y en las semanas y meses posteriores son predictores de aparición de un TEPT. Existe una evidente relación recíproca entre ansiedad e insomnio, y una intervención TCC-I sobre el sueño mejora el pronóstico del trastorno de ansiedad (Shalev et al., 2017).

Alteraciones del sueño en la Depresión

Estudios de cohortes han mostrado que la privación crónica de sueño aumenta el riesgo de depresión y que el insomnio no es una consecuencia, sino que aparece antes que la depresión y aumenta el riesgo de sufrirla (Hertenstein, 2019). La no restauración de un sueño reparador tras un episodio depresivo se asocia con mayor frecuencia de recaídas. Datos en adolescentes privados de sueño debido a la utilización de pantallas por la noche, han confirmado la relación entre sueño y depresión. Se ha descrito que la duración más larga de sueño en adolescentes les protege de la depresión (Berger et al., 2019) y que la privación de sueño aumenta el riesgo de sufrirla.

En fase aguda un 90% de los pacientes depresivos adultos presentan insomnio. Las alteraciones más típicas son los múltiples despertares nocturnos y el despertar matutino precoz, a veces de madrugada, muy angustiante. La duración del sueño en las depresiones graves suele ser corta o muy corta. El paciente tiene la sensación de un sueño no reparador, que, en su opinión, explica la gran sensación de fatiga que siente. Por ello a veces se levanta muy tarde, pasando la mayor parte de la mañana a oscuras en la cama. Muchas veces el paciente refiere sueños angustiantes muy vívidos.

Los estudios de polisomnografía (PSG) en pacientes con Depresión Mayor muestran unas alteraciones muy típicas. En fase depresiva, un acortamiento de la latencia del primer episodio REM, un aumento de la duración y porcentaje de sueño REM, un aumento de la densidad de movimientos oculares

rápidos y una alteración de la distribución temporal del sueño REM a lo largo de la noche. También tienen alteraciones del sueño NREM, fundamentalmente una disminución global del sueño lento profundo, que también está anormalmente distribuido durante la noche, con un primer periodo de sueño NREM más corto (Lauer, 1995). Estas alteraciones halladas en las PSG tienen relación con los síntomas clínicos, a mayor alteración del sueño mayor gravedad del episodio depresivo y mayor variación circadiana del ánimo, despertar precoz, disminución del apetito, anhedonia, humor no reactivo, enlentecimiento psicomotor y presencia de síntomas psicóticos; también se relaciona con el número de hospitalizaciones y con la duración del episodio depresivo actual. Además, se ha observado una relación entre la poca calidad de sueño percibida, con un mayor riesgo de suicidio (Asarnow & Manber, 2019).

Alteraciones del sueño en el Trastorno Bipolar

Las alteraciones del sueño aparecen de manera muy característica como pródromos en el inicio o en las recaídas de los pacientes con Trastorno Bipolar (TB), y a veces persisten durante los periodos intercríticos.

Episodio depresivo.

El insomnio es el síntoma más frecuente antes de una fase depresiva, y puede aparecer incluso meses antes del inicio del episodio. A pesar de ser menos frecuente, la hipersomnia representa la alteración de sueño más específicamente asociada a un inicio de fase depresiva de TB. Se manifiesta en el 15%-33% de jóvenes con riesgo para TB, entre 6 y 7 meses antes de un inicio depresivo (Pancheri et al., 2019). El hallazgo de hipersomnia en poblaciones de riesgo debería hacer sospechar siempre el diagnóstico de trastorno bipolar en una primera depresión (Murru et al., 2019).

Episodio maníaco.

En el inicio de un episodio maníaco encontramos una reducción de la necesidad de dormir, que en muchas ocasiones alerta a los allegados del paciente de la aparición de una descompensación maníaca de un TB. La reducción de la necesidad de dormir puede estar presente incluso meses antes del episodio maníaco. Las poblaciones de alto riesgo con insomnio presentan hasta casi 15 veces mayor riesgo de desarrollar una manía según estudios prospectivos. Jóvenes con alto riesgo para TB presentan insomnio en aproximadamente un 50% de los casos incluso años antes del inicio de la enfermedad que debuta como una fase maníaca (Pancheri et al., 2019).

Identificar estos estadios precoces es muy importante ya que pueden ser susceptibles de tratamientos específico (p.e. abordaje de insomnio y regularización de los ritmos circadianos) y prevenir un inicio o una recaída de una fase depresiva o maníaca. La monitorización, tanto por el paciente como por sus cuidadores, del sueño y del ritmo sueño-vigilia representan,

desde hace años, uno de los pilares de las intervenciones psicoeducativas en TB, que han demostrado reducir de forma significativa las recaídas tanto depresivas como maníacas (Popovic et al., 2013).

Alteraciones de sueño en la Esquizofrenia

Una evaluación sistemática del sueño en pacientes con un primer episodio psicótico ha mostrado la presencia de por lo menos un trastorno en más del 80% de ellos (Ropper et al., 2019). Como en el caso de la depresión y de la manía, el insomnio, anuncia frecuentemente un empeoramiento de los síntomas o una recaída clínica. A veces se acompaña de episodios de alucinaciones hipnagógicas con contenido angustiante y pesadillas intensas y frecuentes. El déficit de sueño de ondas lentas se correlaciona con un mayor déficit cognitivo y con una peor consolidación de la memoria en los pacientes esquizofrénicos (Chouinard et al., 2004). En ocasiones un insomnio importante persiste a pesar de la mejoría o la remisión clínica (Benca et al., 1992).

Muchos pacientes tienen una mala higiene de sueño probablemente debido a los efectos de la medicación, el retraimiento social o el uso de tóxicos como café, alcohol o cannabis, y presentan a menudo una inversión del ritmo de actividad reposo, que agrava las alteraciones del sueño, siendo frecuente una inversión del ritmo sueño-vigilia. También se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia presentan mayor prevalencia de trastornos del sueño relacionados con la respiración, secundaria quizás a la obesidad inducida por los antipsicóticos. El impacto del insomnio en el curso de la enfermedad es directo, ya que su presencia, con o sin alteración de los ritmos circadianos, está asociada con un peor pronóstico en funcionamiento (Meyer et al., 2020).

Se ha visto que las intervenciones cognitivo-conductuales específicamente dirigidas a los problemas de sueño, además de mejorar el sueño, contribuyen a la reducción de delirios y alucinaciones. La intervención se enfoca a estabilizar los ritmos, fomentar hábitos saludables e incrementar la actividad física durante el día.

Tratamiento del Insomnio en psiquiatría

La correcta evaluación del paciente con insomnio nos dará las claves para el tratamiento, ya que el mejor tratamiento es el etiológico. Si no se puede reconocer la causa, el tratamiento será sintomático y deberá incluir medidas no farmacológicas y si son necesarias medidas farmacológicas, mejor transitorias y a la mínima dosis de fármaco posible (Buysse, 2013). A veces sencillas intervenciones, como la explicación de hábitos de sueño correctos, mejoran cuadros leves, o iniciales. La falta de formación en estas técnicas limita su uso y en muchas ocasiones se empieza con tratamientos farmacológicos que agravan y cronifican el cuadro.



A las consultas de psiquiatría no suelen llegar pacientes con insomnios agudos o leves, sino insomnios crónicos graves y los que lo sufren en el contexto de enfermedades psiquiátricas. En estos pacientes es todavía más importante la realización de una correcta anamnesis para poder hallar las causas del insomnio y realizar un tratamiento orientado etiológicamente.

Los objetivos globales del tratamiento del insomnio serán mejorar aspectos cualitativos del sueño y si es posible cuantitativos, para reducir la angustia asociada con la falta de sueño, y mejorar la función diurna. Un primer paso, siempre, será dar información al paciente, tanto para que comprenda el origen de su problema, como para que conozca las medidas que se pueden llevar a cabo para resolverlo (tratamiento y prevención de recaídas). Es conveniente implicarlo en el proceso de toma de decisiones. Esto también ayuda a corregir aquellas ideas erróneas que pueda tener sobre el sueño y sobretodo las falsas expectativas.

Hay un consenso en las diferentes Sociedades de sueño que la psicoterapia cognitivo-conductual dirigida al insomnio (TCC-I) es el tratamiento de elección del insomnio crónico (Qaseem et al., 2016; Riemann et al., 2017) y es mejor si se inicia antes o juntamente con el tratamiento farmacológico (Morin et al., 2020). Los estudios clínicos demuestran que la TCC-I y la farmacológica combinadas al inicio de tratamiento, seguida de TCC-I sola es el esquema terapéutico que produce los mejores resultados a largo plazo.

En los pacientes con insomnio asociado a enfermedades psiquiátricas deberemos realizar conjuntamente la terapia del insomnio junto con el tratamiento del trastorno asociado. Aunque en algunos casos de depresión resistente, puede ser adecuado focalizar el tratamiento en el insomnio. Al mejorar el sueño mejoran también los síntomas depresivos (Asarnow & Mamber, 2019). En las depresiones de los adolescentes deberemos incidir en las medidas de control

de higiene de sueño y de los ritmos circadianos, así como de evitación de uso de pantallas por la noche. A menudo estas intervenciones serán suficientes para el control adecuado de los síntomas relacionados al sueño.

La TCC-I Consiste en un conjunto de técnicas de psicoterapia breve se pueden administrar en sesiones individuales o grupales, cuya eficacia parece ser mayor y más coste-efectiva. Incluso han demostrado su eficacia versiones breves de 2 o 3 sesiones o la TCC-I online. El conjunto de técnicas se compone de:

1 Medidas educativas y de “higiene del sueño”. Son recomendaciones para promover conductas que mejoran el sueño y evitar las que pueden interferirlo. Esta intervención por si sola es habitualmente insuficiente, pero es un eslabón imprescindible en la cadena de tratamientos. Es conveniente, tenerlas por escrito en un formato que pueda darse al paciente como recordatorio al final de la visita.

2 Técnicas de control de estímulos. Basados en técnicas de condicionamiento clásico para fortalecer la asociación cama – sueño. Por ejemplo, ir a dormir solo cuando se tenga sueño y evitar actividades en la cama que puedan interferir con el sueño como ver la TV o el uso de móviles.

3 Terapia de restricción sueño. Se trata más bien de restringir el tiempo en la cama junto a un control de horarios. Es especialmente eficaz para mejorar la eficiencia del sueño. Se basa en la evidencia de que el sueño está regulado por un proceso homeostático y uno circadiano. La privación de sueño aumenta el proceso homeostático, y mantener un horario de despertar por la mañana refuerza los ritmos circadianos.

4 Técnicas de relajación para reducir la tensión muscular, la excitación cognitiva y los pensamientos intrusivos incompatibles con el sueño. También se pueden utilizar técnicas de mindfulness.

TABLA 2

Pasos para un aproximación pragmática al tratamiento del insomnio (modificado a partir de (Buysse et al., 2017))

Primer paso: Evaluación

Optimizar el tratamiento de los trastornos comorbidos

Segundo paso: Tratamiento inicial

En insomnio crónico inicio de una intervención cognitivo conductual

En insomnio agudo sin comorbilidad uso de BZD o Z' varias noches, reducir progresivamente y suspender

Tercer paso: Evaluación de la respuesta

Evaluar el sueño y los síntomas diurnos. Si persisten los síntomas

- con intervención TCC-I considerar combinar el tratamiento con los fármacos mas apropiados según los síntomas

- con intervención farmacológica considerar cambio de grupo farmacológico

Cuarto paso: Evaluación de la respuesta y si persisten los síntomas reevaluar el diagnostico

Reevaluar y tratar las condiciones comorbidas

Reevaluar otros factores: Eventos vitales, nuevos problemas médicos o psiquiátricos

Tratar con nuevas intervenciones psicoterapéuticas o farmacológicas

Quinto paso: Tratamiento del insomnio resistente

Remitir a una unidad de sueño para valoración y PSG

Sexto paso: Monitorizar

Monitorizar la respuesta al tratamiento a largo plazo. Presencia de posibles secuelas

5 Terapia cognitiva: consiste en identificar y reemplazar aquellas creencias disfuncionales respecto al sueño y así modificar actitudes.

Uno de los problemas pendientes en el sistema de salud es la implementación de estas técnicas. Una posible solución, debido a la gran prevalencia del insomnio y el elevado consumo de hipnóticos en España, seria la implementación de estas técnicas de manera grupal en contextos de Atención Primaria, con personal no especializado, entrenado específicamente en TCC-I apoyados por enfermería de salud mental.

Tratamiento farmacológico

Sólo existen niveles de evidencia elevados para el uso a corto plazo de benzodiazepinas (BZD) y de los agonistas selectivos de BzRAs, más conocidos como hipnóticos "Z" (Buysse et al., 2017; Riemann et al., 2017; M. Sateia et al., 2017). Están indicados en el tratamiento sintomático del insomnio con o sin comorbilidad. Están especialmente indicados en el insomnio agudo o situacional; en el insomnio crónico deben utilizarse con precaución, mejor de forma intermitente en los momentos de exacerbación aguda. Ninguna guía recomienda su uso mas de 4 semanas. La interrupción del tratamiento debe ser gradual debido al insomnio de rebote y a los síntomas de abstinencia, por lo que es aconsejable una reducción progresiva de la dosis. Las contraindicaciones de las BZD son la apnea de sueño, la insuficiencia respiratoria y las demencias, y se recomienda prescribirlas con cuidado en pacientes con ronquido intenso y con deterioro cognitivo leve. Deben

utilizarse con mucha precaución en pacientes mayores de 65 años y en los que tienen antecedentes de abuso de sustancias ya que la adicción es frecuente.

Las diferencias farmacocinéticas entre los diferentes compuestos se pueden utilizar para

obtener ventajas clínicas. Por ejemplo, en pacientes con dificultades para dormir es mejor utilizar un fármaco de vida media corta y en los pacientes con dificultades para mantener el sueño es mejor un fármaco de vida media más prolongada. Las BZD utilizadas como ansiolíticos como clonazepam o clorazepato, con las mismas propiedades farmacodinámicas también pueden utilizarse como hipnóticos reforzando la dosis nocturna.

La melatonina tiene un efecto modesto pero significativo sobre la latencia del sueño. Se recomienda la utilización de melatonina de liberación prolongada a dosis de 2 mg en mayores de 55 años (Poza et al., 2018). Puede prescribirse hasta 13 semanas y no precisa reducción progresiva de las dosis. Se ha recomendado su uso en la deshabitación de las BZD (Clay et al., 2013), incluso en pacientes con esquizofrenia y TB (Baandrup, 2017). No hay recomendaciones del uso de la melatonina de liberación rápida en el insomnio.

Aunque las guías terapéuticas para el insomnio no ofrecen recomendaciones específicas, los antidepresivos y los antipsicóticos sedativos juegan un papel importante en el tratamiento del insomnio asociado a enfermedades psiquiátricas, y son actualmente muy utilizados (Frase et al., 2018). Los antidepresivos sedativos son efectivos y habitualmente bien tolerados en el insomnio de mantenimiento y en tratamientos crónicos. Los fármacos recomendados son la doxepina, la trazodona y la mirtazapina a dosis bajas.

El uso de antipsicóticos solamente estará indicado en el insomnio asociado a trastornos

TABLA 3

Hábitos de sueño saludables

HÁBITOS DIURNOS

- Mantenga un horario regular, lo mas importante es que se levante mas o menos a la misma hora, incluyendo lo fines de semana.
- Realice ejercicio físico durante el día y procure exponerse a la luz solar. No haga ejercicio 3 horas antes de ir a dormir.
- Evite hacer siestas durante el día de mas de 20 - 30 minutos.
- Elimine o disminuya el consumo de sustancias que afectan el sueño como el alcohol, la cafeína, la nicotina sobretudo por la tarde y la noche.

CONDICIONES QUE PROMUEVEN EL DORMIR

- Desconecte de las tensiones del día al menos dos horas antes de acostarse. Es útil efectuar antes de cenar una breve sesión de repaso de las actividades para el día siguiente y cerrar los temas pendientes.
- Establezca un ritual relajante antes de acostarse, como escuchar musica, tomar un baño, leer algo poco estimulante, etc.
- Vaya a la cama sólo cuando se tenga sueño. No vaya con hambre o después de comer o beber demasiado.
- Mantenga un entorno agradable, tranquilo y con temperatura adecuada en el lugar donde duerma. Evite ver TV en la cama, utilizar tabletas o el móvil.
- Permanezca en la cama sólo el tiempo necesario. Reducir el tiempo en la cama mejora la calidad del sueño.

SI NO PUEDE DORMIR RAPIDAMENTE

- El no poder dormir no lo debe inquietar demasiado, intente no mirar el reloj. Si no logra, relajarse levántese y haga algo poco estimulante como leer y no regrese a la cama hasta que este somnoliento.

TABLA 4

Hipnóticos benzodiazepínicos y fármacos Z aprobados y comercializados para el tratamiento del insomnio en España

Benzodiacepinas				
Nombre genérico	Inicio de acción	Semivida (horas)	Duración aprobada del tratamiento	Posología / comentarios
Brotizolam	Rápido	3-8	Màximo 4 semanas (incluída la retirada gradual del medicamento).	Adultos: 0,25 mg al acostarse Si es necesario más tiempo, reevaluación imprescindible Pacientes de edad avanzada: 0,125 mg-0,25 mg
Flurazepam	Rápido	40-114		Adultos: 25 mg al acostarse Pacientes de edad avanzada: 15 mg.
Lorazepam	Intermedio	10-20		Adultos: 1 mg 15 a 30 minutos antes de acostarse Pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática: 0,5mg
Lormetazepam	Intermedio	9-15 h		Adultos: 1 mg 15 a 30 minutos antes de acostarse. En insomnio grave/ persistente 2mg Pacientes de edad avanzada: 0,5mg
Loprazolam	Rápido	3-13 h		Adultos: 1 mg. En insomnio grave/ persistente 2mg Pacientes de edad avanzada: 0,5mg
Midazolam	Rápido	1-4		Adultos: 7,5 a 15 mg. Pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática: 7,5mg
Quazepam	Rápido	25-55		Adultos: 15 mg al acostarse Pacientes de edad avanzada: 15mg
Triazolam	Rápido	2-5		Adultos: 0,25 mg (0,125 mg puede ser suficiente), máximo 0,5 mg. Ancianos: 0,125 mg a 0,25 mg.
Hipnóticos no benzodiacepinícos				
Zopiclona	Rápida	3 a 6	De días a 2 semanas (incluida retirada gradual del medicamento). Puede utilizarse de manera intermitente.	Adultos: 7,5 mg antes de acostarse. Pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal: dosis inicial, 3,75 mg hasta 7,5 si es necesario.
Zolpidem	Rápida	1,5-4		Adultos: 5 mg 10 mg (no aumentar) por la noche inmediatamente antes de acostarse. Pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática o renal: dosis inicial 5 mg/d.

mentales graves. En casos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia con insomnio asociado, lo mejor es utilizar los antipsicóticos más sedativos (olanzapina, quetiapina, asenapina, e incluso clozapina), con una dosis vespertina mayor. No suele ser necesaria la asociación de fármacos hipnóticos, pero si fuera preciso, se debe evitar la posible suma de efectos sedantes entre psicofármacos, debido al riesgo de alterar el ritmo circadiano vigilia-sueño.

La gabapentina y la pregabalina pueden ser útiles en el tratamiento del insomnio asociado a dolor crónico, incluida la fibromialgia. Ensayos clínicos muestran sus efectos positivos sobre la latencia del sueño y los despertares nocturnos y estudios polisomnográficos han demostrado que producen un aumento del sueño profundo.

Los antihistamínicos como difenhidramina y hidroxizina se utilizan con frecuencia para tratar el insomnio en preparaciones de venta libre. No se recomiendan en ninguna guía debido a que tienen una menor eficacia y un peor perfil de efectos secundarios frente a otras alternativas. En el insomnio en la infancia se considera que las intervenciones

más efectivas y recomendables son las conductuales en los niños y la educación de los padres, en el tratamiento tanto los problemas a la hora de acostarse, como de los despertares nocturnos. Sin embargo, la gestión del insomnio en los trastornos psiquiátricos infantiles a veces es muy compleja sobretodo en los pacientes con trastornos del espectro autista, del neurodesarrollo y el TDAH. En estos niños la melatonina de liberación prolongada se considera bien tolerada y eficaz para reducir la latencia de sueño y aumentar su duración (Bruni O, 2018, Maras 2018), los antihistamínicos deben evitarse.

Conclusión – Resumen

Los psiquiatras debemos prestar atención a las quejas del sueño de nuestros pacientes y sería conveniente incluir una evaluación sistemática del sueño en las consultas.

El insomnio es muy frecuente en las enfermedades psiquiátricas, esta casi siempre presente en los trastornos por ansiedad y en la depresión, pero también de los trastornos mentales graves.

El diagnóstico de Insomnio debe considerarse como un diagnóstico aparte cuando

precise una atención clínica independiente. En el insomnio asociado a enfermedades psiquiátricas el tratamiento que ha demostrado mayor eficacia a largo plazo es la terapia cognitivo conductual focalizada en el insomnio. Debemos ser muy cuidadosos en la elección de los tratamientos farmacológicos para tratamiento del insomnio, para evitar los efectos sedativos durante el día.

Los psiquiatras, debido a nuestro bagaje médico además de las habilidades psicoterapéuticas adquiridas en nuestra formación tenemos un papel crucial en la evaluación y tratamiento del insomnio.

Dra. Francesca Cañellas Dols. Servicio de Psiquiatría y Unidad Multidisciplinar del Sueño, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. Profesora asociada de Fisiología, Facultad de Medicina Universitat de les Illes Balears. Investigadora del grupo de Sueño y ritmos biológicos del IdISBA (Institut d'investigació Sanitaria de les Illes Balears) Coordinadora del grupo de Sueño, Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) Miembro de la Sociedad Española del Sueño (SES)

Referencias

- Abad, V. C., & Guilleminault, C. (2005). *Sleep and psychiatry. Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(4), 291–303.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.)-DSM V.
- Asarnow, L. D., & Manber, R. (2019). *Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Depression. Sleep Medicine Clinics*, 14(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.01.009>
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalter, K., Feige, B., Nissen, C., Reynolds, C. F., & Riemann, D. (2016). *Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. Psychological Bulletin*, 142(9), 969–990. <https://doi.org/10.1037/bul0000053>
- Benca, R. M., William, H., Thisted, R. A., & Gillin, J. C. (1992). *Sleep Psychiatric. Sleep and Psychiatric Disorders*, 49, Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. 651. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080059010>
- Berger, A. T., Wahlstrom, K. L., & Widome, R. (2019). *Relationships between sleep duration and adolescent depression: a conceptual replication. Sleep Health*, 5(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.12.003>
- Buyse, D. J. (2013). *CLINICAL CROSSROADS CONFERENCES WITH PATIENTS AND DOCTORS Insomnia. Jama*, 309(7), 706–716. <http://jama.jamanetwork.com/%0Ahttps://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1653540>
- Buyse, D. J., Rush, A. J., & Reynolds, C. F. (2017). *Clinical management of insomnia disorder. JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(20), 1973–1974. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.15683>
- Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E., & Godbout, R. (2004). *Sleep in untreated patients with schizophrenia: A meta-analysis. Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 957–967. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007145>
- Clay, E., Falissard, B., Moore, N., & Toumi, M. (2013). Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1424-1>
- Cox, R. C., & Olatunji, B. O. (2020). Sleep in the anxiety-related disorders: A meta-analysis of subjective and objective research. *Sleep Medicine Reviews*, 51, 101282. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101282>
- Ford, D. E., & Kamerow, D. B. (1989). Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: An Opportunity for Prevention? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 262(11), 1479–1484. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430110069030>
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: Risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(4), 473–481.
- Frase, L., Nissen, C., Riemann, D., & Spiegelhalter, K. (2018). Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(13), 1465–1473. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1511705>
- Freeman, D., Sheaves, B., Waite, F., Harvey, A. G., & Harrison, P. J. (2020). Sleep disturbance and psychiatric disorders. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 628–637. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30136-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30136-X)
- Hammerschlag, A. R., Stringer, S., De Leeuw, C. A., Sniekers, S., Taskesen, E., Watanabe, K., Blanken, T. F., Dekker, K., Te Lindert, B. H. W., Wasing, R., Jonsdottir, I., Thorleifsson, G., Stefansson, H., Gislason, T., Berger, K., Schormair, B., Wellmann, J., Winkelmann, J., Stefansson, K., ... Posthuma, D. (2017). Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. *Nature Genetics*, 49(11), 1584–1592. <https://doi.org/10.1038/ng.3888>
- Harvey, A. G., Murray, G., Chandler, R. A., & Soehner, A. (2011). Sleep disturbance as transdiagnostic: Consideration of neurobiological mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 31(2), 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.003>
- Kales, D., Soldatos, R., & Ph, D. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, V: Clinical characteristics and behavioral correlates. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1371–1376. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1371>
- Lane, J. M., Liang, J., Vlasac, I., Anderson, S. G., Bechtold, D. A., Bowden, J., Emsley, R., Gill, S., Little, M. A., Luik, A. I., Loudon, A., Scheer, F. A. J. L., Purcell, S. M., Kyle, S. D., Lawlor, D. A., Zhu, X., Redline, S., Ray, D. W., Rutter, M. K., & Saxena, R. (2017). Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits. *Nature Genetics*, 49(2), 274–281. <https://doi.org/10.1038/ng.3749>
- Lauer, C. J., Schreiber, W., Holsboer, F., & Krieg, J. C. (1995). (1995). In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography. *Archives of General Psychiatry*, 52, 145–153.
- Meyer, N., Faulkner, S. M., McCutcheon, R. A., Pillinger, T., Dijk, D.-J., & MacCabe, J. H. (2020). Sleep and Circadian Rhythm Disturbance in Remitted Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1126–1143. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa024>
- Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *The Lancet*, 379(9821), 1129–1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2)
- Morin, C. M., Edinger, J. D., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., Krystal, A. D., Guay, B., Bélanger, L., Cartwright, A., Simmons, B., Lamy, M., & Busby, M. (2020). Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1767>
- Ohayon, M. M., & Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00052-3)
- Pancheri, C., Verdolini, N., Pacchiarotti, I., Samalin, L., Delle Chiaie, R., Biondi, M., Carvalho, A. F., Valdes, M., Ritter, P., Vieta, E., & Murru, A. (2019). A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. *European Psychiatry*, 58, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.02.003>
- Popovic, D., Reinares, M., Scott, J., Nivoli, A., Murru, A., Pacchiarotti, I., Vieta, E., & Colom, F. (2013). Polarity index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. In *Psychotherapy and Psychosomatics* (Vol. 82, Issue 5, pp. 292–298). *Psychother Psychosom*. <https://doi.org/10.1159/000348447>
- Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., & Romero, O. (2018). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>
- Qaseem, A., Kansagara, D., Forciea, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., Barry, M. J., Boyd, C., Chow, R. D., Fitterman, N., Harris, R. P., Humphrey, L. L., Manaker, S., McLean, R., Mir, T. P., Schünemann, H. J., Vijan, S., & Wilt, T. (2016). Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165(2), 125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevenagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Riemann, D., Spiegelhalter, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.002>
- Ropper, A. H., Marder, S. R., & Cannon, T. D. (2019). SchizophreniaNEJM Review Marder. *N Engl J Med*, 18, 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
- Sateia, M., Buysse, D., Krystal, A. D., Neubauer, D., & Heald, J. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med. Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(5), 307–349.
- Sateia, M. J. (2009). Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest*, 135(5), 1370–1379. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1834>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Shalev, A., Liberzon, I., M. . . (2017). Posttraumatic stress disorder Posttraumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*, 9221(Table 1), 2459–2469. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>
- Sher, L. (2020). COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Medicine*, 70(April), 124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>
- Soehner, A. M., Kaplan, K. A., & Harvey, A. G. (2013). Insomnia comorbid to severe psychiatric illness. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 361–371. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.04.007>
- Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 10(4), 541–553. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(18\)30532-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30532-x)
- Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059–2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1502514>

INFORME ESPECIAL. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los ritmos circadianos a lo largo de la vida. Efectos sobre los trastornos psiquiátricos y el sueño



Helen J. Burgess, PhD, and
Leslie M. Swanson, PhD

Los ritmos circadianos tienen un efecto trascendental sobre nuestra salud mental y física. Esto no sorprende, conocida nuestra evolución bajo un ciclo de luz/oscuridad de 24 horas. Casi cada célula en el cuerpo humano contiene un reloj circadiano molecular que está influido por el reloj maestro circadiano del núcleo supraquiasmático en el hipotálamo anterior. Al menos la mitad de todos los genes en el genoma oscilan con un ritmo circadiano.¹

Cada vez es más conocido que la buena salud de los ritmos circadianos, definida como ritmos fijos de aproximadamente 24 horas, programados armónicamente tanto con el ciclo externo luz/oscuridad como con los ritmos sociales (p.ej., la hora de dormir), constituye un pilar fundamental para la salud.

Esto asegura que las conductas humanas y los procesos biológicos estén optimizados al producirse en los momentos biológicamente más adecuados. Realmente, la salud mental y la salud circadiana están estrechamente enlazadas y las intervenciones sobre los ciclos

circadianos pueden mejorar el estado de ánimo y el bienestar, incluso en personas sanas.

Infancia

El núcleo supraquiasmático humano comienza a oscilar en el útero, en sincronización con las claves temporales de la madre.

La salud mental y
la salud circadiana están
estrechamente enlazadas y
las intervenciones sobre
los ciclos circadianos
pueden mejorar el estado
de ánimo y el bienestar.

Con el nacimiento, los recién nacidos pierden estas claves temporales y tienen patrones de sueño irregulares que empiezan a consolidarse entre los 3 y los 5 meses. La aparición de un patrón estable de sueño-vi-

gilia puede reflejar el desarrollo de un sistema circadiano endógeno en el niño. La mayor exposición diaria a la luz se asocia con una transición más rápida a un patrón estable de sueño-vigilia y a un patrón circadiano más fuerte y mejor definido en los niveles de actividad del niño.

Esto sugiere la posibilidad que incrementando la exposición a la luz del día para moderar la intensidad de la luz y aumentando las diferencias luz-oscuridad a lo largo del día, puede mejorar el

Esto sugiere la posibilidad de que aumentando la exposición a la luz del día para moderar la intensidad de la luz y maximizando las diferencias luz-oscuridad a lo largo del día podría mejorar la programación del ritmo circadiano en los niños.² Huelga decir que un patrón de sueño consolidado en niños está asociado con menos alteraciones del sueño y un mejor humor de los cuidadores.

Adolescencia

Con la llegada de la pubertad, los ritmos circadianos se asientan más tarde en el día (atraso de fase). Esto, al menos en parte, está fisiológicamente promovido por las hormonas

sexuales, tal y como se observa también en otros mamíferos.³

Comportamientos tales como permanecer despiertos hasta más tarde y la mayor exposición a la luz nocturna también atrasan el horario.⁴

El mayor uso de dispositivos electrónicos que emiten luz azul cerca del rostro durante la noche retrasa la fase del reloj circadiano, ya que éste tiene máxima sensibilidad a la luz azul.⁵

El atraso de fase en el ciclo circadiano (un reloj circadiano atrasado y mayor nocturnidad) se asocia con una mayor incidencia de depresión, ansiedad y uso de sustancias, y muy bien podría ser un factor de riesgo transdiagnóstico.⁶

Cuando el retraso de fase circadiana lleva a situaciones crónicas de dificultad para conciliar el sueño y despertar más temprano, a menudo respondiendo a horarios más tempranos marcados por la vida social, el paciente puede presentar un síndrome de fase de sueño retrasada (SFSR). El SFSR afecta a aproximadamente el 7-16% de los adolescentes y adultos jóvenes.⁷ Sin duda, este inicio de sueño más tardío combinado con los horarios escolares o laborales más tempranos, genera una privación crónica del sueño. Puede decirse que los adolescentes y los adultos jóvenes conforman el segmento de la sociedad con mayor falta de sueño. Probablemente, la importante alteración circadiana y del sueño que se produce en la adolescencia y la primera juventud contribuye a la aparición de muchas enfermedades psiquiátricas durante esta etapa del desarrollo.

Edad adulta

La fase de sueño de los ritmos circadianos vuelve a un horario más temprano a medida que envejecemos. El pico de nocturnidad tiende a producirse durante el final de la segunda década de vida y principios de la tercera (“veinteañeros”) y a partir de esa edad hay un cambio progresivo hacia ritmos circadianos más tempranos –o mayor actividad “matutina”–.⁸

En general, las mujeres tienden a tener un ritmo circadiano levemente más temprano que los hombres. La mayoría de los adultos sanos (~70%), tienen un período circadiano endógeno que supera las 24 horas.⁹ Esto sugiere que la mayoría de los adultos necesitan



desplazar su fase a más temprano (adelanto de fase) para mantenerse en sincronía con el ciclo luz-oscuridad externo. A pesar de que se pasa más tiempo en interiores, el ritmo circadiano endógeno de los seres humanos sigue estando influido por el ciclo de luz/oscuridad exterior. Cuando la caída del sol ocurre más tarde, se concilia el sueño más tarde y, dados los horarios socialmente impuestos para el despertar, ello conduce a menor duración del sueño.

En el pasado, se consideraba que solo los adultos que trabajaban por turnos sufrían alteraciones circadianas crónicas. Los turnos de trabajo rotatorios o los turnos irregulares conllevan ciclos de luz/oscuridad que cambian constantemente, y a los que el reloj circadiano trata de adaptarse constantemente. Incluso los turnos estables permanentes, ya sean de mañana, tarde o noche pueden ser difíciles, particularmente porque en sus días libres, la mayoría de los trabajadores prefiere dormir en los horarios nocturnos socialmente aceptados. Así, el trabajo por turnos está asociado con alteraciones del sueño y una peor salud física y mental (particularmente, síntomas depresivos).^{10, 11} Si fuera posible, debería evitarse el trabajo por turnos, especialmente en pacientes con enfermedad mental o riesgo de contraerla.

Más recientemente, se ha reconocido que los horarios de sueño irregulares son una for-

ma sutil pero crónica de alteración circadiana. En general, los horarios de sueño irregulares se asocian con una menor salud física y mental, lo cual probablemente se debe a los cambios en los ritmos circadianos en respuesta a ciclos irregulares de luz/oscuridad.¹² Un subtipo de horario de sueño irregular es conocido como “jet lag social”, que se refiere a cambios en los horarios de sueño de los días de trabajo o lectivos a los días libres.¹³ Generalmente, los horarios laborales o lectivos establecidos socialmente empujan el sueño a horarios más tempranos, mientras que el sueño retorna a horarios más tardíos y más ajustados al ritmo circadiano en los días libres. Una diferencia de dos horas o más en el punto medio del sueño entre los días laborales y los días libres se asocia con depresión, mayor uso de sustancias y peor salud física, y se estima que está presente en aproximadamente un 30% de la población general.¹³ Los horarios irregulares de sueño y el *jet lag* social parecen ser factores de riesgo de trastornos psiquiátricos, pero se necesitan estudios longitudinales para confirmarlo.

Edad avanzada

Varios factores pueden contribuir a la alteración de los ritmos circadianos en los ancianos. Los ciclos circadianos siguen desplazándose hacia horarios más tempranos. Si este patrón conlleva la queja de dormirse demasiado temprano por la noche y despertarse demasiado temprano por la mañana, el paciente podría sufrir un trastorno por adelantamiento de las fases sueño-vigilia.⁷ El envejecimiento también está asociado con menor exposición a la luz, ya que las personas pasan menos tiempo al aire libre y a veces la iluminación interior es muy suave.¹⁴

El cristalino se oscurece con la edad, lo que reduce la exposición a las longitudes de onda más potentes de la luz azul.¹⁴

En el caso extremo de demencia, estos factores, además posiblemente de un núcleo supraquiasmático en desintegración, pueden generar

IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Los tratamientos del ritmo circadiano, aplicados en el momento clave, pueden mejorar la salud mental y física de los pacientes.

- La salud de los ritmos circadianos es un pilar fundamental del bienestar.
- Las alteraciones del sistema circadiano y su repercusión sobre el ciclo sueño-vigilia pueden empeorar la enfermedad psiquiátrica.
- El tratamiento con terapia lumínica y melatonina en horarios estratégicos son los tratamientos de primera línea para los trastornos de los ritmos circadianos, pero el momento de administración es crucial para su éxito.

un trastorno de ritmo irregular de sueño-vigilia.⁷ Este consiste en un ritmo circadiano menos estable, con múltiples episodios de sueño durante el día y múltiples episodios de vigilia durante la noche.

Herramientas de cribado

En la actualidad es difícil medir objetivamente los ritmos circadianos fuera de las unidades especializadas en sueño y en dichos ritmos. Existen varios enfoques en desarrollo para abordar este problema. Por ejemplo, se está desarrollando un kit en saliva para evaluar en el hogar el comienzo de la generación de melatonina con la atenuación de la luz, que es hoy el marcador estándar de los ritmos circadianos en los humanos.¹⁵

Frente a este test se están comenzando a validar biomarcadores sanguíneos del transcriptoma, así como diversos algoritmos que permitan analizar los datos de aparatos portátiles. Mientras tanto, el Cuestionario Morningness-Eveningness Questionnaire-MEQ (wur puede traducirse como Matutinidad-Vespertinidad) pide al sujeto considerar los ritmos en los que “se siente mejor” e indicar los horarios preferidos para dormir y para actuar en diferentes situaciones hipotéticas (p.ej. ejercicio físico, exámenes, trabajo).¹⁶

El cuestionario también interroga sobre el estado de alerta matutino, el apetito en la mañana, el cansancio por la noche y la dependencia del reloj despertador. Puntuaciones más bajas en el MEQ indican mayor actividad en la noche y mayores puntajes mayor actividad



en la mañana. Aunque estas características se correlacionan con el comienzo de la secreción de melatonina con la atenuación de la luz ($r = -0,70$) puede haber un rango de diferencia de hasta 4 horas en el comienzo de la generación de melatonina de luz atenuada para un puntaje dado del MEQ.¹⁷

El Munich ChronoType Questionnaire-MCTQ (cuestionario de cronotipo de Munich) se centra en el horario de sueño y la regularidad de los horarios de trabajo, cantidad de días de trabajo por semana, y el horario de sueño y el uso del despertador en los días de trabajo y los días libres.¹⁸ El horario de sueño en los días libres da una idea de los ritmos circadianos endógenos, aunque el sueño en los días libres también puede estar influido

por el uso de despertador, o por la recuperación de la falta de sueño que se puede haber acumulado durante la semana laboral/lectiva. Además, el cuestionario MCTQ puede ayudar a evaluar el *jet lag* social como la diferencia entre el tiempo de sueño habitual en días laborales/lectivos frente al tiempo de sueño usual en los días libres.

También se pueden evaluar los horarios de sueño y el *jet lag* social en el corto plazo con un diario del sueño de 7 días. Para pacientes con horarios de trabajo irregulares o por turnos también puede resultar útil un diario de trabajo (incluidos los tiempos de viaje si son prolongados).

Un cuestionario más reciente denominado SATED (por Satisfacción, estado de Alerta, horarios (Timing), Eficiencia y Duración) puede ser útil para evaluar problemas de sueño y ritmo circadiano.¹⁹

Este breve cuestionario puede ayudar a detectar los factores circadianos y del sueño que son más molestos para el paciente. En general, resulta de gran ayuda preguntar a los pacientes sobre sus rutinas diarias, qué cambios les gustaría introducir en sus horas de sueño y qué factores sociales afectan sus horarios de sueño.

Tratamientos para trastornos del ritmo circadiano

En general, tratar de exponerse a la luz brillante durante el día y minimizar la luz durante la noche promueve la actividad durante el día y el sueño por la noche, y lleva a un ritmo circadiano más estable. La primera línea de tratamiento específico para los trastornos del ritmo circadiano incluye la terapia lumínica programada y la melatonina, ambos aplicados en horarios estratégicamente seleccionados.⁷ Los tratamientos para los trastornos del ritmo circadiano funcionan mejor cuando están integrados en la rutina habitual del paciente. En la **Figura** se muestra un resumen de estos tratamientos y sus efectos. Un primer paso en el tratamiento es estabilizar los horarios de sueño todo lo posible y asegurarse de que el paciente tiene la oportunidad de dormir entre 7 y 9 horas. También puede ser necesario modificar lentamente el horario de sueño en la dirección deseada (~15-30 minutos/día), ya que los cambios asociados a la exposición luz/oscuridad ayudan a modificar el reloj circadiano.

Además, se debería considerar la exposición a la luz durante las horas de vigilia. Si se trata de modificar el horario para adelantarlo, se debería minimizar la luz de noche; para atrasarlo, se debería minimizar la luz matinal. Por ejemplo, se debe indicar a los adultos mayores con síndrome de fase adelantada (SFSA) que minimicen su exposición a la luz antes de la hora de despertar deseada. La exposición a la luz puede disminuirse permaneciendo en interiores, bajando la intensidad de la luz de las habitaciones y de los dispositivos que emiten luz, usar gafas oscuras bloqueadoras de la luz azul que están comercializadas y, por supuesto, durmiendo/manteniendo los ojos cerrados.

CUADRO

Trastornos del sueño relacionados con el ritmo circadiano

Síndrome de fase de sueño adelantada (SFSA)

Tiende a aparecer en las personas “matutinas”.

Síndrome de fase de sueño retrasada (SFSR)

Tiende a aparecer en las personas “vespertinas”.

Tipo libre (arrítmico)

Los ciclos sueño-vigilia se atrasan cada día.

Patrón irregular del ciclo sueño-vigilia

Relacionado con sueño fragmentado.

Trastorno de jet lag

Relacionado con los viajes aéreos.

Trastorno por turnos de trabajo

Relacionado con horarios de trabajo irregulares.

Herramientas útiles de detección

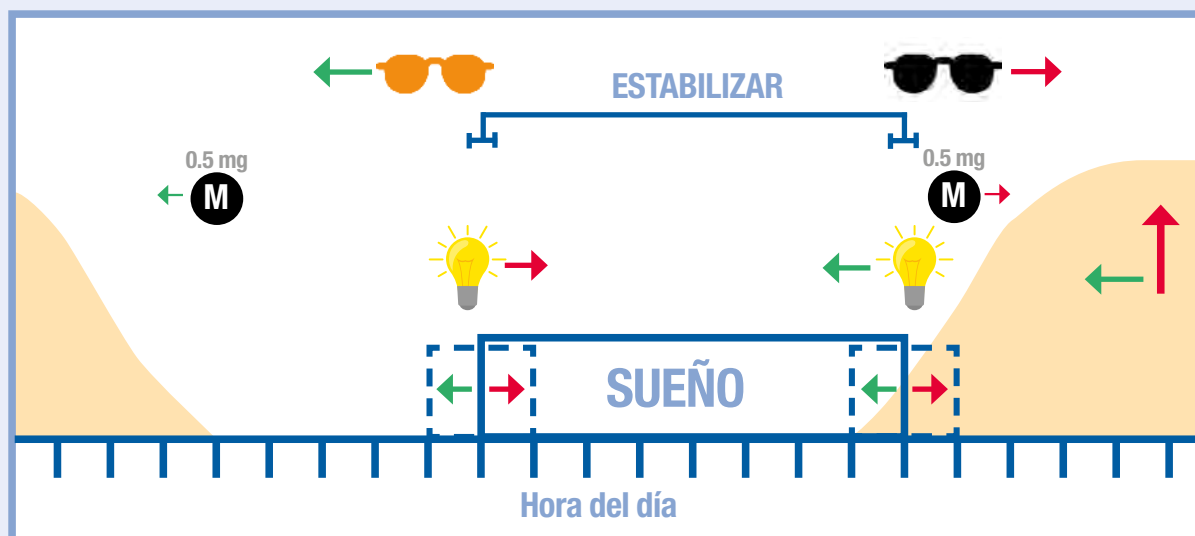
Cuestionario de matutinidad-vespertinidad (MEQ)

Cuestionario cronotipo de Munich (MCTQ)

Cuestionario SATED (Satisfacción, grado de Alerta, horarios (Timing), Eficiencia y Duración).

FIGURA

Diagrama esquemático de los diferentes tratamientos del ritmo circadiano que pueden adelantar la fase (llevar el ciclo más temprano, flechas verdes) o retrasar la fase (llevar el ciclo más tarde, flechas rojas).



Notas: El primer paso del tratamiento es estabilizar el horario del sueño todo lo posible y asegurarse de que el paciente logre dormir 7-9 horas. También puede ser necesario desplazar lentamente el sueño en la dirección deseada (~15-30 minutos/día); cambios asociados en la exposición a la luz/oscuridad ayudarán a modificar los ciclos circadianos. Se promueve el adelantamiento de las fases con la luz matinal, evitando la luz nocturna (después del ocaso) con el uso de gafas que bloquean la longitud de onda de la luz azul y/o tomando melatonina aproximadamente 5 horas antes del horario habitual de acostarse. Se promueven los atrasos de fase con iluminación nocturna, evitando la luz matinal con el uso de gafas de sol y/o tomando melatonina alrededor de la hora habitual de levantarse. En general, pasar más tiempo al aire libre con exposición a la luz natural lleva a mayores adelantos de fases e idealmente la hora de despertar se produciría alrededor de la hora del amanecer. Véase el texto para las contraindicaciones específicas de la luminoterapia y la administración de melatonina.

La terapia lumínica, que está indicada para los síndromes del sueño por adelanto de fase (SFA), retraso de fase (SFR) o fase irregular (SFI) en adultos con demencia, generalmente se administra durante 30 a 60 minutos utilizando una caja de luz intensa o un dispositivo de luz ambulatorio que permite moverse durante el tratamiento (p.ej. Re-Timer). Para desplazar el ritmo circadiano hacia delante (es decir, tratamiento de SFR) la terapia lumínica debe realizarse por la mañana, idealmente a la hora habitual de despertar. El horario se va ajustando a medida que se adelanta la hora del despertar. Para retrasar el ritmo circadiano (es decir tratamiento de SFA) la terapia lumínica debe administrarse por la noche.

Las contraindicaciones para la terapia lumínica son enfermedad ocular, enfermedades que cursan con fotosensibilidad (p.ej. lupus), uso de medicación fototóxica y antecedentes de hipomanía/manía (excepto en el caso de que los pacientes sean estrechamente controlados).

La melatonina está disponible como complemento alimenticio de venta libre en Estados Unidos y como medicamento y complemento alimenticio en Europa. Se puede utilizar para ayudar en el desplazamiento de fase, particularmente para el síndrome de fase de sueño retrasada (SFR), aunque el desplazamiento de fase obtenido es menor que el que se ve con la terapia lumínica. Generalmente se recomiendan dosis bajas de melato-

nina para evitar los efectos soporíferos que se observan con dosis más altas.²⁰

La melatonina por la mañana puede retardar el ritmo, mientras que la melatonina tomada unas 5 horas antes del comienzo del sueño puede adelantarlos.

En Estados Unidos (no en Europa) el uso de melatonina está contraindicado en los muy

La melatonina se puede utilizar para ayudar en el desplazamiento de fase, particularmente para el síndrome de fase de sueño retrasada.

ancianos, porque aumenta el riesgo de caídas y provoca cambios del estado de ánimo, y también en los pacientes con epilepsia, aquellos que toman antihipertensivos o anticoagulantes y mujeres embarazadas o en lactancia.

Puede ser difícil implementar tratamientos para los trastornos del sueño y los ritmos circadianos (TSRC) porque el tratamiento debe ajustarse según los ritmos endógenos de cada persona. Si el horario del tratamiento es incorrecto los TSRC pueden empeorar. Por ejem-

plo, en una persona que habitualmente despierta alrededor de las 7 a.m., la exposición a la luz a esa hora sería interpretada biológicamente como luz matinal y generaría un avance de fase. Sin embargo, en una persona que habitualmente se despierta a las 11 a.m., la exposición lumínica a las 7 a.m. podría ser interpretada biológicamente como luz vespertina tardía y posiblemente retrasara la fase. Por esta razón, no debe iniciarse tratamiento de luz diurna más allá de una hora antes que la hora de despertar habitual.

La actividad física también puede desplazar el ritmo circadiano, aunque hay hallazgos que indican que los efectos de una hora de ejercicio de alta intensidad sobre la fase circadiana posterior fueron pequeños.²¹ Si bien el horario de las comidas podría no desplazar las fases circadianas, restringir la ingesta de comida a las horas del día biológico puede llevar a pérdida de peso.²²

La terapia de los ritmos sociales, un tratamiento para los trastornos del estado de ánimo, se dirige a regular las actividades diarias con posible impacto sobre los ritmos circadianos, tales como programar cuidadosamente los horarios de dormir/despertar, las comidas, el ejercicio, el primer contacto social y el comienzo del trabajo, de modo que estas actividades se produzcan a la misma hora y no varíen significativamente de unos días a otros.²³

La terapia se considera potencialmente efectiva, aunque se necesitan ensayos clínicos comparativos de su eficacia.



Conclusión

La salud de los ritmos circadianos constituye un pilar fundamental del bienestar. La exposición a luz intensa durante el día y a luz de mínima intensidad durante la noche puede ayudar a fortalecer los ritmos circadianos. Estos cambian a lo largo de la vida; los adolescentes y adultos jóvenes tienden a experimentar retrasos en las fases circadianas, mientras que los adultos mayores están más expuestos a los adelantamientos del ciclo circadiano. Las alteraciones en el sistema circadiano y en su ajuste con los ciclos de sueño-vigilia pueden contribuir a la enfermedad psiquiátrica. El tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano de sueño puede mejorar la salud mental. Estos tratamientos consisten en terapia lumínica y melatonina; sin embargo, es muy importante tener en cuenta los horarios en los que llevar a cabo estas intervenciones para lograr un resultado exitoso.

La Dra. Burgess es Profesora, y la Dra. Swanson es Profesora Adjunta, Laboratorio de Investigación del Sueño y los Ciclos Circadianos, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI. La Dra. Burgess informa que es consultora de Natrol, LLC y MovingMindz, Pty, Ltd; la Dra. Swanson informa que no tiene conflictos de interés respecto del tema del presente artículo.

Reconocimiento: Agradecemos a Muneer Rizvydeen por su ayuda en la creación de la figura.

Referencias

1. Turek FW. "Circadian clocks: not your grandfather's Clock". *Science*. 2016; 354: 992-993.
2. Tsai SY, Thomas KA, Lentz MJ, Barnard KE. "Light is beneficial for infant circadian entrainment: an actigraphic study". *J Adv Nurs*. 2012; 68: 1738-1747.
3. Hagenauer MH, Lee TM. "The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype". *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33: 211-229.
4. Burgess HJ, Eastman CI. "Early versus late bedtimes phase shift the human dim light melatonin rhythm despite a fixed morning lights on time". *Neurosci Lett*. 2004; 356: 115-118.
5. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. "Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness". *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 1232-1237.
6. Taylor BJ, Hasler BP. "Chronotype and mental health: recent advances". *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20:59.
7. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, et al. "Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced. Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed. Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour. Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular. Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD)". An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine. Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11: 1199-1236.
8. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. "Epidemiology of the human circadian clock". *Sleep Med Rev*. 2007; 11: 429-438.
9. Burgess HJ, Eastman CI. "Human tau in an ultradian light-dark cycle". *J Biol Rhythms*. 2008; 23: 374-376.
10. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, et al. "Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers". *Sleep*. 2004; 27: 1453-1462.
11. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. "Shift work and poor mental health: a meta-analysis of longitudinal studies". *Am J Public Health*. 2019; 109: e13-e20.
12. Bei B, Wiley JF, Trinder J, Manber R. "Beyond the mean: a systematic review on the correlates of daily intraindividual variability of sleep/wake patterns". *Sleep Med Rev*. 2016; 28: 108-124.
13. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. "Social jetlag: misalignment of biolog". 2006. 23: 497-509.
14. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. "Aging and circadian rhythms". *Sleep Med Clin*. 2015; 10: 423-434.
15. Burgess HJ, Wyatt JK, Park M, Fogg LF. "Home circadian phase assessments with measures of compliance yield accurate dim light melatonin onsets". *Sleep*. 2015; 38: 889-897.
16. Horne J, Ostberg O. "A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms". *Int J Chronobiol*. 1976; 4: 97-110.
17. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. "Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the dim light melatonin onset". *J Biol Rhythms*. 2015; 30: 449-453.
18. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. "Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes". *J Biol Rhythms*. 2003; 18: 80-90.
19. Buysse DJ. "Sleep health: can we define it? Does it matter?" *Sleep*. 2014; 37: 9-17.
20. Emens J, Burgess HJ. "Effect of light and melatonin and other melatonin receptor agonists on human circadian physiology". *Sleep Med Clin*. 2015; 10: 435-453.
21. Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, et al. "Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase". *Am J Physiol*. 2003; 284: R714-724.
22. Gabel K, Hodge KK, Haggerty N, et al. "Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study". *Nutr Healthy Aging*. 2018; 4: 345-353.
23. Haynes PL, Gengler D, Kelly M. "Social rhythm therapies for mood disorders: an update". *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18: 75.

Exploración de las interacciones entre fármacos psicotrópicos

Tammie Lee Demler, BS, PharmD,
MBA, BCGP, BCPP.

La complejidad de resolver y evitar las interacciones entre fármacos se ha vuelto cada vez más difícil debido al gran incremento en la cantidad de nuevos medicamentos y el cambio de enfoque de tratamientos de fases agudas limitados en el tiempo a terapias de prevención y mantenimiento para las enfermedades crónicas.¹ Con el paso de los años, los adultos mayores tienden a acumular una larga lista de medicamentos preventivos y de mantenimiento, todos los cuales, una vez iniciados, permanecen de por vida.

Aunque la edad es un factor de riesgo importante para el uso de múltiples medicamentos concomitantes, el uso de psicotrópicos en quienes los requieren es un riesgo aún mayor. Además de la necesidad de resolver y gestionar los efectos adversos causados por los medicamentos psiquiátricos, aumenta el riesgo de polimedicación en pacientes con enfermedad mental. Con frecuencia, esto se debe al hecho de que diferentes profesionales de la salud administran distintas intervenciones terapéuticas para tratar enfermedades concomitantes. El elevado uso de múltiples psicotrópicos, junto a una mayor carga de otros medicamentos, genera en esta población, una gran probabilidad de interacción entre medicamentos.²

Con la implementación de la Parte D de Medicare, el acceso a medicación para los adultos mayores se ha ampliado, al mismo tiempo que tuvo lugar la introducción de medicamentos nuevos así como medicamentos genéricos. Qato y colaboradores³ examinaron el uso de medicamentos en adultos mayores durante 2005 y 2006 en comparación con 2010 y 2011. Informaron que el uso de, al menos, un medicamento prescrito aumentó de 84,1% a 87,7% ($P = 0,003$), y el uso concomitante de, al menos, 5 medicamentos prescritos, aumentó de 30,6% a 35,8% ($P = 0,02$).

Aunque lo mejor es evitar las interacciones, se pueden utilizar estratégicamente combinaciones de fármacos con la finalidad de conseguir una sinergia terapéutica, que permita amplificar o acelerar una respuesta que mejorará los resultados del tratamiento.⁴ Las interacciones farmacológicas se pueden definir como la alteración de los efectos clínicos de un medicamento en presencia de otro. Sin embargo, las interacciones farmacológicas se pueden categorizar más apropiadamente como interacciones fármaco-fármaco, fármaco-enfermedad, fármaco-alimentos, fármaco-genes y hasta fármaco-prueba de laboratorio, dejando a veces secuelas graves.

Entre las interacciones farmacológicas más perjudiciales se encuentran aquellas que



Las complicaciones farmacocinéticas con frecuencia presentan consecuencias farmacodinámicas.

provocan una mayor toxicidad de uno o ambos agentes. Sin embargo, deben ser igualmente preocupantes las interacciones que producen una reducción de la eficacia de medicamentos provocando un fracaso del tratamiento.

Las interacciones entre fármacos son, con frecuencia predecibles y probablemente evitables, es por ello, se deben tener en cuenta siempre que se use más de un medicamento.

En el caso de medicamentos psiquiátricos, el fracaso de un medicamento para lograr la remisión de los síntomas es más la regla que la excepción. Siendo esta razón que justifica la polimedicación.⁵ A pesar de los esfuerzos por optimizar la monoterapia, la enfermedad mental refractaria es un desafío que usualmente requiere intervenciones más agresivas. A medida que aparecen nuevos medicamentos, los informes de los estudios de interacción fármaco-fármaco para medicamentos nuevos son muy limitados, y a menudo solo incluyen estudios de casos a corto plazo o estudios exclusivamente realizados en voluntarios sanos.⁵

Psicotrópicos y otros medicamentos

Los mecanismos detrás de las interacciones fármaco-fármaco.

Comúnmente se reconoce que las interacciones fármaco-fármaco son una consecuencia de mecanismos farmacocinéticos, y una de las complicaciones reportadas con mayor frecuencia es la alteración del metabolismo. La metabolización de los agentes es altamente específica para la medicación y puede involucrar metabolismo de fase I o de fase II, y hasta de ambas fases. La vía metabólica más comúnmente reconocida de los medicamentos, la fase I, se produce más frecuentemente a través del hígado, y ello hace que el sustrato de un fármaco sea inducido o inhibido por otro, dependiendo de la enzima hepática (p.ej., el citocromo P450 [CYP450] está involucrado en el proceso).⁶

Los medicamentos pueden ser inhibidores o inductores de una o más enzimas CYP450, así como actuar como sustratos de otros medicamentos para otras enzimas. Los sustratos de mayor riesgo incluyen medicamentos que tienen ventanas terapéuticas estrechas, lo que se traduce en pequeños incrementos de tolerancia entre la eficacia y la toxicidad, con consecuencias que implican un alto riesgo para el paciente. Algunos ejemplos de interacciones fármaco-fármaco de alto riesgo son reportados por los Criterios Beers, mencionados más abajo en mayor detalle como una especial alerta para los adultos mayores (Tablas 1 y 2).

El metabolismo y la posibilidad de interacciones fármaco-fármaco que se producen durante su metabolización son posibles en otros

tejidos del cuerpo, entre ellos, los riñones, los pulmones y el tracto gastrointestinal. Son menos comúnmente reconocidas las enzimas metabólicas de la Fase II, que juegan un papel importante en la biotransformación de precursores inactivos en sustancias activas que en última instancia facilitan las reacciones de conjugación necesarias para excretar un metabolito más hidrofílico.⁶

Mientras se entiende que las enzimas uridina difosfato (UDP)-glucuroniltransferasas (UGT) son las enzimas de Fase II más comúnmente involucradas, también se acepta ampliamente que las sulfotransferasas, las N-acetiltransferasas, tales como S-transferasas y diferentes metiltransferasas tales como la tiopurina S-metiltransferasa y la catecol O-metiltransferasa, tienen un importante papel en esta vía metabólica.⁶ Las 3-hidroxibenzodiazepinas, a saber, lorazepam, oxazepam y temazepam, experimentan reacciones de conjugación durante la Fase II y están ausentes en las interacciones de CYP450 de la Fase I.

Sin embargo, estos agentes han demostrado susceptibilidad a las interacciones de medicamentos mediadas por UGT que involucran agentes antiepilépticos, tales como el ácido valproico (y todas las formulaciones de valproato), carbamazepina, y lamotrigina, las cuales han sido estudiadas in vitro.

Si bien estas reacciones de Fase II pueden ser consideradas menos clínicamente significativas, se sabe que la inhibición de UGT mediante el ácido valproico/valproato contribuye al síndrome rash de Stevens Johnson, con peligro para la vida, cuando se la administra en concomitancia con lamotrigina, y por lo tanto, se requiere mucho cuidado al manejar estas combinaciones. La paliperidona, o sea, el metabolito 9-hidroxi-risperidona, experimenta primariamente conjugación de Fase II, de la cual se informa que es causa de más del 60% de su vía metabólica general. Otros antipsicóticos, tales como haloperidol y asenapina, también tienen vías de eliminación de Fase II.⁷ Además, otros procesos farmacocinéticos, tales como absorción, distribución y eliminación, dan lugar a que se produzcan interacciones fármaco-fármaco.⁸

Las complicaciones farmacocinéticas con frecuencia presentan consecuencias farmacodinámicas.

Los mecanismos farmacocinéticos se definen como el efecto del cuerpo sobre el agente, mientras que las acciones farmacodinámicas son los efectos del fármaco sobre el cuerpo. Entre las consecuencias farmacodinámicas más graves se encuentran las asociadas con el aumento acumulativo de la carga con el uso concomitante de agentes que comparten el mismo efecto sobre el organismo. Los principales entre ellos son el aumento del intervalo QTc prolongado, que implica un mayor riesgo de torsades de pointe y arritmia maligna, discrasias sanguíneas y toxicidad anticolinérgica.⁹

Skelly y colaboradores² llevaron a cabo un estudio retrospectivo para examinar la incidencia de niveles moderados de interacciones

TABLA 1

Conceptos de 2019 American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria® para las interacciones fármaco-fármaco que podrían ser importantes clínicamente¹⁰

Fármaco o clase de fármaco	Fármaco(s) interactuante(s)	Razones	Recomendación	CDE	IDR
Inhibidores de SRA (ECA/BRA, aliskiren) o diuréticos ahorradores de potasio	Otro (ECA/BRA, aliskiren)	Aumento del riesgo de hipercalcemia	Evitar uso de rutina en pacientes con insuficiencia renal crónica	M	F
Opioides	Benzodiazepinas, gabapentina, pregabalina	Aumento del riesgo de sedación grave, depresión respiratoria y/o muerte	Evitar; raras excepciones cuando se convierte de opiáceos a gabapentina	M	F
Agentes anticolinérgicos	Otro anticolinérgico	Aumento del riesgo de deterioro cognitivo	Evitar; minimizar la cantidad de agentes anticolinérgicos	M	F
Antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, benzodiazepinas, hipnóticos no benzodiazepínicos (fármacos "Z"), opioides	Cualquier combinación de estos agentes	Aumento del riesgo de caídas (todos), fracturas (benzodiazepinas; hipnóticos Z)	Evitar un total de ≥3 agentes activos sobre el SNC; minimizar medicamentos que actúan sobre el SNC	A	F
Corticosteroides	AINes	Aumento del riesgo de sangrado GI; úlcera péptica	Evitar; si no es posible, proveer protección GI	M	F
Litio	ECA, diuréticos del asa	Aumento del riesgo de toxicidad	Evitar; monitorear concentraciones de litio	M	F
Alfabloqueadores periféricos	Diuréticos del asa	Aumento del riesgo de incontinencia urinaria en las mujeres	Evitar en mujeres mayores salvo que se requiera una combinación	M	F
Fenitoína	TMP-SMX	Aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína	Evitar	M	F
Teofilina	Cimetidina o ciprofloxacina	Aumento del riesgo de toxicidad de la teofilina	Evitar	M	F
Warfarina	Amiodarona, ciprofloxacina, macrólidos (excluyendo azitromicina), trimetoprima-sulfa o AINes	Aumento del riesgo de sangrado	Evitar cuando sea posible; monitorear cuidadosamente RNI si se usan juntas	M	F

IDR, intensidad de recomendación; CDE, calidad de las evidencias; SRA, sistema de la renina-angiotensina; ECA/BRA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina /bloqueadores de los receptores de angiotensina II; M, moderada; F, fuerte; A, alta; TMP-SMX, trimetoprima; sulfametoxazola; RNI, relación normalizada internacional.

TABLA 2

Conceptos de 2019 AGS Beers Criteria® para posible uso incorrecto de medicación en adultos mayores debido a interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-síndrome que podrían exacerbar la enfermedad o el síndrome¹⁰

Enfermedad	Fármaco(s)	Razones	Recomendaciones
Cardiovascular			
Insuficiencia cardíaca	Evitar en IC con fracción de eyección disminuida: BCCs no hidropiridínicos (diltiazem, verapamil); usar con precaución en pacientes con IC asintomáticos, evitar en pacientes con IC sintomáticos: AINEs, inhibidores de COX-2; TZD	Potencial para promover retención de fluidos y/o exacerbar IC (AINEs, inhibidores de COX-2, BCCs no hidropiridínicos, TZDs)	Evitar totalmente o usar con cuidado (véanse interacciones farmacológicas específicas)
Síncope	AChEIs; bloqueadores no selectivos de alfa 1 periféricos (o sea, doxazosina, prazosina); TCAs; clorpromazina, tioridazina, olanzapina	Los AChEIs deberían evitarse en quienes el síncope podría deberse a bradicardia; deberían evitarse los alfabloqueantes en quienes el síncope podría deberse a hipotensión ortostática; los antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos pueden disminuir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca	Evitar
SNC			
Delirio	Anticolinérgicos, antipsicóticos, BZD, hipnóticos Z, corticosteroides, antagonistas de receptores de H2, meperidina	Potencial para inducir o empeorar delirio	Evitar
Demencia/deterioro cognitivo	Anticolinérgicos, antipsicóticos, BZD, hipnóticos Z	Puede empeorar efectos adversos en SNC	Evitar
Antecedentes de caídas / fracturas	Antiepilépticos, antipsicóticos, BZD, hipnóticos Z, antidepresivos, opioides	Puede causar ataxia, síncope, más caídas	Evitar salvo inexistencia de alternativas más seguras; usar antiepilépticos solo para crisis epiléptica y trastornos del estado de ánimo; opioides solo para dolor agudo grave
Enfermedad de Parkinson (EP)	Antieméticos; antipsicóticos	Antagonistas del receptor de dopamina con potencial para empeorar los síntomas de EP; menos probabilidad de que excepciones de antipsicóticos precipiten síntomas de EPa	Evitar
Gastrointestinal (GI)			
Antecedentes de úlcera gástrica o duodenal	> 325 mg aspirina/día; AINEs, inhibidores no selectivos de COX-2	Puede exacerbar úlceras existentes o provocar nuevas úlceras	Evitar salvo ineficacia de otras alternativas y siempre que el paciente pueda tomar protectores GI (IBP, misoprostol)
Riñones/ tracto urinario			
Enfermedad renal crónica ≥ Etapa 4	(CrCl menos de 30ml) AINEs (no COX y selectivos de COX)	Puede aumentar el riesgo de Enfermedad Renal Aguda e incrementar el deterioro de la función renal	Evitar
Incontinencia urinaria (de todo tipo) en mujeres	Estrógeno; bloqueadores de alfa 1 periféricos	Falta de eficacia; agravamiento de la incontinencia	Evitar en mujeres
Síntomas en tracto urinario inferior, HPB	Medicamentos fuertemente anticolinérgicos	Puede disminuir el flujo urinario y causar retención de orina	Evitar en hombres

a Pimavanserina y clozapina parecen tener menos tendencia a precipitar el empeoramiento de la enfermedad de Parkinson.
IC, insuficiencia cardíaca; BCC, bloqueadores del canal del calcio; COX-2, ciclooxigenasa-2; TZD, tiazolidinedionas; AChEIs, inhibidores de la acetilcolinesterasa; TCA, antidepresivos tricíclicos; BZD, benzodiazepinas; IBP, inhibidores de la bomba de protones; CrCl, aclaramiento de creatinina; HPB, hiperplasia prostática benigna.

fármaco-fármaco, que fueron definidas como aquellas que pueden generar efectos clínicos no buscados y podrían requerir alteraciones en el tratamiento y la necesidad de monitorear a los pacientes por posibles manifestaciones de la interacción prevista.⁴

A lo largo de un período de 3 años, hubo 1178, 1276 y 1461 interacciones fármaco-fármaco moderadas; los tipos más comúnmente reportados fueron depresión del sistema nervioso central, efectos anticolinérgicos adicionales, empeoramiento del control de glucemia (hiperglucemia), y efectos hipotensores agregados.

Las medicaciones encontradas más frecuentemente comprendían antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, antihiperglucémicos y agentes antihipertensivos. Las 5 interacciones principales por categoría fueron SNC, metabólicas, cardíacas, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones fármaco-fármaco más comúnmente asociadas con efectos adversos sobre el SNC incluían depresión del SNC, conductas relativas al sueño, sedación y somnolencia. Los efectos adversos asociados con interacciones fármaco-fármaco de base cardíaca incluían mayor riesgo de sangrado, hipotensión agregada, e hipotensión ortostática. Entre los efectos farmacocinéticos se informaba alteración de la absorción y aumento de la concentración del agente, y los efectos farmacodinámicos incluían insuficiencia renal y sonrojo. En psiquiatría, las consecuencias graves y potencialmente fatales incluyeron síndrome neuroléptico maligno, síndrome de la serotonina y manifestaciones dermatológicas tales como el síndrome de Stevens Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.

Interacciones fármaco-enfermedad

La medicación puede afectar secundariamente los procesos del organismo de forma tal que se alteren indirectamente las vías fisiológicas normales para otros medicamentos. Por ejemplo, en el caso del litio, la función renal del paciente puede estar tan disminuida por un efecto colateral de AINEs que la excreción del litio disminuya y aumente el riesgo de toxicidad. Las enfermedades que se asocian con deterioro de las funciones de algún órgano, incluidos el compromiso hepático y renal, son responsables de las interacciones fármaco-enfermedad. Entre las interacciones fármaco-enfermedad más notables informadas en los Criterios Beers de la

TABLA 3

Etiquetado de medicamentos de la FDA: información ilustrativa disponible sobre biomarcadores genómicos¹³

- Exposición al fármaco y variabilidad de la respuesta clínica	- Mecanismos de acción de fármacos
- Riesgo de eventos adversos	- Polimorfo objetivo del fármaco y genes de disposición
- Dosificación específica por fenotipo	- Características de diseño de prueba

Sociedad de Geriátrica Estadounidense 2019 se menciona el que aparece con el uso de tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) en pacientes con insuficiencia cardíaca, debido al mayor riesgo de retención de fluidos y/o exacerbación de la insuficiencia cardíaca.¹⁰

Interacciones fármaco-genes

El reconocimiento de que la variación genética influye en las interacciones de los medicamentos ha crecido significativamente. La eficacia de la medicación puede verse afectada por variaciones farmacogenómicas, donde la asociación más común se traduce como un aumento del riesgo de toxicidad debido a insuficiencia metabólica. El riesgo alternativo, eficacia subóptima debido a metabolismo genéticamente aumentado, está surgiendo como un factor potencialmente responsable de la resistencia y fracaso del tratamiento. Los estudios que demuestran mejoras en los resultados mediante la identificación de medicamentos genéticamente inapropiados son limitados y continúan despertando controversia.

Una excepción es una prueba aleatoria controlada que evaluó el impacto de usar un test farmacogenómico en comparación con un tratamiento usual. Greden y colaboradores¹¹ observaron pacientes que estaban tomando medicación genéticamente inadecuada ("incongruente") como línea de base y luego cambiaron. Esos pacientes experimentaron mayor mejora de los síntomas (33,5% contra 21,1%; $P = 0,002$), de la respuesta (28,5% contra 16,7%; $P = 0,036$), y de la remisión (21,5% contra 8,5%; $P = 0,007$) en comparación con aquellos que continuaron con regímenes genéticamente incongruentes.

Las evaluaciones farmacogenómicas incluyen pruebas para genes que codifican las enzimas metabolizadoras CYP450, de manera

que se puede hacer el tratamiento en base al perfil genético del paciente.

En respuesta a la controversia sobre la falta de conclusiones basadas en evidencia asociadas con estas pruebas genómicas, la FDA lanzó recientemente un recurso farmacogenómico que puede servir como referencia para identificar medicamentos que pueden ser influidos por interacciones fármaco-fármaco predeterminadas genéticamente. La FDA advierte también contra el uso de muchas pruebas genéticas que alegan predecir la respuesta de los pacientes a medicamentos específicos, lo cual no está aprobado.¹²

El etiquetado de los medicamentos contiene información detallada sobre biomarcadores genómicos, y suministra recomendaciones de indicación basadas en esta información genética para evitar eventos adversos y optimizar la dosificación del medicamento (Tablas 3-5).¹³

Interacciones fármaco-alimentos

Las interacciones fármaco-alimentos surgen de combinar medicamentos con alimentos que interfieren con el resultado deseado.¹⁴ Aunque ciertos medicamentos deben ser tomados en ayunas debido a su absorción dificultosa, otros no pueden ser ingeridos con ciertos alimentos. Esto último ocurre con los inhibidores de la monoamina oxidasa, que también debe incluir la evitación de alimentos que contienen tiramina, para prevenir una posible crisis hipertensiva.

Las interacciones alimentos-medicamentos incluyen la quelación del agente de ciertos antibióticos por la presencia de productos lácteos, lo que causa la unión preferente del antibiótico con el agente quelante e inadecuada absorción sistémica.

Otras interacciones son la intensificación farmacodinámica de la hipercalcemia inducida por los inhibidores ACE ante la presencia de una dieta rica en potasio, o la consecuencia metabólica de la inhibición hepática precipitada por el pomelo y un aumento de los efectos adversos de ciertas estatinas. El médico debe estar atento y evaluar el riesgo de la dieta del paciente y el uso concomitante de suplementos dietarios y medicamentos alternativos/complementarios que han crecido en popularidad. Entender las interacciones entre medicamentos y alimentos es esencial para minimizar episodios adversos inesperados con los medicamentos recetados.¹⁵

Riesgos y factores contribuyentes

También es necesario abordar la cuestión de los pacientes fumadores. La ingestión o inhalación

TABLA 4

Ejemplo ilustrativo extraído de la Tabla de Biomarcadores Farmacogenómicos de la FDA de Estados Unidos en Etiquetado de Medicamentos¹³

Dosis y administración; uso en poblaciones específicas; farmacología clínica	[8] Uso en Poblaciones Específicas
	[8.6] Baja metabolización de CYP2D6
	Se recomienda ajuste de dosis en quienes tienen baja metabolización de CYP2D6 debido a altas concentraciones de aripiprazol: aproximadamente 8% de blancos y 3% a 8% de afroamericanos no pueden metabolizar sustratos de CYP2D6 y están clasificados como de baja metabolización (véase Dosificación y Administración [2.7] y Farmacología Clínica [12.3])

TABLA 5

Aspectos destacados ilustrativos de nueva información de prescripción farmacogenómica para aripiprazol (Abilify)¹⁷: Ajuste de dosis debido a interacciones de medicamentos [7.1]

Factores	Ajustes de dosis
Baja metabolización de CYP2D6 conocida	Administrar la mitad de la dosis habitual
Baja metabolización de CYP2D6 conocida y fuerte inhibición de CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Fuerte inhibición de CYP2D6 o CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis habitual
Fuerte inhibición de CYP2D6 y CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Fuerte inducción de CYP3A4	Duplicar la dosis habitual por 1 a 2 semanas

de hidrocarburos aromáticos policíclicos que se hallan en el humo de los cigarrillos, en las carnes asadas al carbón y en el entorno laboral de un paciente están asociadas con la inducción de las enzimas citocromo P450 (CYP), específicamente CYP1A, que produce un mayor aclaramiento de los medicamentos metabolizados a través de esta vía.¹⁶ Aunque pocos medicamentos requieren reducciones proactivas de las dosis cuando los pacientes planean dejar de fumar, clozapina es una excepción; el médico debe incluir una disminución planificada de la dosis de acuerdo con la estrategia de su interrupción.¹⁷

Desafíos y perlas clínicas

Reconocer y prepararse para la fatiga de las alertas

Los registros de salud electrónicos y las herramientas de apoyo a las decisiones clínicas pueden ayudar a mejorar la atención y evolución del paciente. Las alertas computarizadas de advertencia de interacciones fármaco-fármaco están destinadas a mejorar el cuidado; sin embargo, los profesionales sanitarios comúnmente informan su fatiga con las alertas.¹⁸

Cuidado de las poblaciones especialmente vulnerables

Los clínicos deberían conocer los efectos adversos más importantes de las interacciones fármaco-fármaco entre aquellos que utilizan habitualmente en la práctica diaria.¹⁹ Mantenerse actualizados sobre la información de seguridad asociada con los medicamentos que se indican frecuentemente dentro del alcance de su especialidad o atención primaria les permitirá recetar con mayor seguridad. También es importante continuar consultando múltiples referencias para confirmar cualquier cuestión difícil o desafío de la información esencial sobre un fármaco.

Culpable hasta que se pruebe la inocencia

Considerar cualquier nuevo síntoma o la exacerbación o aparición del estado de enfermedad como el posible resultado de una interacción negativa entre medicamentos. Estar consciente de qué pacientes pueden tener un mayor riesgo de posibles resultados adversos y planificar en consecuencia.^{19, 20} Además, se debe tener en cuenta el posible uso de medicamentos de venta libre y medicinas alternativas/complementarias, como es el caso de

hipérico (St. John's Wort), que puede causar la ineficacia de los anticonceptivos orales y embarazos no buscados. Además, la farmacodinámica y las interacciones farmacocinéticas entre el hipérico y los medicamentos recetados pueden llevar a consecuencias clínicas graves. Aunque sería conveniente que el hipérico fuera etiquetado correctamente para alertar a los consumidores respecto de su posible interacción con medicamentos, la FDA no ejerce supervisión sobre este suplemento, y por lo tanto, queda bajo la responsabilidad del profesional encargado de recetar y su equipo colaborador de prestadores de salud advertir a los pacientes sobre posibles efectos adversos.²¹

La Dra. Demler es Profesora Asociada de Clínica, Universidad del Estado de Nueva York, Escuela Jacobs de Medicina de Buffalo, Departamento de Psiquiatría; y Directora de Programas de Residencias de Farmacología Psiquiátrica, Universidad del Estado de Nueva York, Escuela de Farmacia y Ciencias Farmacológicas de Buffalo, Buffalo, NY.

Referencias

- Preskorn SH. "Drug-drug interactions in psychiatric practice, part 1: reason, importance, and strategies to avoid and recognize them". *J Psychiatr Pract*. 2018; 24(4): 261-268.
- Skelly M, Kimberly BM, Trigoboff E, et al. "Drug interaction review in a psychiatric population". *Eur J Clin Pharm*. 2017; 19: 138-142.
- Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. "Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011". *JAMA Intern Med*. 2016; 176(4): 473-482.
- Preskorn SH, Khan AY. "Rational use of multiple medications in medicine and psychiatry: a dimensional perspective". *J Psychiatr Pract*. 2013; 19(1): 54-61.
- Fornaro M, De Berardis D, Koshy AS, et al. "Prevalence and clinical features associated with bipolar disorder polypharmacy: a systematic Review". *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 719-735.
- Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. "Phase II drug metabolizing Enzymes". *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010; 154(2): 103-116.
- English BA, Dortch M, Ereshefsky L, Jhee S. "Clinically significant psychotropic drug-drug

interactions in the primary care setting". *Curr Psychiatry Rep*. 2012; 14 (4): 376-390.

8. Wagner JG. *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*. CRC Press; 2019.

9. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. "QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: a 5-year update". *Psychosomatics*. 2018; 59(2): 105-122.

10. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. "American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults". *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(4): 674-694.

11. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. "Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study". *J Psychiatr Res*. 2019; 111: 59-67.

12. "The FDA warns against the use of many genetic tests with unapproved claims to predict patient response to specific medications: FDA safety communication". FDA. October 31, 2018. Updated April 4, 2029. Accessed May 8, 2020. www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-many-genetic-tests-unapproved-claims-predict-patient-response-specific.

13. "Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling". FDA. Updated February 5, 2020. Accessed May 8, 2020. www.fda.gov/drugs/scienceand-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling.

14. Ryu JY, Kim HU, Lee SY. "Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115 (18): E4304-E4311.

15. "Abilify (aripiprazole) tablets, Discmelt orally disintegrating tablets, oral solution, and injection. Prescribing information". FDA; 2016. Accessed May 8, 2020. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021436s041,021713s032,021729s024,021866s0261bl.pdf.

16. Elsherbiny ME, Brocks DR. "The ability of polycyclic aromatic hydrocarbons to alter physiological factors underlying drug disposition". *Drug Metab Rev*. 2011; 43(4): 457-475.

17. Cole ML, Trigoboff E, Demler TL, Opler LA. "Impact of smoking cessation on psychiatric inpatients treated with clozapine or olanzapine". *J Psychiatr Pract*. 2010; 16(2): 75-81.

18. Dexheimer JW, Kirkendall E, Kouril M, et al. "Perception vs Reality with Medication Alert Rates; Meeting Abstract". *Council on Clinical Information Technology Program*. 2018; 141(1).

19. Merel SE, Paauw DS. "Common drug side effects and drug-drug interactions in elderly adults in primary care". *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(7): 1578-1585.

20. Cheng CM, Guglielmo BJ, Maselli J, Auerbach AD. "Coverage of FDA medication boxed warnings in commonly used drug information resources". *Arch Intern Med*. 2010; 170(9): 831-833.

21. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. "Pharmacokinetic interactions of Hypericum perforatum L. (St John's wort) with conventional drugs: a review of clinical studies". *Research Journal of Pharmacognosy*. 2017; 4 (suppl): 123.

Tratamientos específicos para cada etapa de los trastornos psicóticos



Patrick D. McGorry, MD, PhD

Los trastornos psicóticos son potencialmente graves y persistentes y, con frecuencia, provocan importante discapacidad y muerte prematura por suicidio o comorbilidades médicas. Estos trastornos han sido seriamente desatendidos por los sistemas de salud en todo el mundo, incluso en países de altos ingresos, a pesar de la disponibilidad de una diversidad de modelos asistenciales y de intervenciones terapéuticas efectivas.¹ La buena noticia es que actualmente se pueden lograr mejores resultados a medio plazo gracias a un diagnóstico temprano y a modelos de atención integral de intervención precoz. Además, estos resultados pueden mantenerse si se apoyan por una atención continuada de alta calidad para sostener y construir una estructura de recuperación.^{2,3} El desafío es convertir este enfoque, basado en pruebas y coste-eficiente, en el nuevo estándar de tratamiento, en Estados Unidos y en el resto del mundo.

La mejor conceptualización de la psicosis es considerarla como una diversidad de experiencias o síntomas que pueden desarrollarse a través de la intensificación de creencias y percepciones normales para convertirse en ideas delirantes o alucinaciones, o como la

adquisición de experiencias perceptivas nuevas y anormales o ideas delirantes. Estas constituyen lo que se ha llamado *síntomas positivos* de la psicosis; sin embargo, hay otras dimensiones o síndromes asociados con los trastornos psicóticos; a saber, síntomas negativos y alteraciones del estado de ánimo.

La psicosis puede comenzar con experiencias aisladas o “huérfanas”, pero más frecuentemente aparece en un contexto de ansiedad y depresión fluctuantes, cambios sutiles subjetivos y conductuales y señales de advertencia subliminales. Este patrón, que ha sido operacionalizado cuidadosamente, representa una etapa más temprana, menos específica—incluso una etapa pluripotencial—de enfermedad, que ya marca la necesidad de atención y

propicia, además, síndromes comórbidos y un deterioro funcional (etapa 1).⁴

Una vez que los síntomas psicóticos positivos alcanzan plenamente el umbral diagnóstico, y se mantienen, podemos decir que ya está presente la etapa del primer episodio psicótico (PEP) (etapa 2), incluso si esto generalmente ocurre de modo más gradual y dimensionado que lo que el término implica, lo cual, en gran medida, resulta ser un artefacto de los sistemas establecidos de tratamiento.

Se permite que los pacientes se deterioren en tal grado que es necesario que presenten una crisis para que accedan a un tratamiento. *PEP* es un término amplio y heterogéneo que comprende una diversidad de diagnósticos del DSM/Clasificación Internacional de

IMPORTANCIA PARA LA PRÁCTICA PSIQUIÁTRICA

Los diagnósticos en psiquiatría son una guía relativamente poco precisa para la selección de tratamientos. En medicina, se logra una asistencia de mayor efectividad cuando se tienen en cuenta las etapas de la enfermedad.

- La atención preventiva por un equipo multidisciplinario es una estrategia basada en pruebas que permite ajustar los resultados desde el inicio de la enfermedad psicótica.
- El considerar las etapas de la enfermedad añade ventajas en la selección del tratamiento, al tener en cuenta el momento de su administración, secuenciación e intensidad.

Enfermedades, y que comprende la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico breve, y los trastornos psicóticos del estado de ánimo. Puede considerarse como la puerta de entrada a las vías diagnósticas más tradicionales, así como también a la remisión y curación.

Estadios clínicos

La determinación de estadios en la enfermedad se desarrolló en medicina clínica como una estrategia para aportar precisión al diagnóstico y a la selección del tratamiento, así como al pronóstico y a la predicción de resultados.⁵ Lo que fuera inicialmente un enfoque puramente clínico, se convirtió –ayudado por biopsias, imágenes y biomarcadores– en un enfoque clinicopatológico más sofisticado. La determinación de estadios es una estrategia potencialmente útil en enfermedades que tienen propensión a persistir en el tiempo o recurrir y que llevan a un empeoramiento, deterioro y/o muerte prematura.

Además, está íntimamente ligada a consideraciones de riesgo-beneficio que asumen el principio “primero, no hacer daño”.

La determinación de estadios es válida cuando se puede demostrar que los tratamientos proporcionados en las primeras etapas de una enfermedad determinan mejores resultados, aunque aquellos deben ser más seguros que los tratamientos administrados en etapas posteriores, ya que la relación riesgo-beneficio cambia con la progresión de la enfermedad. Tanto la remisión, o la estabilización, como la progresión son posibles en cada etapa de la enfermedad, aunque generalmente es menos probable que ocurra una remisión con etapas tardías con progresión, lo cual refleja la interacción de estas con el pronóstico.

La determinación de estadios ofrece un marco óptimo para la intervención temprana y un enfoque preventivo del tratamiento; la meta es reducir el riesgo de progresión a etapas posteriores. Esto contrasta con el concepto actualmente en boga de atención escalonada, que es reactiva y solo escala el tratamiento después, en lugar de antes, del deterioro del estado clínico. En este sentido, la atención escalonada representa más una estrategia de gestión de la demanda que un enfoque clínico preventivo o anticipatorio.

Los biomarcadores poseen el potencial para poder refinar la precisión del establecimiento de estadios en psiquiatría; sin embargo, estos tienden a cruzar las fronteras sindrómicas tradicionales que, por su parte contienen subgrupos biológicos heterogéneos.

Esto significa que es esencial un enfoque “trans-diagnóstico” para la investigación y el futuro refinamiento en la determinación de estadios, porque las categorías actuales son imperfectas. Los enfoques trans-diagnóstico asumen la naturaleza fluida y dinámica del inicio y las etapas tempranas de los trastornos de salud mental, durante las cuales fluctúan los micro-fenotipos; estos

FIGURA 2

Aspectos esenciales en la atención por etapas de los trastornos psicóticos

Etapas 1

- Tener un alto grado de sospecha de un posible diagnóstico subliminal/ etapa 1 de psicosis/ alto riesgo clínico (ARC) en personas jóvenes con deterioro funcional, aislamiento y distrés.
- Ofrecer atención psicológica sostenida basada en las necesidades del paciente en la etapa 1 o situación de ARC, junto con tratamiento para la ansiedad, depresión y abuso de sustancias que se presenten de forma concurrente.
- Evitar administrar medicación antipsicótica como tratamiento de primera línea. Reservarla para la falta de respuesta o deterioro a pesar de la intervención psicológica, o ante la progresión a síntomas psicóticos graves y mantenidos en la etapa 1 o situación de ARC.

Etapas 2

- Reducir el tiempo de duración del primer episodio de psicosis (PEP) al mínimo, de modo que el tratamiento tenga la mayor probabilidad de lograr la remisión o curación.
- Usar dosis muy bajas de medicación antipsicótica en la fase inicial del tratamiento de PEP para minimizar los efectos adversos y favorecer el cumplimiento. Para la ansiedad y el insomnio, el uso de benzodiacepinas durante corto tiempo es mucho más aconsejable que la administración de antipsicóticos para estas alteraciones.
- Proporcionar tratamiento para el PEP de forma simplificada por un equipo integral, especializado y multidisciplinario (denominados de atención especializada coordinada en Estados Unidos), con una actitud optimista y orientada a la recuperación y con su propia dirección y espacio clínico. Asegurarse de que el equipo cuenta internamente con programas de inserción laboral, apoyo por compañeros y atención de la salud física y sexual, y que las familias reciben un buen apoyo.
- Si no se logra obtener la remisión en 3 a 6 meses, asegurarse de que se ofrece y realiza una prueba de administración de medicación inyectable de efecto prolongado (inicialmente), seguida de clozapina (si aún no se ha logrado la remisión).

Etapas 3-4

- Para la atención en etapas más avanzadas, debe mantenerse una actitud optimista y centrarse en un enfoque biopsicosocial con atención a la calidad de vida y a la recuperación ocupacional. Asegurarse de que el mantenimiento de la salud física es prioritaria y proteger y promover los lazos sociales y una vida productiva.

remiten o progresan hacia un macro-fenotipo o un síndrome más estable o, más frecuentemente, a síndromes, ya que es muy común la comorbilidad (**Figura 1 ver nota al final**). Los estadios deben ser capaces de adaptarse a esta comorbilidad y, por lo tanto, se necesita un enfoque trans-diagnóstico que trascienda los actuales encasillamientos diagnósticos.

Estadios y psicosis

La idea de establecer estadios había sido propuesta anteriormente para las enfermedades mentales comunes.⁶ Con el paradigma de la intervención temprana en la psicosis, se daban las condiciones ideales para la formulación de estadios clínicos en esta. Los trastornos psicóticos y los trastornos graves del estado de ánimo fueron utilizados como los prototipos

de trastornos en los cuales la determinación de estadios tendría una mayor utilidad.

El PEP fue el eje alrededor del cual comenzó este enfoque, y se justificó sobre pruebas de que las medidas de tratamiento para esos casos es muy diferente de lo que resulta apropiado para estadios más avanzados de enfermedad. Se definió un período previo al del umbral para alcanzar el primer episodio de psicosis, que se caracteriza por ser una etapa clínica más temprana: un estado mental de riesgo o estado clínico de riesgo ultra-elevado. Este período se ha convertido en el foco de intensas investigaciones e intervenciones.⁷

La validez de estas etapas estaba apoyada por sus manifiestas diferencias en las necesidades de tratamiento, y la finalmente abrumadora evidencia de que, al menos, se podía retrasar la progresión de la enfermedad y que mejoraba significativamente el curso inicial de la enfermedad.^{2,8,9} Aunque algunos críticos han continuado mostrándose escépticos, la actitud mental en el campo de la psicosis se ha desplazado del pensamiento determinista –“condenado desde antes de nacer”– a un enfoque más preventivo y orientado a la recuperación, que los pacientes y sus familiares firmemente apoyan.

Una guía para la atención de la psicosis

Una fortaleza clave de la determinación de estadios clínicos es su capacidad para guiar la práctica clínica, que está fundamentada en varios principios clave (**Figura 2**). Ahora se sabe que antes de la presentación inicial de la psicosis hay una etapa previa de enfermedad, durante la cual no predominan los síntomas psicóticos positivos (es decir, distrés, alteraciones del estado de ánimo, deterioro funcional).^{10,11}

Durante esta etapa prodrómica, el tratamiento consiste en intervenciones psicosociales basadas en las necesidades del paciente, influenciadas por la terapia cognitivo-conductual (TCC) y enfocadas hacia las comorbilidades tratables, tales como ansiedad y depresión, alivio del estrés, refuerzo de la capacidad de afrontamiento y de minimizar el uso de drogas ilegales. Dado que en esta etapa son efectivas opciones terapéuticas más seguras, no están indicados los antipsicóticos como tratamiento de primera o segunda línea, ya que la relación riesgo-beneficio no avala su utilización.

“La determinación de estadios proporciona el marco óptimo para una intervención temprana y un enfoque preventivo en el tratamiento; la meta es reducir los riesgos de progresión hacia etapas más avanzadas”.

Los pacientes con un PEP responden mucho mejor a cualquier tratamiento si se reduce al mínimo la duración de la psicosis no tratada (PNT). Existen pruebas discrepantes sobre la ventana de tiempo para la respuesta óptima, aunque la demora de solo unas pocas semanas podría dar lugar a una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento.¹²



Esto sugiere que el PEP debería ser considerado como una etapa con subetapas. De hecho, siendo ahora posible lograr un período de PNT mucho más breve gracias a una intervención temprana, pudiera ser que en un pequeño subgrupo de pacientes la enfermedad remitiera sin medicación antipsicótica, si se les proporcionase a los pacientes solamente intervenciones psicosociales intensivas.¹³ A esto podría denominarse etapa 2a. El estudio RAISE (*Recovery After Initial Schizophrenia Episode*; “Recuperación después del episodio inicial de esquizofrenia”) muestra que la atención especializada temprana solo sería más efectiva que la atención habitual si el período de PNT no se prolonga más allá de una determinada duración.¹⁴ Esta subetapa de buena respuesta podría ser designada como etapa 2b.

Dentro del primer episodio de psicosis, el enfoque de establecimiento de estadios y las pruebas de los datos de investigación indican que las dosis bajas de medicación antipsicótica son eficaces, aunque debe haber un cumplimiento riguroso de tratamiento para minimizar los acontecimientos adversos y maximizar el compromiso del paciente.¹⁵ En esto tiene un papel crucial la toma de decisiones compartidas. El imperativo de prevenir el aumento de peso y las consecuencias metabólicas significa que debe administrarse como primera línea aquella medicación con menos probabilidades de producir estos efectos.

Un subgrupo de pacientes que no responde al tratamiento con antagonistas de la dopamina y que suponen un fracaso del tratamiento temprano, puede ser clasificado como una tercera subetapa de la etapa 2, o sea la 2c. Alternativamente, se puede considerar dichos

pacientes han progresado rápidamente a la etapa 4, aunque sea en los primeros 6 meses siguientes al diagnóstico. En este caso, la relación riesgo-beneficio cambia drásticamente y, a pesar de que el tratamiento con clozapina presenta diversos riesgos, lo cual significa que no debería usarse como primera línea de tratamiento, las pruebas disponibles exigirían utilizarla de forma temprana en el curso de la enfermedad si se presenta resistencia al tratamiento o si la enfermedad progresa rápidamente a la etapa 4.^{16,17}

Los tratamientos psicosociales, especialmente las intervenciones sobre empleo futuro, tales como la Colocación y Apoyo Individualizado (*Individual Placement and Support*, IPS, en inglés) y las intervenciones familiares, también deben adaptarse a la etapa de la enfermedad. Si se utilizan desde el principio y durante todo el tratamiento, las intervenciones psicosociales son especialmente efectivas en la etapa 2, de acuerdo con lo que cabe esperar en un modelo de estadiaje e intervención temprana.¹⁸

Después del primer episodio (etapa 2), los pacientes pueden pasar a las etapas 3 o 4. En la etapa 3 las intervenciones comprenden la prevención de recaídas, centrando los esfuerzos en prevenir y tratar las comorbilidades y síntomas subliminales o residuales de psicosis, y otros síndromes asociados. Una estrategia preventiva podría ser la administración de medicación inyectable de acción prolongada. Sin embargo, un enfoque personalizado, con subetapas y subgrupos, refleja la heterogeneidad de la etapa 3. En esta, es posible la reducción de dosis y hasta la interrupción de la medicación en algún subgrupo de pacientes.¹⁹



Estudios de seguimiento a largo plazo revelan que se presenta una remisión tardía en aproximadamente el 16% de los casos.²⁰ Las guías actuales sobre el uso de medicamentos son lógicamente conservadoras, pero es necesaria una exploración más profunda de la heterogeneidad de pacientes y de su respuesta a la medicación.

A los pacientes en etapas más avanzadas que parecen haberse estabilizado, pero continúan con síntomas y deterioro funcional, cabe ofrecerles un conjunto diferente de intervenciones psicosociales. Las intervenciones particularmente indicadas en esta etapa pueden mejorar de forma notable la calidad de vida de estos pacientes. Estas pueden consistir en la realización de actividades significativas, tales como trabajo a tiempo parcial, estrategias basadas en el fortalecimiento, actividades sociales dentro de la comunidad para combatir la soledad, apoyo familiar, apoyo económico y la asistencia médica especializada para responder al riesgo muy aumentado de enfermedades orgánicas.

Una vida productiva es posible para la mayoría de las personas, aunque para lograrla es esencial una proporcionar una combinación integrada de atención especializada psiquiátrica, médica y social.

El “solapado prejuicio de bajas expectativas” es una consecuencia de los sistemas con pocos recursos y de un pensamiento diagnóstico anticuado que se cierra a las oportunidades que pueden ofrecer los nuevos modelos asistenciales y de su implementación fidedigna. Estos enfoques dependen de mentalidades y marcos conceptuales congruentes y de una comunidad más amplia, mucho más empática y mucho más educada.

El Dr. McGorry es profesor de Salud Mental juvenil de la Universidad de Melbourne y director ejecutivo de Orygen en Melbourne, Australia. Ha recibido subvenciones de Janssen-Cilag, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis y Pfizer, así como honorarios por consultoría y docencia de Janssen-Cilag, Eli Lilly, Pfizer, AstraZeneca, Roche, Bristol-Myers Squibb y Lundbeck. También ha recibido fondos de la Colonial Foundation, del

Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia, NARSAD, Stanley Foundation, los Institutos Nacionales de Salud y los gobiernos de Australia y del estado de Victoria.

Referencias

1. Patel V, Saxena S, Lund C, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018; 392 (10157): 1553-1598.
2. Correll CU, Galling B, Pawar A, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(6): 555-565.
3. Malla A, Joober R, Iyer S, et al. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial. *World Psychiatry* 2017; 16(3): 278-286.
4. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30(5): 587-599.
5. McGorry PD, Hickie IB, eds. *Clinical Staging in Psychiatry: Making Diagnosis Work for Research and Treatment*. Cambridge University Press; 2019.
6. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 87(4): 225-230.
7. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17(2): 133-142.
8. McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early intervention—an implementation challenge for 21st century mental health care. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(6): 545-546.
9. Ajnakina O, David AS, Murray RM. ‘At-risk mental state’ clinics for psychosis—an idea whose time has come— and gone! *Psychol Med*. 2019; 49(4): 529-534.
10. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry* Published online March 11, 2020. Esta citación es incompleta. Sería necesario añadir el DOI.
11. McGorry PD, Nelson B. Clinical high risk for psychosis—not seeing the trees for the wood.

JAMA Psychiatry. Published online March 11, 2020; Epub ahead of print. Esta citación es incompleta. Sería necesario añadir el DOI.

12. Dama M, Shah J, Norman R, et al. “Short duration of untreated psychosis enhances negative symptom remission in extended early intervention service for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 140(1): 65-76.
13. Francey SM, O'Donoghue B, Nelson B, et al. Psychosocial intervention with or without antipsychotic medication for first-episode psychosis: a randomized noninferiority clinical trial. *Schizophrenia Bulletin Open*. Published online March 20, 2020. Esta citación es incompleta. Sería necesario añadir el DOI.
14. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(4): 362-372.
15. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis—second edition updated*. Orygen. 2016. www.orygen.org.au/Training/Resources/Psychosis/Clinical-practice-points/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis. Accedido el 7 de mayo de 2020.
16. Thien K, Bowtell M, Eaton S, et al. Clozapine use in early psychosis. *Schizophr Res*. 2018; 199: 374-379.
17. Shah P, Iwata Y, Plitman E, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2018; 268: 114-122.
18. Killackey E, Allott K, Jackson HJ, et al. Individual placement and support for vocational recovery in first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2019; 214(2): 76-82.
19. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(9): 913-920.
20. Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 506-517.

Los trastornos psiquiátricos más prevalentes en las personas mayores

Rajesh R Tampi, MD, MSDeena
J. Tampi, MSN, MBA-HCA, RN

Los datos disponibles indican que los trastornos de ansiedad son las enfermedades psiquiátricas más prevalentes en las personas mayores.¹ La Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidades (*The National Comorbidity Survey Replication*, NCS-R, en inglés) detectó que, en las personas mayores de 60 años, la prevalencia de cualquier trastorno de ansiedad era del 15,3%, siendo las fobias específicas las predominantes, con un 7,5%, seguidas por la fobia social (6,6%), el trastorno de ansiedad generalizado (TAG) (3,6%), el trastorno de estrés postraumático (TEPT) (2,5%), el trastorno de pánico (2%), la agorafobia sin pánico (1%), y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (0,7%) (**Figura**).²

Los factores de riesgo de presentar ansiedad en las personas mayores pueden clasificarse en externos e internos. Los factores externos (es decir, factores de estrés) comprenden enfermedades crónicas, discapacidad y enfermedad importante del cónyuge. Los factores internos (es decir, factores de vulnerabilidad) incluyen rasgos de neuroticismo en la personalidad y baja autoeficacia.

En las personas mayores, los trastornos de ansiedad se asocian con menor actividad física y un bajo estado funcional, una peor percepción de salud, una menor satisfacción con la vida, mayor soledad, calidad de vida inferior, un mayor uso de los sanitarios y un mayor coste general de la atención.

Los trastornos de ansiedad también son un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular.³

Evaluación

A pesar de su prevalencia, los trastornos de ansiedad en las personas mayores están infra-diagnosticados y deficientemente tratados. Los médicos de atención primaria realizaron un diagnóstico correcto de cualquier tipo de trastorno de ansiedad en aproximadamente el 9% de las personas mayores.⁴

La razón más frecuente que explica la escasa detección de los síntomas físicos que se asocian con los trastornos de ansiedad (p. ej., alteración del sueño, fatiga, inquietud, dificultad para concentrarse) es que dichos síntomas tienden a superponerse con los que se presentan en otras enfermedades orgánicas que a menudo se observan en las personas mayores. Los criterios diagnósticos de trastornos de ansiedad actuales se desarrollaron para su aplicación a personas más jóvenes y no carecen de la suficiente sensibilidad para detectar dichos trastornos las personas mayores, lo cual complica aún más su recono-



“Los médicos de atención primaria realizaron un diagnóstico correcto de cualquier tipo de trastorno de ansiedad en aproximadamente el 9% de las personas mayores”.

cimiento en estas. Además, estos trastornos en las personas mayores a menudo se presentan junto con depresión, trastornos por uso de sustancias y trastornos cognitivos, lo cual hace de nuevo más difícil establecer un diagnóstico correcto.

El paso inicial para evaluar a las personas mayores que presentan síntomas de un trastorno de ansiedad es obtener una historia minuciosa. Dada la alta comorbilidad que los trastornos de ansiedad presentan con alteraciones cognitivas en las personas mayores, es esencial obtener información de una fuente indirecta para aclarar la historia de los síntomas. A la anamnesis sigue frecuentemente un examen del estado mental y la realización de pruebas cognitivas formales.

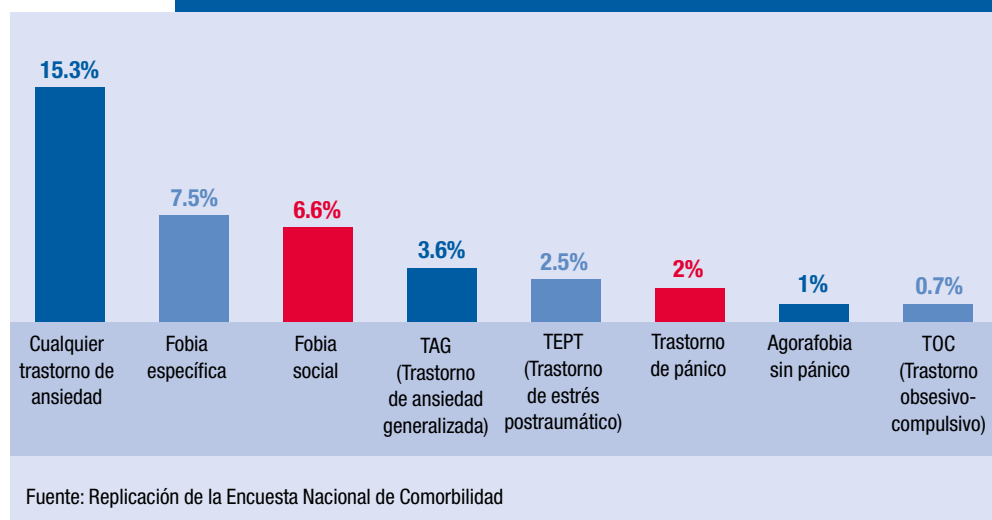
El siguiente paso es evaluar la presencia de posibles trastornos comórbidos (p. ej. de depresión, psicosis, alteraciones cognitivas) y proceder a su tratamiento. Debe también realizarse una exploración física enfocada y pruebas de laboratorio para descartar enfermedades orgánicas y efectos adversos de medicamentos recetados o abuso de drogas.

Aunque no han sido desarrolladas para usarlas en personas mayores, las escalas estandarizadas de evaluación ayudan a caracterizar y cuantificar los síntomas de ansiedad. Estas escalas de evaluación pueden ser divididas en escalas auto-aplicadas y escalas hetero-aplicadas, evaluadas por un clínico. Las escalas auto-aplicas más frecuentemente usadas son la Escala de Preocupación (*Worry Scale*, WS), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI), el “Penn State Worry Questionnaire” (PSWQ), el “Padua Inventory” (PI), y el Inventario de Ansiedad de Beck (*Beck Anxiety Inventory*, BAI).⁵

Las escalas para puntuadas por un clínico comprenden la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM (*Structured Clinical Interview for DSM*, SCID), la “Diagnostic Interview Schedule” (DIS), la Entrevista para los Trastornos de Ansiedad (*Anxiety Disorders Interview Schedule*, ADIS-R), y la Escala de Valoración de Hamilton para la Ansiedad (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HARS). En los casos en que los trastornos de ansiedad son

FIGURA

Prevalencia de ansiedad en personas mayores de 60 años



comórbidos con otros trastornos psiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastorno psicótico, trastornos de personalidad y/o trastornos cognitivos, puede resultar de gran utilidad realizar pruebas neuropsicológicas para llegar al diagnóstico correcto y planificar su tratamiento ulterior.

Prevención y tratamiento

Los resultados indican que un programa de atención escalonada reduce la incidencia de los trastornos depresivos y de ansiedad a la mitad de lo observable habitualmente, al cabo de 12 y 24 meses, y resulta coste-eficiente. Con este modelo asistencial, las personas mayores siguen secuencialmente estos pasos: un periodo de espera de observación y vigilancia, biblioterapia de apoyo basada en terapia cognitivo-conductual (TCC), tratamiento para resolución de problemas basado en terapia cognitivo-conductual, y derivación al médico de atención primaria para prescripción de medicación, según las necesidades del paciente.

Un meta-análisis de intervenciones no farmacológicas para la ansiedad de la vejez, en 495 pacientes, concluyó que las intervenciones psicológicas eran más efectivas que no recibir tratamiento, tanto en las mediciones de ansiedad por autoevaluación como por evaluación de clínicos, con un tamaño del efecto de 0,55.⁶ Un meta-análisis que evaluó la eficacia de la TCC sola, la TCC con técnicas de entrenamiento de relajación, y solamente el entrenamiento de relajación, para la ansiedad en la vejez, encontró que los tratamientos fueron más eficaces que el control activo.⁷ Los investigadores también hallaron que la TCC (sola o reforzada con entrenamiento de relajación) no parecía aportar nada más allá de lo obtenido por únicamente el entrenamiento de relajación.

Datos de 10 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) con antidepresivos para la ansiedad en personas mayores demostraron que el tratamiento con antidepresivos se asociaba con una significativa reducción de los síntomas de ansiedad al final del periodo de estudio, aunque los ensayos clínicos incluyeron predominantemente a pacientes con

trastorno de ansiedad generalizada, y los datos respecto del uso a largo plazo de antidepresivos para la ansiedad eran limitados.⁸

En una revisión que será publicada en breve, Gupta y colegas⁹ identificaron 5 ECAC en los que se usaron benzodiacepinas para el tratamiento de trastornos de ansiedad en personas mayores. Encontraron que las benzodiacepinas se asocian con una menor ansiedad al final de cada periodo de estudio. Los datos de tolerabilidad muestran la aparición de efectos adversos leves con el uso de benzodiacepinas. Las principales debilidades del estudio son que proporciona datos limitados sobre el uso a largo plazo de benzodiacepinas para la ansiedad, y que la mayoría de los ensayos clínicos evaluaban el uso de benzodiacepinas solo para TAG. Las benzodiacepinas deben ser usadas con cuidado en las personas mayores, dado su importante perfil de efectos adversos entre los que se cuentan la dependencia, dificultades cognitivas y caídas.¹⁰

En el ECAC de Wetherell y colaboradores¹¹, se realizó un tratamiento secuenciado con farmacoterapia y TCC para pacientes con TAG de más de 60 años. Los participantes recibieron, en primer lugar, durante 12 semanas, tratamiento con escitalopram en administración no enmascarada. Los investigadores hallaron que los pacientes que recibieron escitalopram reforzado con TCC presentaron mejores tasas de respuesta en el Penn State Worry Questionnaire, en comparación con pacientes que tomaron únicamente escitalopram. Igualmente, se comprobó que tanto escitalopram como TCC prevenían las recaídas en comparación con placebo.

Los trastornos de ansiedad se asocian con una significativa comorbilidad y mortalidad en los pacientes de más edad.

Conclusiones

Los trastornos de ansiedad no son infrecuentes entre adultos mayores, aunque a menudo están infra-diagnosticados o mal diagnosticados. Además, se asocian con una significativa comorbilidad y mortalidad en los pacientes de más edad.

El desarrollo de criterios diagnósticos específicos aplicables a las personas mayores puede ayudar al diagnóstico preciso de estos trastornos en las últimas etapas de la vida. Se ha comprobado que la combinación de psicoterapia y técnicas de entrenamiento de relajación resulta eficaz para tratar los trastornos de ansiedad de las personas mayores.

El Dr. Tampi es Director, Departamento de Psiquiatría y Ciencias Conductuales, Cleveland Clinic Akron General, Akron, Ohio, EE.UU.; Jefe, Sección de Psiquiatría Geriátrica, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EE.UU.; y Profesor de Medicina, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, EE.UU. La Sra. Tampi es Vicepresidenta Ejecutiva, Diamond Healthcare, Richmond, Virginia, EE.UU. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en relación con el tema de este artículo.

Referencias

1. Olfson M, Broadhead EW, Weissman MM, et al. Subthreshold psychiatric symptoms in a primary care group practice. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53: 880-886.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 593-602.
3. Becker E, Orellana Ríos CL, Lahmann C, et al. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Br J Psychiatry*. 2018; 213: 654-660.
4. Calleo J, Stanley MA, Greisinger A, et al. Generalized anxiety disorder in older medical patients: diagnostic recognition, mental health management and service utilization. *J Clin Psychol Med Settings*. 2009; 16: 178-185.
5. Tampi RR, Tampi DJ. Anxiety disorders in late life: a comprehensive review. *Health Aging Res*. 2014; 3: 14. Falta página final
6. Nordhus IH, Pallesen S. Psychological treatment of late-life anxiety: an empirical review. *J Consult Clin Psychol*. 2003; 71: 643-651.
7. Thorp SR, Ayers CR, Nuevo R, et al. Meta-analysis comparing different behavioral treatments for late-life anxiety. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17: 105-115.
8. Balasubramaniam M, Joshi P, Alag P, et al. Antidepressants for anxiety disorders in late-life: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry*. 2019; 31: 277-291.
9. Gupta A, Bhattacharya G, Farheen SA, et al. Systematic review of benzodiazepines for anxiety disorders in late life. *Ann Clin Psychiatry*. 2020; 32: 114-127.
10. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 1632-1639.
11. Wetherell JL, Petkus AJ, White KS, et al. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 782-729.

Consenso español sobre trastornos depresivos en enfermedades neurodegenerativas:

Enfermedad de Parkinson

Luis Agüera Ortiz

Jorge López Álvarez

Servicio de Psiquiatría. Hospital
Universitario 12 de Octubre de Madrid

Las enfermedades neurodegenerativas son entidades cada vez más frecuentes tanto en nuestro medio como en otros países de nuestro entorno, dada la mayor esperanza de vida y la inversión de la pirámide poblacional que ocurre en éstos. Durante décadas los síntomas neuropsiquiátricos fueron considerados de poco valor para el estudio de estas entidades. La constatación de una elevada prevalencia de estos síntomas y su relación con la progresión de estas enfermedades, la peor calidad de vida y el mayor riesgo de institucionalización que producen, han llevado a una progresiva mayor atención hacia los mismos. Pese a ello, aún existen grandes hiatos de conocimiento acerca de su origen, su fisiopatología, su diagnóstico y su tratamiento. Entre ellos, por su prevalencia e impacto, los fenómenos depresivos en este contexto merecen claramente una mayor atención.

Un grupo multidisciplinar de psiquiatras y neurólogos españoles expertos en el abordaje de los trastornos neurocognitivos, ha desarrollado un consenso siguiendo la metodología DELPHI acerca de la depresión en las dos principales enfermedades neurodegenerativas: la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson (Agüera 2020). Este trabajo ha sido posible gracias a una beca del laboratorio Exeltis, que facilitó los medios técnicos, logísticos y de difusión de este estudio, pero en ningún caso ha intervenido en ámbito de contenidos, resultados o conclusiones. Exponemos a continuación un avance de los acuerdos y directrices más significativas respecto a la depresión en la enfermedad de Parkinson. Esta exposición se realiza en forma de preguntas y respuestas, con el fin de acercarse a aquellas que se hacen los propios clínicos al respecto.

Etiología y factores de riesgo de depresión en la enfermedad de Parkinson (EP)

¿Es la depresión más frecuente en las personas que posteriormente desarrollarán una enfermedad de Parkinson?

Los expertos consensuaron que la presencia de depresión es un factor de riesgo para la EP. En cambio, se mostraron en desacuerdo en considerar que la depresión sea un síntoma de progresión en una EP establecida.



¿Cuál es la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson con depresión?

Los panelistas consensuaron la implicación en la fisiopatología de la EP de la disminución de dopamina, serotonina y acetilcolina, así como la implicación de la disfunción del circuito límbico de los ganglios basales y de sus conexiones con la región orbitofrontal. Además, consensuaron el posible papel de la habénula en la depresión en las fases premotoras de la EP. Se sabe que la fisiopatología de la depresión en la EP es compleja y aún poco conocida. Se ha planteado un modelo multifactorial que engloba vulnerabilidad genética, acontecimientos vitales adversos y estrategias de afrontamiento, entre otros factores (Timmer et al, 2017).

¿Es la depresión un síntoma no motor y premotor de la enfermedad de Parkinson?

El consenso fue amplio al respecto, con más de la mitad de los expertos mostrándose plenamente de acuerdo con esta afirmación.

¿Existe relación entre depresión y los distintos fenotipos motores de la enfermedad de Parkinson?

No se alcanzó un consenso al respecto, existiendo una marcada dicotomización de las opiniones a favor y en contra. Parece sensato proponer la realización de más investigaciones en este campo.

¿La presencia de depresión en la enfermedad de Parkinson se asocia con una mayor gravedad de los síntomas motores?

Tampoco se alcanzó consenso al respecto. Sí se consensó, en cambio, que la intensidad de la clínica depresiva no se asocia con la intensidad de los síntomas motores. Estudios recientes han sugerido que en los periodos en “off” son más frecuentes (van del Velden et al, 2018) y empeoran los síntomas depresivos (Fernie et al, 2019), aunque puedan no cumplirse los criterios diagnósticos para un trastorno depresivo bien establecido (Timmer et al, 2017).

¿Existen factores de riesgo de depresión en la enfermedad de Parkinson?

El sexo femenino y la edad avanzada fueron considerados como factores de riesgo. No se inquirió a los expertos por la implicación de otros factores de riesgo a nivel individual. También se consensó que la depresión conlleva una mayor prevalencia de otros síntomas no motores.

Clínica depresiva en la enfermedad de Parkinson

¿Es un problema epidemiológicamente relevante la presencia de depresión en la enfermedad de Parkinson?

La respuesta fue afirmativa. Los especialistas consensuaron que existen síntomas depresi-

vos clínicamente relevantes en hasta un tercio de los pacientes con EP. Se debe señalar la existencia de prevalencias muy dispares de síntomas depresivos (2,7-90%) y de depresión mayor (2,3-55,6%) entre los distintos trabajos epidemiológicos (Reijnders et al, 2008).

¿Es necesaria la evaluación sistemática de depresión en la enfermedad de Parkinson?

Todos los panelistas consultados se mostraron a favor de evaluar depresión sistemáticamente. Es importante resaltar esta unanimidad, que convierte este ítem en una fuerte recomendación de llevar a cabo evaluaciones sistemáticas del estado de ánimo en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

¿Cuál es la importancia de la ansiedad en la enfermedad de Parkinson?

Una gran mayoría de los expertos coincidió en señalar que la ansiedad es un síntoma muy frecuente en la EP, dato sustentado bibliográficamente (van del Velden et al, 2018). A su vez, se consensó que el tratamiento antiparkinsoniano puede inducir síntomas ansiosos. A tenor de estos acuerdos se puede recomendar que se evalúe la presencia de ansiedad tanto a nivel basal como tras los cambios en las pautas farmacológicas.

¿Son prominentes los síntomas cognitivos en la enfermedad de Parkinson con depresión?

Hubo un acuerdo casi unánime al respecto. Un estudio longitudinal mostró peor desempeño cognitivo multidominio en presencia de síntomas depresivos o ansiosos (Petkus et al, 2019). Se ha sugerido que la aparición de depresión tras el diagnóstico de EP puede incrementar el riesgo de demencia (Wu et al, 2018), aunque otros trabajos plantean que la asociación entre declinar cognitivo y depresión es incierta (Petkus et al, 2019).

¿Se deben diferenciar depresión y apatía en la enfermedad de Parkinson?

Los expertos consultados consensuaron una respuesta afirmativa. Hay una clara evidencia científica al respecto de su existencia como entidades independientes, existiendo criterios internacionales actualizados de apatía (Robert et al, 2018).

¿Qué síntomas favorecen un diagnóstico correcto de depresión en esta enfermedad?

La desesperanza, el ánimo triste y las ideas de muerte fueron considerados síntomas clave para alcanzar un diagnóstico correcto. Se ha sugerido con frecuencia en la literatura científica que muchos síntomas aparentemente depresivos pueden encontrarse en pacientes con EP que no presentan depresión. En esa línea, los expertos acordaron ampliamente que en el síndrome apático de la EP no son característicos ni el ánimo triste, ni la desesperanza ni las ideas de muerte. De hecho, se considera que la ausencia de sufrimiento subjetivo en los pacientes apáticos puede ayudar al diagnóstico diferencial con la depresión en la EP (Timmer et al, 2017).



Además, una amplia mayoría de panelistas acordaron que en la enfermedad de Parkinson con depresión el estado de ánimo puede ser tanto triste como disfórico.

Diagnóstico de depresión en la enfermedad de Parkinson

¿Es necesaria la aplicación de escalas para identificar depresión en la enfermedad de Parkinson?

Los expertos consensuaron que no es generalmente necesario. Según las especialidades, la gran mayoría de los psiquiatras consideraron poder realizar un diagnóstico solo con la entrevista clínica, mientras que entre los neurólogos hay dos posiciones opuestas al respecto. Hay evidencia en la literatura de la utilidad de test de screening para detectar depresión, por ejemplo las escalas GDS-15 y HADS, no influenciadas por los síntomas somáticos (Kadhim et al, 2018).

¿Existen diferencias clínicas en función del sexo en los cuadros depresivos en la enfermedad de Parkinson?

Los expertos consultados no alcanzaron un acuerdo al respecto.

¿Puede manifestarse la anhedonia en la enfermedad de Parkinson en ausencia de depresión?

La respuesta fue afirmativa. Hubo consenso al respecto de su posible presentación aislada, aunque esta opinión no fue unánime.

Tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson, ¿deben tratarse los síntomas depresivos en ausencia de criterios de depresión mayor?

Los expertos consideran que sí es necesario. Parece haberse impuesto la postura referente a la existencia de mejores resultados clínicos en depresión realizando abordajes tempranos. El tratamiento de la depresión en la EP es parcialmente exitoso, como en otro tipo de cuadros depresivos (Ryan et al, 2019). En la EP con depresión la falta de adherencia al tratamiento se asocia con un incremento de mortalidad por todas las causas (Shoval et al, 2017).

¿Hay lugar para el empleo de antidepresivos tricíclicos en la enfermedad de Parkinson?

Los especialistas consensuaron la escasa seguridad de los antidepresivos tricíclicos en esta indicación. Los criterios geriátricos STOPP-START acerca del uso inadecuado de fármacos también cuestionan su prescripción en población anciana (Delgado Silveira et al, 2013). También se consensó que el tricíclico nortriptilina es el más seguro entre los de su clase. En cambio, diversos autores han encontrado que nortriptilina y amitriptilina son los antidepresivos considerados más eficaces en la EP (Costa et al, 2012; Menza et al, 2009), aunque con peor tolerabilidad y mayor probabilidad de abandonos (Serrano-Dueñas, 2002).

¿Cuál es el antidepresivo ISRS de elección en el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Parkinson?

Sertralina fue considerado por los expertos como el ISRS mejor tolerado en la EP. Es conocido el mayor riesgo de interacciones farmacológicas con fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina. Hay un riesgo de arritmia cardíaca dependiente de dosis con citalopram y escitalopram (FDA, 2011), aunque existen datos actuales que cuestionan la limitación de dosis establecida por la FDA para estos dos ISRS (Crépeau-Gendron et al, 2019). No se alcanzó consenso, habiendo posiciones encontradas al respecto, acerca del posible empeoramiento de los síntomas motores con ISRS o antidepresivos duales.

¿Cuál es el papel de los antidepresivos duales en la enfermedad de Parkinson con depresión?

Son considerados de forma casi unánime como eficaces en esta indicación, lo que coincide con la recomendación de empleo de venlafaxina y duloxetina en una revisión extensa (Costa et al, 2012). No se han encontrado estudio de empleo de desvenlafaxina en esta indicación.

¿Son seguros y eficaces otros fármacos anti-depresivos en la enfermedad de Parkinson?

Mirtazapina fue considerada como un medicamento eficaz y bien tolerado, en consonancia con otros consensos previos (Sociedad Española de Psicogeriatría, 2019), si bien no existen trabajos específicos acerca del empleo de mirtazapina en la EP con depresión.

Bupropion también fue consensuado como eficaz por el comité de expertos. Teóricamente, por su acción dopaminérgica y la carencia de acción serotoninérgica sería un antidepresivo ideal en la EP (Costa et al, 2012), pero no existen publicaciones amplias que lo confirmen.

Agomelatina no pudo ser consensuado como un antidepresivo de elección en esta indicación. A nivel teórico reduciría el riesgo de inducir parkinsonismo de los antidepresivos serotoninérgicos y no tendría los problemas de seguridad de los antidepresivos tricíclicos. Se ha planteado un efecto beneficioso de este fármaco sobre el tiempo de sueño nocturno y la somnolencia diurna (Ávila et al, 2015).

Trazodona tampoco fue consensuado por los expertos como eficaz. No existen publicaciones indexadas acerca de su empleo en la EP.

¿Los antidepresivos comercializados más recientemente pueden ser útiles en la enfermedad de Parkinson con depresión?

Tianeptina, un modulador glutamatérgico, sí ha sido considerada por una amplia mayoría de los expertos eficaz para abordar la depresión en la EP, sin ningún panelista que negara su eficacia. Un estudio abierto mostró mejorías en las escalas Hamilton de depresión y BDI, sin problemas en cuanto a su tolerabilidad (Levin, 2007). Vortioxetina, un antidepresivo multimodal, ha sido considerado por los médicos consultados como bien tolerado en la EP. Sin embargo, no se han realizado estudios controlados con este fármaco en la EP con depresión.

En resumen, ¿qué antidepresivos son considerados por los expertos consultados como buenas opciones terapéuticas en la enfermedad de Parkinson?

Tomando en consideración tanto la eficacia como la tolerabilidad de los distintos antidepresivos, los expertos han consensuado como buenas opciones de tratamiento de la depresión en la EP a los ISRS, fundamentalmente sertralina, los antidepresivos duales y multimodales, mirtazapina, bupropion y tianeptina, siendo bupropion y tianeptina los antidepresivos que son considerados como buenas opciones terapéuticas por un mayor porcentaje de los médicos encuestados. Ningún panelista rechazó el empleo de tianeptina en esta indicación.

¿Son útiles los fármacos agonistas dopaminérgicos para tratar la depresión en la enfermedad de Parkinson?

Ropinirol, pramipexol y rotigotina pueden ser eficaces en esta indicación. Hay estudios controlados y metaanálisis que confirman la eficacia de los agonistas dopaminérgicos en la depresión presente en la EP (Barone et al, 2010; Wang et al, 2018), si bien si la clínica depresiva no responde con 3mg/día de pramipexol o 15mg/día de ropinirol se recomienda emplear otras opciones como los fármacos antidepresivos (Barone et al, 2010).

¿Cuál es el papel de la combinación de fármacos antiparkinsonianos y antidepresivos?

Se consensuó que el riesgo de síndrome serotoninérgico limita el empleo conjunto de fármacos IMAO-B y antidepresivos serotoninérgicos. En cambio, los expertos consideraron seguro el empleo de tianeptina junto con los fármacos antiparkinsonianos.

¿Son útiles las terapias psicológicas en la enfermedad de Parkinson con depresión?

La terapia cognitivo conductual (TCC) fue considerada eficaz, aunque ningún experto mostró su pleno acuerdo al respecto, siendo mayor la confianza en su eficacia entre los neurólogos que entre los psiquiatras. En la literatura se sugiere su empleo en cuadros leves

(Timmer et al, 2017), mostrando su eficacia en un estudio aleatorizado controlado (Dobkin et al, 2011), con un menor efecto sobre los síntomas depresivos somáticos (Dobkin et al, 2019).

¿Es la terapia electroconvulsiva una opción en la enfermedad de Parkinson con depresión?

Hubo consenso en aconsejar su uso ante la resistencia al tratamiento farmacológico, siendo unánime el acuerdo para su empleo entre los psiquiatras consultados.

Referencias

Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas-Perez F, López-Álvarez J, Montes-Rodríguez JM, Olazarán J, et al. Consenso depresión y enfermedades neurodegenerativas en España. Ed. MASS;2020.

Avila A, Cardona X, Martín-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Dec;35(6):719-23. doi: 10.1097/JCP.0000000000000404.

Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 2010 May 7.

Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Aug;70(8):617-20.

Crépeau-Gendron G, Brown HK, Shorey C, Madan R, Szabuniewicz C, Koh S, et al. Association between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting. *J Affect Disord*. 2019 May 1;250:341-345. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.060. Epub 2019 Feb 26.

Delgado Silveira E, Montero-Erasquin B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.

Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1066-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111669.

Dobkin RD, Mann SL, Interian A, Gara MA, Menza M. Cognitive behavioral therapy improves diverse profiles of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 May;34(5):722-729. doi: 10.1002/gps.5077.

Fernie BA, Spada MM, Brown RG. Motor fluctuations and psychological distress in Parkinson's disease. *Health Psychol*. 2019 Jun;38(6):518-526. doi: 10.1037/hea0000736. Epub 2019 Apr 11.

Kadhim S, Pringsheim T, Le A, Fiest KM, Patten SB, Prinsie JC, et al. Validating screening tools for depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(7):1184-1186. doi: 10.1002/mds.27371. Epub 2018 Mar 24.

Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2007 May;37(4):419-24.

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3.

Petkus AJ, Filoteo JV, Schieffer DM, Gomez ME, Petzinger G. Worse cognitive performance predicts increased anxiety and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A bidirectional analysis. *Neuropsychology*. 2019 Jan;33(1):35-46. doi: 10.1037/neu0000498. Epub 2018 Oct 18.

Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313.

Robert P, Lancôt KL, Agüera-Ortiz L, Aalten P, Bremond F, Defrancesco M, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry*. 2018 Oct;54:71-76. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008. Epub 2018 Aug 17.

Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug;20(11):1351-1363. doi: 10.1080/14656566.2019.1612877. Epub 2019 May 23.

Serrano- Dueñas M. [A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2002 Dec 1-15;35(11):1010-4.

Shoval G, Stubbs B, Balicer RD, Feldman B, Hoshen M, Zalsman G, et al. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Oct;43:92-96. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.032. Epub 2017 Aug 1.

Sociedad Española de Psicogeriatría. Consenso sobre la depresión en el anciano. 2ª Edición. SEPG; 2019.

Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, Esselink RAJ. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359-368. doi: 10.1136/practneurol-2017-001650.

FDA - Food and Drug Administration [Internet] Silver Spring (MD): c2011. FDA safety communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide) [updated 2017 Dec 14; cited 2018 Jun 26] Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>.

van der Velden RMJ, Broen MPG, Kuijff ML, Leentjens AFG. Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord*. 2018 Oct;33(10):1521-1527. doi: 10.1002/mds.27465. Epub 2018 Sep 17.

Wang HT, Wang L, He Y, Yu G. Rotigotine transdermal patch for the treatment of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Neurol Sci*. 2018 Oct 15;393:31-38. doi: 10.1016/j.jns.2018.08.003. Epub 2018 Aug 3.

Wu YH, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Depression in Parkinson's disease: A case-control study. *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2):e0192050. doi: 10.1371/journal.pone.0192050. eCollection 2018.

Explorando la neurobiología del TOC

Jon E. Grant, JD, MD, MPH,
Samuel R. Chamberlain, MD, PhD

A pesar de la considerable heterogeneidad de los síntomas concretos que presentan los pacientes, hay una creciente aceptación de que existen procesos neurobiológicos compartidos que contribuirían a la vulnerabilidad y persistencia del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en dichos pacientes.

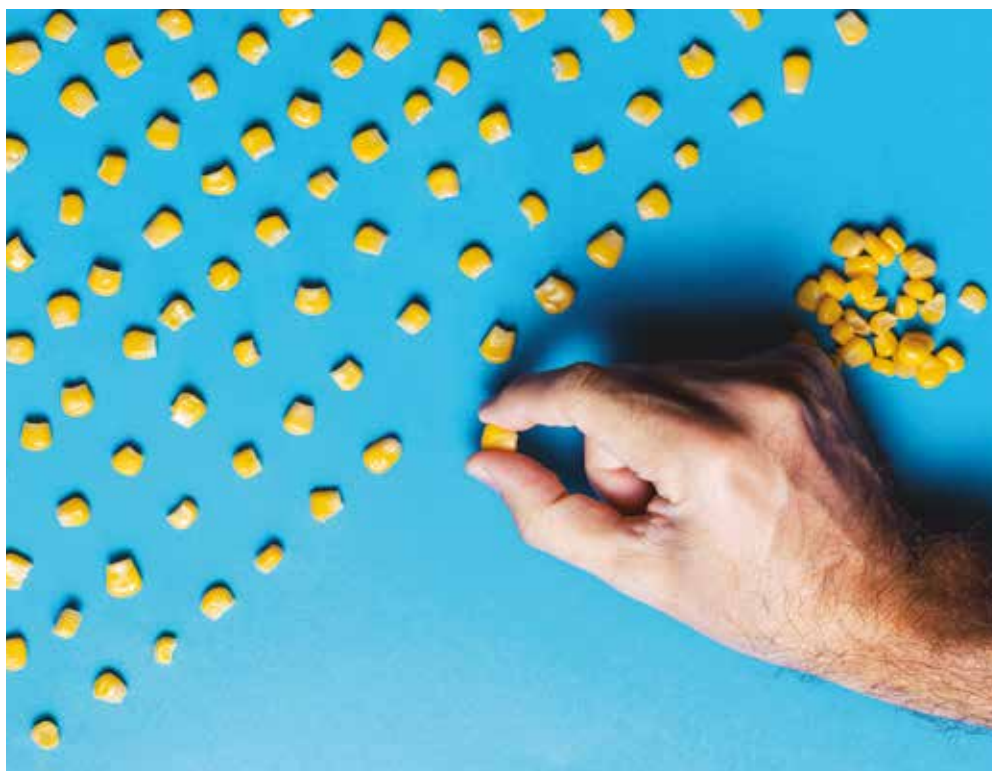
El TOC se considera como el trastorno arquetípico del comportamiento compulsivo (es decir, la tendencia a llevar a cabo acciones repetitivas habituales que el paciente siente la necesidad de realizar, con consecuencias funcionales negativas tales como impedir la consecución de los objetivos vitales generales o reducir la calidad de vida de la persona). Los trastornos de comportamiento convulsivo comprenden tanto el TOC como otros trastornos relacionados, tales como el trastorno de acumulación compulsiva (síndrome de Diógenes), trastorno dismórfico corporal, tricotilomanía, pellizcado cutáneo compulsivo (dermotilomanía) y síndrome de Gilles de la Tourette.

Circuitos cerebrales implicados en el TOC

CASO REPRESENTATIVO

Clara es una estudiante de 21 años que relata una historia de 5 años de TOC moderadamente grave, principalmente relacionado con la recurrencia de pensamientos con contenido de tabúes sexuales y la necesidad de confesarse repetidamente por ello. Toma parte en un estudio de investigación que explora la neurobiología del TOC, en el cual se somete a una evaluación clínica, pruebas cognitivas y una tomografía cerebral estructural. Al final de la sesión, Clara pregunta si la tomografía cerebral realizada serviría para confirmar que tiene TOC. Dice que ha leído en internet acerca de investigaciones que permiten un diagnóstico preciso de TOC mediante tomografía cerebral. Pregunta si se puede quedarse con una imagen de su cerebro para ver los cambios que se producen con el TOC.

Desde hace ya tiempo se ha implicado la presencia de cambios estructurales y funcionales cerebrales en la fisiopatología del TOC. Las regiones corticales y subcorticales del cerebro poseen diversos circuitos aislados que pueden jugar diferentes papeles en el pensamiento y la conducta de la persona. La investigación mediante técnicas de neuroimagen ha identificado anomalías estructurales y funcionales en el TOC que afectan generalmente a la corteza orbitofrontal y a los ganglios basales (núcleo caudado), es decir al el circuito orbitofrontal. Estos hallazgos corroboran el modelo clásico



que considera al TOC como un trastorno de las conexiones neurales con hábitos inadaptados. Este modelo ha ganado atractivo y evolucionado hacia una conceptualización del TOC centrada en los hábitos de conducta y en la pérdida del control descendente mediada por mecanismos inhibitorios corticales (es decir, un déficit de inhibición).^{1,2}

En los últimos años, se ha evidenciado que el TOC se asocia a cambios en una gran diversidad de circuitos del bucle frónto-estriado, aunque son las alteraciones de la corteza orbitofrontal y los ganglios basales las más frecuentemente descritas.³

El TOC se ha asociado con aumentos del volumen de la sustancia gris de estructuras subcorticales (tales como el putamen y el globo pálido) y con reducciones de la sustancia gris en el córtex (especialmente en el córtex medial ventral y dorsal y el córtex frontal inferior).⁴ En términos de medida del grosor cortical (representativo de la cantidad de neuronas presentes en una región específica del cerebro), se han observado generalmente reducciones más extensas, que afectan no solo a áreas frontales sino también a las áreas parietal y temporal del cerebro. También se aprecia una reducción de la anisotropía fraccional (una medida de la densidad de fibras, el diámetro axonal y la mielinización de la sustancia blanca) en los tractos de la línea media anterior (que incluye porciones del cuerpo calloso y el fascículo del cíngulo). Tomada en su conjunto, esta información parece indicar que el TOC se asocia con cambios de estructuras cerebrales anatómicamente diferentes, tanto en términos de sustancia gris como de tractos de sustancia blanca.

Un enfoque que se ha utilizado para explorar la estructura del cerebro en el TOC ha sido

poner en conjunto neuroimágenes tomográficas obtenidas en diversos estudios grupales: es decir, realizar un mega-análisis. Los hallazgos de uno de esos mega-análisis indican que el TOC parece asociarse con un volumen más pequeño del hipocampo y un mayor volumen del globo pálido; sin embargo, no se ven diferencias significativas en el núcleo caudado ni en el putamen.⁵

También se ha asociado el TOC con un menor grosor cortical en diferentes regiones frontales, parietales y temporales.⁶

Estos resultados destacan la existencia de anomalías estructurales en el cerebro, más allá de las del clásico circuito del bucle orbitofrontal. Cabe también pensar sobre las bases neurobiológicas del TOC en términos de la función de redes distribuidas cerebrales, tanto en estado de reposo o durante la realización de tareas cognitivas. De hecho, un meta-análisis de estudios de neuroimagen de conectividad funcional en estado de reposo puso de manifiesto una hipoconectividad, tanto dentro como entre algunos circuitos, así como disconectividad (cambios de la conectividad sin dirección específica) en otros circuitos.⁷

Por lo general, los estudios cognitivos mediante neuroimagen en el TOC se han centrado en dominios previamente identificados como disfuncionales, tales como el control inhibitorio motor, la flexibilidad cognitiva y la planificación ejecutiva. Las pruebas de imagen pueden ser usadas para evaluar el sustrato neurobiológico de la ejecución de tareas cognitivas de dos maneras: medir la activación de regiones cerebrales específicas y examinar la conectividad funcional o “acoplamiento” entre estas regiones cerebrales.

En un meta-análisis de estudios por neuroimagen funcional en los que se utilizaron

tareas de control inhibitorio, los pacientes con TOC mostraron una infra-activación de varias áreas del cerebro (p. ej., córtex cingulado anterior rostral y ventral, tálamo y núcleo caudado bilateralmente, ínsula anterior/opérculo frontal derechos, giro supramarginal y córtex orbitofrontal).⁸

Hallazgos recientes de estudios caso-control sobre conectividad funcional indican que los pacientes con TOC, así como sus familiares de primer grado clínicamente asintomáticos, tienen una menor conectividad funcional entre las regiones corticales anterior y posterior durante una tarea de inhibición motora (**Figura**).⁹ En otro estudio, la conectividad funcional entre el córtex prefrontal ventrolateral y el núcleo caudado dorsal se relacionaba con una peor flexibilidad cognitiva en el TOC.¹⁰ Por otra parte, se ha identificado la presencia de desconectividad entre el córtex y los ganglios basales (putamen), tanto en pacientes con TOC como en sus familiares de primer grado clínicamente asintomáticos.¹¹ Debido a que algunos de estos cambios cerebrales se encuentran presentes en familiares de primer grado, estos podrían representar marcadores de vulnerabilidad para el TOC.

Las pruebas de estudios de imagen indican que el TOC se asocia con cambios cerebrales funcionales y estructurales extendidos y pequeños, que no solo afectan al bucle orbitofrontal sino también otros circuitos. Esta información, teniendo en cuenta tanto lo que la bibliografía indica como lo que no indica, puede ser útil cuando los pacientes nos hacen preguntas, como en el caso de Clara en el anterior caso. Para responder a la pregunta de Clara sobre si el TOC “aparece” en sus imágenes cerebrales, le explicaríamos que, aunque se han comunicado cambios en el cerebro en estudios que comparan grupos de personas con TOC frente a otros sin TOC, estas diferencias son sobre el promedio del grupo y muy ligeras y no pueden verse en las imágenes de una tomografía de cerebro individual.

Para responder a la otra pregunta de Clara sobre si se puede diagnosticar TOC a partir de una tomografía cerebral, la respuesta es no. No se cuenta con ningún algoritmo adecuadamente validado que pueda ser utilizado para diagnosticar un TOC sobre la base de una tomografía cerebral.

Se han realizado estudios de análisis multivariable para construir modelos predictivos que sean capaces de clasificar las tomografías (p. ej. en TOC o grupos de control). No obstante, de esto no puede concluirse que dichos algoritmos puedan ser generalizables para usarse de forma indiscriminada en el TOC, ni tampoco para otras investigaciones u otros escenarios clínicos. Por ejemplo, estudios más pequeños pueden dar lugar a un sobreajuste del modelo, un problema estadístico en el cual un modelo puede proporcionar una fiabilidad sorprendentemente alta. Esto, sin embargo, solo refleja una falacia estadística y los resultados de la aplicación modelo no se van a reproducir de forma general.

En uno de los mayores estudios clasificados, mediante aprendizaje automático, realizados hasta la fecha, se comprobó que los parámetros clasificadores basados en mediciones de neuroimagen eran deficientes, y no superiores al azar, en la identificación de TOC cuando se aplican a un conjunto de datos independiente.¹² Resultados más prometedores se encontraron cuando se aplicaron esas técnicas a un subconjunto de los datos aunque, no obstante, conviene ser cauto debido a los hallazgos negativos generales en el análisis primario del estudio.

¿Han afectado los avances en neurobiología al tratamiento del TOC?

CASO REPRESENTATIVO

José tiene 28 años y presenta una historia de 10 años de TOC grave, con obsesiones de limpieza y conducta compulsiva de lavado, dilación prolongada en la realización de tareas, y ejecución repetitiva de listas y de garabatos. Ha recibido tratamientos de duración y dosificación correcta con diferentes inhibidores de la recaptación de serotonina, así como tratamiento con estrategias de refuerzo mediante la adición de otros fármacos (p. ej. antipsicóticos a dosis bajas y N-acetilcisteína), y tratamiento prolongado con terapia cognitivo-conductual (TCC) mediante prevención de respuesta tras exposición. Sus síntomas de TOC continúan siendo graves; se encuentra incapacitado por su enfermedad y tiene dificultad para dejar su casa para ir, por ejemplo, a trabajar o a reunirse con otras personas.

Después de la aprobación del comité ético asistencial, y tras una detallada conversación acerca de los riesgos y beneficios de la intervención, José se sometió a un procedimiento neuroquirúrgico para implantarle electrodos de estimulación en el núcleo accumbens.

Aproximadamente 6 meses después de la estimulación cerebral profunda (ECP) y la continuación de la farmacoterapia y la TCC, José manifestó una mejora significativa de sus síntomas de TOC, que le permitía trabajar y mantener relaciones sociales. Tres años después de la intervención quirúrgica, sus síntomas seguían muy mejorados con la continuación del tratamiento.

Dados los cambios que han promovido las técnicas de neuroimagen, cabe plantearse una pregunta interesante: ¿en qué medida el conocimiento neurobiológico del TOC ha modificado la aproximación terapéutica a los pacientes? Los tratamientos de primera línea actuales para el TOC, basados en pruebas, comprenden los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la TCC con exposición y prevención de respuesta, o ambos en tratamiento combinado.

En una revisión sistemática y meta-análisis recientes se halló que los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la psicoterapia resultaban ser superiores al placebo para tratar el TOC en adultos. Estos tratamientos han estado en uso desde hace más de 30 años y prácticamente no se

han visto influidos o alterados por la investigación neurobiológica de TOC.

Las técnicas de imagen han proporcionado una comprensión de los mecanismos cerebrales a través de los cuales los tratamientos pueden mejorar el TOC. Datos de algunos estudios indican que determinados cambios cerebrales asociados con síntomas de TOC se normalizan en cierta medida con un tratamiento farmacológico eficaz. Esta normalización parcial también ocurre con la psicoterapia.¹³ Sin embargo, deben considerarse algunas advertencias: con frecuencia los estudios se realizan en tamaños pequeños de muestras de pacientes, no se han aplicado medidas de control adecuadamente rigurosas, etc.

En general, un tratamiento efectivo con fármacos, o con psicoterapia, parece normalizar al menos alguno de los cambios cerebrales asociados con el TOC. Esto suscita la cuestión de si se podrían usar las técnicas de imagen para dirigir o predecir la respuesta al tratamiento. Al igual que en el diagnóstico de TOC en el paciente concreto mediante tomografía cerebral, no existe prueba de que pueda predecirse de forma provechosa el efecto del tratamiento de esta manera. Los hallazgos de los estudios sugieren que se pueden construir algoritmos para predecir la respuesta al tratamiento, inclusive la respuesta a la psicoterapia, utilizando tomografías cerebrales en situación basal. Sin embargo, estos métodos deben todavía demostrar ser generalizables y que resulten útiles para un paciente concreto en la práctica clínica habitual.

En esta cuestión se plantean igualmente problemas relacionadas con el sobreajuste estadístico y la dificultad de generalizar los hallazgos de un estudio.

Tal como ilustra el caso anterior, a veces se utiliza la estimulación cerebral profunda, u otros procedimientos neuroquirúrgicos tales como la capsulotomía ventral con rayos gamma, en los casos más complicados de TOC resistentes al tratamiento. Sin embargo, estas intervenciones neuroquirúrgicas no son de utilidad para todos estos pacientes e, incluso si tienen éxito, pueden dar lugar solamente a la reducción de los síntomas de TOC y no a la remisión de la enfermedad. Este hallazgo ha llevado a realizar investigaciones sobre cómo mejorar estas intervenciones a nivel individual, sobre la base de una comprensión neurobiológica más detallada del TOC.

Así, por ejemplo, un estudio reciente en una muestra pequeña de pacientes utilizó una evaluación clínica y la provocación de síntomas durante un estudio de resonancia magnética funcional para mejorar la colocación del electrodo de ECP.¹⁴

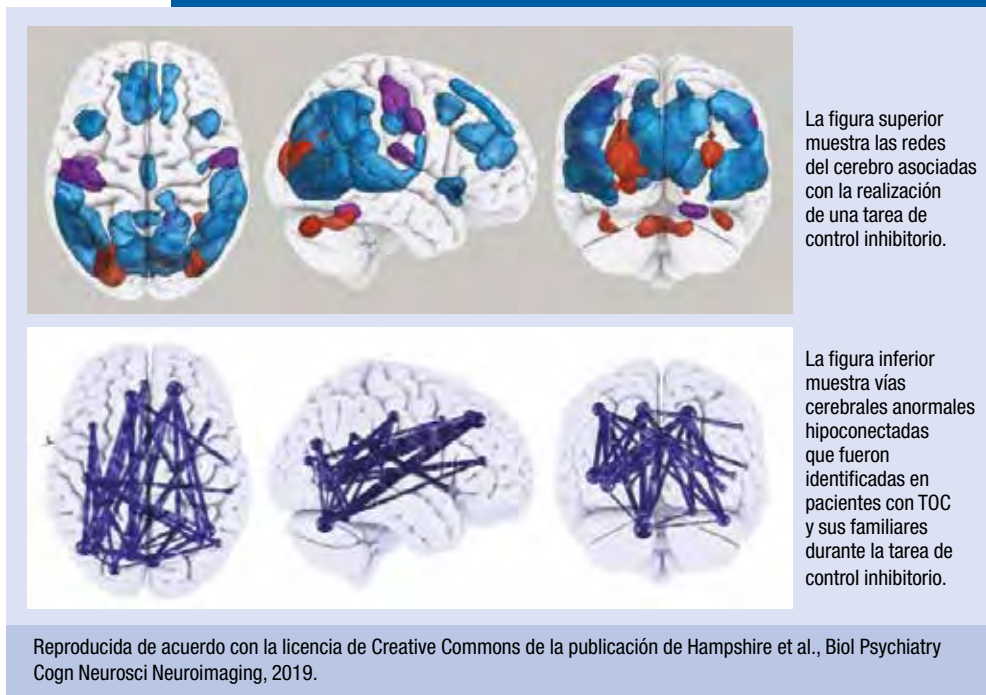
Ha quedado de manifiesto que el TOC se asocia con cambios en diversos circuitos del bucle frónto-estriado, aunque por lo general las anomalías descritas afectan a la corteza orbitofrontal y los ganglios basales.

Consideraciones finales

Se han realizado sustanciales avances en el conocimiento del TOC. Como se ha descrito,

FIGURA

Ejemplo de la realización de una tarea cognitiva durante un estudio de neuroimagen funcional para explorar la neurobiología del TOC.



este trastorno se asocia a menudo con cambios en la estructura del cerebro que afectan no solo al clásico circuito orbitofrontal sino también a otras regiones. Estos cambios comprenden una reducción relativa del grosor cortical en diversas regiones, lo cual podría contribuir a la desinhibición y pérdida del control descendente que regula los patrones de respuesta habituales promovidos por los ganglios basales. Los estudios de imagen funcional

demuestran la hipoactivación durante tareas de control inhibitorio, así como, por lo general, una reducción de la conectividad entre regiones relevantes del cerebro durante la realización de tareas cognitivas.

Aunque algunos de los cambios cerebrales relacionados con el TOC parecen normalizarse con un tratamiento efectivo, se han identificado igualmente cambios cognitivos y neurales en los familiares de primer grado de los pacientes que tienen TOC que no presentan síntomas. Este hallazgo puede reflejar la existencia de algunos componentes biológicos que representen marcadores de vulnerabilidad, así como otros que se relacionan directamente con los síntomas (o aparecen en asociación con los síntomas).

El tratamiento efectivo con medicación o psicoterapia parece normalizar al menos algunos de los cambios cerebrales asociados con TOC. Se necesitan estudios longitudinales para definir más precisamente los marcadores de vulnerabilidad frente a los de cronicidad en el TOC y traducir estos hallazgos de investigación en cambios significativos en la práctica clínica diaria. A la fecha, los tratamientos de primera línea para TOC han permanecido virtualmente inmutables desde hace 30 años. Los avances neurobiológicos son útiles porque pueden ayudar a los profesionales clínicos y a los pacientes a entender la enfermedad y cómo funcionan los tratamientos. La esperanza es que, con el

tiempo, se puedan desarrollar y validar algoritmos predictivos a fin de refinar el diagnóstico y la predicción del resultado de los tratamientos a nivel del paciente concreto.

El Dr. Grant es Profesor del Departamento de Psiquiatría y Neurociencia Conductual, Universidad de Chicago, Chicago, Illinois, EE.UU.; el Dr. Chamberlain es Fellow del Wellcome Trust y Psiquiatra Consultor Honorario del Departamento de Psiquiatría, Universidad de Cambridge, y el Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust (CPFT), Reino Unido.

El Dr. Grant declara que ha recibido subvenciones para investigación de Promentis Pharmaceuticals Inc., y Otsuka Pharmaceutical. Percibe una remuneración anual de Springer Publishing por sus funciones de Editor en Jefe de la publicación Journal of Gambling Studies; también ha percibido ingresos por derechos de autor de Oxford University Press, American Psychiatric Publishing, Inc., Norton Press y McGraw Hill.

El Dr. Chamberlain es consultor de Promentis Pharmaceuticals Inc., y Ieso Digital Health. Recibe un estipendio por su cargo de Editor Asociado en Neuroscience and Biobehavioral Reviews y Comprehensive Psychiatry.

Agradecimiento: la investigación del Dr. Chamberlain está financiada por una Beca Clínica de Wellcome Trust Clinical Fellowship (Referencia 110049/Z/15/Z).

Referencias

1. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. *Neuron*. 2019; 102: 27-47.
2. Chamberlain SR, Tieg J, Fontenelle LF, et al. Fractionation of impulsive and compulsive

trans-diagnostic phenotypes and their longitudinal associations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019; 53: 896-907.

3. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007. Falta número y páginas en el original. He encontrado esta referencia para este artículo 2008; 32: 525-49.

4. Soriano-Mas C, Harrison BJ. Structural brain imaging of obsessive-compulsive and related disorders. En: Fontenelle L, Yucel M, eds. *A Transdiagnostic Approach to Obsessions, Compulsions and Related Phenomena*. Cambridge University Press; 2019: 74-84.

5. Boedhoe PS, Schmaal L, Abe Y, et al. Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and mega-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017; 174: 60-69.

6. Fouché JP, du Plessis S, Hattingh C, et al. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *Br J Psychiatry*. 2017; 210: 67-74.

7. Gursel DA, Avram M, Sorg C, Brandl F, Koch K. Frontoparietal areas link impairments of large-scale intrinsic brain networks with aberrant fronto-striatal interactions in OCD: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 87: 151-160. No se sigue aquí el criterio general de citar solo 3 autores y el resto et al.

8. Norman LJ, Taylor SF, Liu Y, et al. Error processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis using statistical parametric maps. *Biol Psychiatry*. 2019; 85: 713-725.

9. Hampshire A, Zadel A, Sandrone S, et al. Inhibition-related cortical hypoconnectivity as a candidate vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder [published online ahead of print October 16, 2019]. *Biol Psychiatry*. 2020; 5(2): 222-230.

10. Vaghi MM, Vertes PE, Kitzbichler MG, et al. Specific frontostriatal circuits for impaired cognitive flexibility and goal-directed planning in obsessive-compulsive disorder: evidence from resting-state functional connectivity. *Biol Psychiatry*. 2017; 81: 708-717.

11. Vaghi MM, Hampshire A, Fineberg NA, et al. Hypoactivation and dysconnectivity of a frontostriatal circuit during goal-directed planning as an endophenotype for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2017; 2: 655-663.

Está mal esta cita en el original. La revista es *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017; 2:655-663.

12. Bruin WB, Taylor L, Thomas RM, et al. Structural neuroimaging biomarkers for obsessive-compulsive disorder in the ENIGMA-OCD consortium: medication matters [published online ahead of print November 26, 2019]. *medRxiv*. Accessed June 12, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/19012567v1>

13. Thorsen AL, van den Heuvel OA, Hansen B, Kvale G. Neuroimaging of psychotherapy for obsessive compulsive disorder: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2015; 233: 306-313.

14. Barcia JA, Avelillas-Chasin JM, Nombela C, et al. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stim*. 2019; 12: 724-734.

Una perspectiva histórica

La Pandemia de Gripe Española y la Salud Mental



Por Greg Eghigian, PhD

A medida que todos tratamos de acostumbrarnos a las rápidamente cambiantes circunstancias que ha provocado la pandemia de COVID-19, se hacen comparaciones entre esta pandemia y la pandemia llamada de la gripe española de 1918-1919. (La razón por la que se la ha denominado *gripe española* se debió a que España fue uno de los pocos países que en ese momento no censuró los informes de casos, y por ello fueron ampliamente publicitados allí a fines del otoño de 1918).

La gripe española resultó ser peculiar por varias razones; la más notable fue su alta morbilidad (se infectaron 500 millones de personas) y mortalidad (alrededor de 50 millones de fallecimientos). También ocurrió en oleadas. En Estados Unidos hubo 4 de esas olas: la primera, en la primavera de 1918; luego otra en agosto de 1918 (epidemiológicamente la más devastadora); otra vez más en el invierno de 1918/1919 y por último, a principios de 1920 se registró un nuevo embate.

La enfermedad tuvo características diferentes a las de la mayoría de las gripes, puesto que diezmo incluso a los segmentos de la población tradicionalmente más fuertes, los

“Los supervivientes de la gripe española referían alteraciones del sueño, depresión, distracción mental, mareos y dificultades para soportar el trabajo”.

jóvenes entre 20 y 40 años. Además se cobró las vidas de muchas personas dentro de los primeros tres días desde la aparición de los síntomas.

Explorando la pandemia

Desde que se produjo la gripe española, los investigadores se han dedicado a identificar los orígenes y la naturaleza de aquel virus. Sin embargo, pasaron décadas hasta que los virólogos alcanzaron el éxito. Desde mediados de la década de 1990, Jeffrey Taubenberger, MD, PhD, y su equipo desarrollaron una secuencia y análisis filogenético de los genes del virus

de la influenza de 1918 y lo identificaron como un virus H1N1 de origen aviar.¹

Hasta alrededor de 1970, prácticamente no había habido investigación histórica sobre la pandemia. Con el pasar de las décadas, aparecieron algunas novelas e historias populares, pero fue el libro de Alfred Crosby de 1976, *Epidemic and Peace, 1918* (Epidemia y Paz, 1918), (publicado en 1989 bajo el título *America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918* (La pandemia olvidada de Estados Unidos: La gripe de 1918)) el que abrió el camino de la investigación internacional sobre el tema.²

Uno de los mayores logros del libro fue llamar la atención sobre el hecho de que la pandemia desapareció rápidamente como tema de conversación pública después de finalizada, y fue ignorada por periódicos y libros de texto durante decenios. Para muchos historiadores, este silencio colectivo es parte de la historia de la pandemia, tanto como el curso de la enfermedad misma.

Los lazos con la salud mental

En comparación con otros aspectos de la pandemia, se ha dedicado muy poca investigación al impacto a largo plazo de la gripe española sobre la salud mental. Uno de los pocos investigadores que se dedicó al tema fue el



especialista en demografía histórica Sverre Erik Mamelund, PhD. Observando los internamientos en asilos en Noruega entre 1872 y 1929, Mamelund halló que la cantidad de pacientes internados por primera vez, con trastornos derivados de la gripe, aumentó por un factor anual promedio de 7,2 en los 6 años que siguieron a la pandemia de 1918.³

Además, este investigador señaló que los supervivientes de la gripe española notificaban alteraciones del sueño, depresión, falta de atención, mareos y dificultades para sobrellevar el trabajo, y que las tasas de muerte en Estados Unidos en los años 1918-1920 se relacionaban significativa y positivamente con el suicidio.⁴

Mamelund se encuentra entre muchos académicos que han notado lo que muchos sospechan, que es una conexión entre la gripe española y un pronunciado aumento en las enfermedades neurológicas. Entre 1919 y 1920, médicos e investigadores de Gran Bretaña ya estaban comunicando un marcado aumento en los síntomas y enfermedades neurológicas y psiquiátricas entre pacientes en recuperación detrás una infección de gripe. Entre otros síntomas, se mencionaban depresión, neuropatía, neurastenia, meningitis, cambios neurodegenerativos y una disminución en la agudeza visual.⁵

Encefalitis letárgica

La encefalitis letárgica coincidió con la gripe española y alcanzó proporciones epidémicas junto a ella. Como han descrito recientemente Hoffman y Vilensky, el síndrome estaba caracterizado por dos fases a menudo combinadas:

Durante la fase aguda, los pacientes típicamente experimentaban somnolencia, fiebre y trastornos de la motilidad ocular; fiebre y trastornos del movimiento, aunque virtualmente podían mostrar cualquier signo

*neurológico, con cambios en la sintomatología de un día para el otro y de un momento para el otro. La fase crónica podía presentarse meses y hasta años más tarde y, por lo común, estaba caracterizada por signos similares al Parkinson.*⁶

Los psiquiatras y los neurólogos observaron por primera vez los síntomas de la encefalitis letárgica entre 1916 y 1917 en Austria y Francia. Para 1919, los casos eran comunes en toda Europa, Estados Unidos, Canadá, América Central e India. En total, se vieron afectadas por esta enfermedad aproximadamente un millón de personas en todo el mundo, entre su irrupción en 1916 hasta los primeros años de la década de 1930. Si bien muchos clínicos (tanto en aquel momento como posteriormente) han sospechado de la existencia de una asociación entre la encefalitis letárgica y la gripe española,⁷ no existe evidencia concluyente de causalidad.

Daño colateral

Algunos historiadores médicos y sociales han rastreado conexiones entre la pandemia de gripe española y el otro acontecimiento catastrófico global de ese momento: la Primera Guerra Mundial. En este sentido, los historiadores han destacado la forma en que los esfuerzos bélicos agotaron el personal médico, contribuyeron a propagar el virus a través de la movilización de tropas y crearon las condiciones que dieron lugar a la mutación de un virus influenza que en realidad era leve.⁸

En cuanto a la salud mental, los registros históricos muestran que la pandemia, al igual que la propia guerra, cobraron un precio en la resiliencia emocional de aquellos que no estaban (o aún no estaban) en situación de riesgo. La pérdida de vidas masiva y repentina sumergió a muchos en un estado crónico de impotencia y ansiedad. Una gran proporción de la población se vio afectada por la pérdida de

seres queridos. Muchos padres debieron enfrentar la pérdida de un hijo y hasta de varios, mientras había niños que de pronto se encontraron huérfanos.

En noviembre de 1918, solo en Nueva York, 31.000 niños habían perdido uno o ambos progenitores. A otros, la experiencia les dejó una mezcla de sentimientos de culpa, ira, confusión y abandono.

Los profesionales de la salud supervivientes no resultaron inmunes a estos sentimientos, y muchos mencionaban que los acosaba un sentido de frustración y dolor, aún años después.⁹

Como en todos los encuentros masivos con enfermedades infecciosas, la pandemia de la gripe española tuvo características únicas. Si la historia puede enseñarnos algo, es que siempre deberíamos ser evaluados por cómo extraemos lecciones del pasado. Dicho esto, el ejemplo de la gripe de 1918-1920 nos da razones para suponer que la pandemia actual traerá tras de sí su propio conjunto de desafíos para la salud mental.

El Dr Eghigian es Profesor de Historia en Penn State University. Se especializa en historia de la psiquiatría y la salud mental y es miembro de la Junta Editorial de Psychiatric Times.

Referencias

1. Taubenberger JK. "The Origin and Virulence of the 1918 'Spanish' Influenza Virus". *Proceedings of the American Philosophical Society*. 2006; 150: 86-112.
2. Crosby AE. *America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918*. Cambridge and New York: Cambridge University Press; 1989.
3. Mamelund SE. "The Impact of Influenza on Mental Health in Norway, 1872-1929". Workshop. May 2010. Carlsberg Academy, Copenhagen, Denmark. <https://pdfs.semanticscholar.org/7276/25455394eab84386133b95cc97909017213f.pdf>. Accessed March 24, 2020.
4. Mamelund SE. "Effects of the Spanish Influenza Pandemic of 1918-19 on Later Life Mortality of Norwegian Cohorts Born About 1900". Working Paper, October 2003. https://www.researchgate.net/publication/5097223_Effects_of_the_Spanish_Influenza_Pandemic_of_1918_19_on_Later_Life_Mortality_of_Norwegian_Cohorts_Born_About_1900. Accessed March 24, 2020.
5. Henry J, Smeyne RJ, Jang H, et al. "Parkinsonism and Neurological Manifestations of Influenza Throughout the 20th and 21st Centuries". *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16: 566-571.
6. Hoffman LA, Vilensky JA. "Encephalitis Lethargica: 100 Years After the Epidemic". *Brain*. 2017; 140: 2246-2251.
7. Beiner G. "Out in the Cold and Back: New-Found Interest in the Great Flu". *Cultural and Social History*. 2006; 3: 496-505.
8. Phillips H. "The Recent Wave of 'Spanish' Flu Historiography". *Social History of Medicine*. 2014; 27: 789-808.
9. Bristow NK. *American Pandemic: The Lost Worlds of the 1918 Influenza Epidemic*. Oxford and New York: Oxford University Press; 2012.

Ortorexia nerviosa

¿Comer sano de forma patológica o convertir el comer sano en patogénico?



Thomas M. Dunn, PhD
Nicole Hawkins, PhD, CEDS

Existe un interés creciente en un trastorno consistente en comer de modo saludable aunque de forma patológica, lo que se denomina como *ortorexia nerviosa* (ON). Quienes presentan este trastorno desarrollan patrones de alimentación disfuncional, no por la cantidad de comida que ingieren sino por su calidad. Estas personas manifiestan una alteración en sus relaciones sociales, así como pueden presentar malnutrición y/o bajo peso debido a su obsesión por comer de forma saludable.

Aunque la pérdida de peso puede ser una consecuencia favorable de las dietas sanas, estas personas no padecen de una alteración de su imagen corporal, ni persiguen la delgadez. Más bien, su ingesta se ve restringida a causa de su creencia de que el comer solo determinados alimentos les va a llevar a estar más sanos. La ON no está codificada en ningún sistema de clasificación importante, tal como el DSM o la Clasificación Internacional de Enfermedades, y no cumple los criterios de la anorexia nerviosa (AN), de la bulimia nerviosa (BN), ni del trastorno selectivo de alimentación por evitación/restricción de ingesta de alimentos (*Avoidant Restrictive Food Intake Disorder*, ARFID en inglés). Debido a que la ON no es un diagnóstico oficial, las personas a quienes la comida sana les causa problemas de salud o alteraciones en su funcionamiento diario deben de ser diagnosticadas

como de “otro trastorno de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos”, lo que antes de la implantación del DSM-5 hubiera sido diagnosticado como “trastorno de la conducta alimentaria no especificado”.

Breve historia

El término *ortorexia nerviosa* fue acuñado en 1997 por un médico practicante de la Medicina Alternativa, Steven Bratman, MD, MPH. La palabra se deriva de los términos griegos

“Los investigadores estiman que la verdadera prevalencia de la ON es menos del 1%, lo cual la sitúa a la par de la AN y la BN, aunque la hace menos frecuente que los trastornos por atracón”.

“ortho”, que significa “correcto”, y “orexis”, que significa “apetito”, y describe a los individuos cuya ansia por la comida sana les ocasiona malnutrición o disfunción social.¹ Bratman describe un período de su propia vida en el cual su ansia por una dieta que le ayudara a

tener claridad y fortaleza mentales, le llevó a preferir aquellos alimentos que habían sido recogidos de la tierra en menos de 15 minutos antes de comerlos. Cuando su obsesión le llevó a escarbar el suelo para obtener sus hortalizas, finalmente reconoció que su dieta, y su arrogancia respecto a ella, le estaban conduciendo a la soledad y a estar deprimido. También se dio cuenta de que había otras personas con comportamientos similares al suyo. En 2000 escribió el libro *Fast Food Junkies* (*Adictos a la Comida Rápida*).

Salvo la publicación de una crítica del libro de Bratman en *JAMA*, la ON, en general, ha permanecido desconocida para la mayor parte de los académicos y los clínicos. La actividad en esta área languideció hasta 2004, cuando un grupo de investigadores italianos publicaron un trabajo sobre lo que ellos llamaron “obsesión maníaca por los alimentos sanos”.² Su trabajo llevó a una publicación posterior que describía *ORTO-15*, un instrumento diseñado para detectar la ON. Con la aplicación de este instrumento, los autores indicaron que cabía sospechar que aproximadamente el 6% de una muestra obtenida en la comunidad en Italia, cumplía criterios de ON. A este artículo siguió una avalancha de trabajos que, por lo general, trataban de estimar la prevalencia de este trastorno en diferentes muestras. Muchos de estos estudios se realizaron en otros países, lo que requirió la traducción de *ORTO-15* a otros idiomas.

Gran parte de las investigaciones realizadas con *ORTO-15* (o algún otro instrumento

derivado) mostraron una prevalencia muy alta, en muestras extraídas de la comunidad, de un tipo de alteración de la alimentación que en general era desconocida para los especialistas en trastornos alimentarios. Muchos de estos estudios comunicaron una prevalencia extravagantemente elevada, como casi del 89% en un estudio de Brasil, del 86% en una muestra española y del 69% en un estudio alemán.³

Finalmente, se reveló que *ORTO-15* no mide en realidad la alimentación sana de forma patológica y que posee propiedades psicométricas deficientes, con lo que su uso fue arrinconado por los investigadores serios de la ON.⁴ La mayoría de los estudios que utilizan *ORTO-15* o algún instrumento derivado del mismo resultan, pues, muy sospechosos. Por ello es de lamentar que el grueso de las conclusiones extraídas sobre la ON, en particular su prevalencia, provenga de estos estudios.

Más recientemente, un estudio de 2017 identificó, en una muestra universitaria de personas que secundaban en exceso la comida sana, resaltó la malnutrición/bajo peso o importante disfunción social que presentaban estas a consecuencia de su dieta. Los investigadores estiman que la verdadera prevalencia de ON es inferior al 1%, lo cual la coloca a la par con la AN y la BN, aunque la hace menos frecuente que los trastornos por atracón de comida.⁵

“Comer sano” de forma patológica

Los estudios de casos de la literatura describen pacientes con complicaciones de salud graves al seguir dietas para tratar enfermedades médicas. En un caso, un hombre de 30 años, se observaron importantes complicaciones médicas: hiponatremia, pancitopenia, neumomediastino espontáneo y neumotórax.⁶ Su alimentación restringida consistía en cantidades limitadas de arroz integral y verduras frescas, consumida con el exclusivo fin de tratar un trastorno de tics.

En un segundo caso, se observó desnutrición grave y un índice de masa corporal (IMC) de 10,7 en una mujer de 28 años. Para tratar su acné había estado alimentándose solo de verdura cruda, tras ir reduciendo lentamente los alimentos que podía tomar, ya que un nutricionista le había sugerido eliminar las grasas de su dieta.⁷

Finalmente, un tercer caso que trata de un hombre de 28 años cuya ansia por lograr la pureza y la salud mediante la dieta le produjo una grave desnutrición, con un IMC de 12,3.⁸ Lo notable de este último caso es que fue el primero en aparecer en una revista psiquiátrica convencional de Estados Unidos, y el primero en establecer una propuesta de criterios diagnósticos en una publicación sujeta a revisión por pares.

Criterios de diagnóstico

Existen cuatro diferentes conjuntos de criterios diagnósticos propuestos con el fin de identificar personas que padecen ON; tres de ellos se han desarrollado desde 2015 a la fecha. El primero de los cuatro conjuntos de

TABLA 1

Criterios diagnósticos propuestos por Moroze y colaboradores para la ON^a

Criterio A: Preocupación obsesiva por comer comidas “sanas”, centrada en inquietud por la calidad y la composición de los alimentos (dos o más de los siguientes puntos):

- 1 Consumo de una dieta desequilibrada en nutrientes debido a creencias preocupantes sobre la “pureza” de los alimentos.
- 2 Preocupación e inquietud por comer alimentos impuros y no saludables y sobre el impacto de la composición y la calidad de los alimentos en la salud física y/o emocional.
- 3 Evitación estricta de alimentos que el paciente considera que no son saludables, lo cual puede incluir alimentos que contienen grasas, preservantes, aditivos, productos animales u otros ingredientes que el sujeto considera que no son sanos.
- 4 Para aquellas personas que no son profesionales de la alimentación, el dedicar cantidades excesivas de tiempo (p. ej., ≥3 horas al día) leyendo acerca de, comprando y/o preparando tipos específicos de alimentos basados en su calidad y composición percibidas.
- 5 Sentimientos de culpa y preocupación después de transgresiones en las cuales se consumen alimentos “no saludables” o “impuros”.
- 6 Intolerancia a las convicciones de los demás sobre los alimentos.
- 7 Gasto de cantidades excesivas de dinero, en relación con los propios ingresos, en alimentos como consecuencia de su calidad y composición percibidas.

Criterio B: Preocupación obsesiva que se convierte en incapacitante por alguno de los siguientes aspectos:

- 1 Deterioro de la salud física debido a desequilibrios nutricionales, p. ej. desarrollo de malnutrición debido a una dieta desequilibrada.
- 2 Sufrimiento grave o disfunción social, académica o laboral debido a pensamientos obsesivos y comportamientos centrados en las creencias del paciente acerca de comer “sano”.

Criterio C: La alteración no es una mera exacerbación de los síntomas de otro trastorno tal como TOC, esquizofrenia u otro trastorno psicótico.

Criterio D: La conducta no tiene una explicación más precisa por la exclusiva observancia de preceptos religiosos sobre los alimentos o cuando la preocupación con requerimientos de alimentos especiales está relacionada con alergias diagnosticadas a ciertos alimentos o alteraciones médicas.

^a Reproducido con permiso de Moroze et al.⁸

criterios diagnósticos fue realizado por un nutricionista estadounidense que incluyó en una guía de referencia rápida, publicada por él mismo para profesionales de la salud. No es un texto de circulación amplia ni tampoco ha sido revisado por pares. También se cuenta con los criterios desarrollados por Barthels y su grupo, publicados en alemán.⁹ Los criterios citados con mayor frecuencia son los establecidos por Moroze y colaboradores⁸ (Tabla 1) y los criterios desarrollados en una publicación posterior por Dunn y Bratman³ (Tabla 2).

Los elementos fundamentales de los conjuntos de criterios diagnósticos propuestos son los siguientes:

- Preocupación por la nutrición o la comida saludable que provoca malnutrición, complicaciones de salud, bajo peso y/o disfunción social;
- Ansia por mantener la salud aunque no por estar delgado; no hay alteración de la propia imagen corporal;
- Ansiedad, e incluso ataques de pánico, relacionados con los alimentos no saludables;
- Culpa o sufrimiento después de transgredir la dieta;
- Insistencia en consumir una dieta “sana” a pesar de las complicaciones médicas resultantes;
- Evitación estricta de los alimentos no saludables;

- Ideas irreales acerca de cómo los alimentos pueden curar enfermedades o promover la salud;

- Temores por no comer sano que se reducen por una preocupación ritual por la comida;

- Sentido positivo de sí mismo que se asocia con el cumplimiento de una dieta saludable autoimpuesta;

- Sentido de superioridad sobre los demás a causa de que la dieta propia es mejor.

Todos los conjuntos de criterios diagnósticos propuestos incluyen exclusiones importantes. Por ejemplo, se recomienda cautela en diagnosticar ON en casos en los que la ingesta está restringida por intolerancias o alergias alimentarias, o por creencias religiosas. La ON también sería un diagnóstico inapropiado en una persona en la que la presentación del trastorno obedece a otra enfermedad psiquiátrica, como sería el caso de alguien con esquizofrenia con creencias delirantes sobre los beneficios de los alimentos.

Aunque la ON es distinta de la AN, existe una significativa superposición entre ambas. Las dos enfermedades parten de una premisa razonable. Para las personas con AN, es sensato evitar la obesidad, y para las que presentan ON, es sensato llevar una dieta sana. En ambas enfermedades, sin embargo, las personas acaban pasando a presentar un patrón de alimentación patológico que puede afectar a su salud o causarles alteraciones clínicas. En nuestra experiencia, ambos trastornos llevan al individuo a la negación de la disfuncionalidad de su dieta, pudiendo presentar rasgos obsesivo-compulsivos significativos.

Aunque faltan pruebas definitivas, hemos observado que en ambas enfermedades aparecen rasgos de perfeccionismo, inflexibilidad y extremismo (lo que los lleva a rehusar el considerar otros puntos de vista), así como profundas convicciones ideológicas que ayudan a proporcionar orden y estructura a la propia vida y ejercer control sobre su entorno. Finalmente, sobre la base de observaciones clínicas, tanto los pacientes con ON como los pacientes con AN tienden a ser personas orientadas a lograr sus objetivos, así como pueden presentar distorsiones cognitivas acerca de los alimentos.

La ON también es diferente del trastorno por evitación/restricción de ingesta de alimentos (ARFID). Aunque los pacientes con ARFID también presentan desnutrición y un peso por debajo de lo normal debido a su ingesta alimentaria, la mayoría de esos pacientes restringen su alimentación debido a una experiencia aversiva que han tenido con la comida. La aversión se define en el sentido de condicionamiento clásico: es decir, el comer se ha asociado con una experiencia perjudicial, tal como atragantarse, vomitar o padecer estreñimiento. Menos frecuentemente, las personas que tienen ARFID tienen peso por debajo del normal debido a que son en extremo selectivos con la comida o sienten desagrado por las propiedades sensoriales de los alimentos. El análisis de estudios de casos de

TABLA 2

Criterios diagnósticos para ON propuestos por Dunn y Bratman^a

Criterio A: Enfoque obsesivo sobre el comer “sano”, definido este como por una teoría relativa a la dieta o un conjunto de creencias cuyos detalles específicos pueden variar; marcado por un sufrimiento exagerado en relación con la elección de alimentos que se perciben como “no sanos”; puede producirse pérdida de peso, pero esto se conceptualiza como un aspecto de salud ideal más que como el objetivo primordial; tal como se evidencia por los siguientes puntos:

- 1 Comportamiento compulsivo y/o preocupación respecto de prácticas dietarias afirmativas y restrictivas que la persona considera que promueven una salud óptima.
- 2 La trasgresión de las reglas dietarias autoimpuestas causa un miedo exagerado de enfermedad, sentido de impureza personal y/o sensaciones físicas negativas, acompañadas por ansiedad y vergüenza
- 3 Las restricciones dietarias aumentan con el tiempo y podrían llegar a la eliminación de clases enteras de alimentos e incluir progresivamente “limpiezas” (ayunos parciales) cada vez más frecuentes y/o severas, consideradas como purificadoras o desintoxicantes; esta escalada conduce frecuentemente la pérdida de peso, aunque el deseo de perder peso se encuentra ausente, escondido o subordinado a la ideación relativa a la salud.

Criterio B: El comportamiento compulsivo y la preocupación se convierten clínicamente en incapacitantes por cualquiera de las siguientes cuestiones:

- 1 Desnutrición, excesiva pérdida de peso u otras complicaciones médicas causadas por una dieta restringida.
- 2 Sufrimiento interno o disfunción social, académica o laboral, secundarios a las creencias o conductas acerca de una dieta sana.
- 3 Imagen corporal positiva, autoestima, identidad y/o satisfacción excesivamente subordinadas al cumplimiento de una conducta alimentaria “saludable” autoimpuesta.

^a Reproducido con permiso de Dunn y Bratman.³

^b Las prácticas dietéticas pueden incluir el uso de “suplementos dietéticos” concentrados.

^c La realización de ejercicio y/o una imagen corporal en buena forma pueden ser considerados como un aspecto o indicador de salud.

ON, no explica adecuadamente la situación de las personas cuyas dietas “sanas” son tan estrictas que terminan desnutridos, desarrollan complicaciones médicas o ven afectado su funcionamiento social.^{6,8}

Aproximación terapéutica

Tratar a personas con ON puede ser difícil. Por lo que conocemos, no existen estudios de investigación sobre tratamientos para la ON; por lo tanto, no se cuenta con guías de tratamiento basadas en pruebas. Además, aquellos que padecen el trastorno con frecuencia no se presentan para recibir tratamiento. La sociedad parece alabar la “comida sana” pero no está muy preocupada por los trastornos alimentarios. Más aún, quienes padecen ON comúnmente se ven a sí mismos, y a su actitud hacia la alimentación sana, como moralmente superiores a los demás y ensalzan orgullosamente su dieta.

Aquellos cuya salud se encuentra amenazada a causa de su dieta acuden a la atención

médica porque dichas dietas les producen malnutrición y les lleva a sufrir las complicaciones médicas consiguientes. Hay otras dificultades para el tratamiento. No solo pueden las personas con ON estar mal informadas, sino que a menudo se les bombardea con mensajes sobre comida saludable que son opuestas a las opciones terapéuticas necesarias para su recuperación.

Respecto al tratamiento de pacientes con ON, las intervenciones deben de individualizarse y basarse en los síntomas prominentes de un paciente determinado. Es esencial trabajar con un nutricionista para establecer el plan de cuidados. La reestructuración cognitiva es probablemente beneficiosa para el pensamiento dicotómico, la sobregeneralización, la ideación catastrofista y otras distorsiones cognitivas en relación con los alimentos, el comer y la salud.

Las técnicas de entrenamiento de relajación pueden ayudar en la ansiedad pre y postprandial. También son útiles las estrategias



de modificación conductual. Estas estrategias abarcan la desensibilización sistemática (se trata a los pacientes para que incorporen gradualmente en la dieta alimentos que les causan ansiedad), técnicas de exposición como la terapia de inundación (*flooding*) (insistencia al principio del tratamiento para que el paciente coma alimentos “no sanos” y procese más adelante esta experiencia), y técnicas de refuerzo positivo (con recompensas por el logro de metas relacionadas con el comer).

La terapia de inundación es efectiva en pacientes ingresados, pero los pacientes ambulatorios o los que acuden al hospital de día tienden a responder mejor a la desensibilización sistemática y el refuerzo positivo. Estas intervenciones pueden ser útiles para ampliar el repertorio de alimentos, aumentar el establecimiento de relaciones sociales durante las comidas y diversificar las actividades incluyendo otras que no tienen que ver con la salud.

La psicoeducación sobre datos científicos de la nutrición, validados empíricamente, puede ayudar a que los pacientes con ortorexia a que se desengañen de las falsas creencias que tienen acerca de los alimentos. Los pacientes con ON habitualmente cuentan con una cantidad interminable de estímulos desencadenantes ambientales, tales como desarrollar un resfriado, sentir molestias y dolores extraños y cambios percibidos en su estado de ánimo o nivel de energía. Puede ser beneficioso identificar estos estímulos desencadenantes; por ejemplo, se le puede enseñar al paciente a normalizar las alteraciones leves de la salud como un aspecto natural de la vida, o a evitar que siga a través de las redes sociales a fervorosos militantes de la causa de la salud. Identificar y lidiar con los estímulos desencadenantes suponen excelentes temas para su uso en psicoterapia, tanto individual como grupal.

Ciertas relaciones familiares disfuncionales pueden propiciar la adopción de dietas rígidas, como un mecanismo de enfrentamiento en determinados pacientes con ON. A la inversa, los pacientes pueden adoptar un sentido de superioridad sobre los demás y provocar

disensiones por sus juicios sobre las elecciones dietéticas de los demás. La terapia familiar puede ayudar a manejar los conflictos entre los miembros de la familia y, a veces, llegar a la raíz de la dinámica familiar que conduce a la adopción de una dieta rigurosa. La terapia familiar también puede educar a los miembros de la familia sobre la naturaleza de la ON y llevarles a desarrollar habilidades para afrontar el sentido de superioridad del paciente.

Una búsqueda bibliográfica descubrió solo un artículo sobre el uso de medicación psiquiátrica para tratar la ON. Moroze y colaboradores⁸ trataron a un hombre joven que presentaba un enfoque patológico en relación con el contenido de los micronutrientes de su comida, especialmente de elementos traza tales como el cobre y el molibdeno. El paciente tenía una actitud perseverante sobre la pureza de los alimentos que comía y hablaba largo y tendido sobre las propiedades mágicas salutíferas del brécol. Tal dieta le condujo a una significativa pérdida de peso, y en el momento de su ingreso estaba en el 50% de su peso corporal ideal. Después de la evaluación psiquiátrica, se le trató con una dosis de 10 mg de olanzapina dos veces al día. En el momento del alta le habían desaparecido sus creencias delirantes sobre los alimentos, así como sus pensamientos obsesivos sobre la dieta. (Aunque la olanzapina no es un tratamiento autorizado por la FDA para trastornos de la alimentación, su uso para tratar ideas delirantes no está fuera de indicación, de acuerdo con la práctica psiquiátrica).

Conclusión

Los clínicos probablemente se estén encontrando pacientes como la mujer joven del segundo caso descrito. El consumo de alimentación saludable de forma patológica es una entidad nosológica individualizada que no cumple los criterios de AN ni de ARFID. Hay poblaciones de alto riesgo de ON, tales como los atletas y otras personas que están altamente concienciados en mantenerse sanos; sin

embargo, la mayoría de esas personas solo van a experimentar disfunción social. Por otro lado, las personas que consideran la comida como una medicina están en mayor riesgo de complicaciones médicas con riesgo vital y aun de muerte.

Aunque ciertamente no suele ser un desenlace frecuente, algunos pacientes con ON pueden llegar a un estado de desnutrición grave, ya que la dieta destinada a tratar su enfermedad o a promover una “buena salud” se vuelve tan restrictiva que no incorpora los nutrientes suficientes para ser compatible con la vida. Una muy pequeña minoría de pacientes sucumbe a su enfermedad porque evitan los tratamientos convencionales (a menudo curativos), ya que consideran que su rigurosa dieta va a proporcionarles un mejor resultado. Dado lo que está en juego, existe una gran necesidad de realizar más investigación y de contar con psiquiatras que puedan diagnosticar y tratar este trastorno.

El Dr. Dunn es profesor de la Escuela de Ciencias Psicológicas, Universidad Nacional del Norte de Colorado, Greeley, Colorado, EE.UU., y psicólogo del Denver Health Medical Center; la Dra. Hawkins es directora ejecutiva y psicóloga licenciada, Centro para el Cambio, Orem, Utah, EE.UU.

Referencias

1. Bratman S, Knight D. *Health Food Junkies*. New York: Broadway. 2000; 42-50.
2. Donini L, Marsili D, Graziani M, et al. Orthorexia nervosa: a preliminary study with a proposal for diagnosis and an attempt to measure the dimension of the phenomenon. *Eat Weight Disord*. 2004; 9: 151-157.
3. Dunn TM, Bratman S. On orthorexia nervosa: a review of the literature and proposed diagnostic criteria. *Eat Behav*. 2016; 21: 11-17.
4. Missbach B, Dunn TM, König JS. We need new tools to assess orthorexia nervosa. A commentary on “prevalence of orthorexia nervosa among college students based on Bratman’s test and associated tendencies”. *Appetite*. 2017; 108: 521-524.
5. Dunn TM, Gibbs J, Whitney N, Starosta A. Prevalence of orthorexia nervosa is less than 1%: data from a US sample. *Eat Weight Disord*. 2017; 22: 185-192.
6. Park SW, Kim JY, Go GJ, et al. Orthorexia nervosa with hyponatremia, subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumothorax, and pancytopenia. *Electrolyte Blood Press*. 2011; 9: 32-37.
7. Zamora MLC, Bonaecha BB, Sánchez FG, Rial BR. Orthorexia nervosa: a new eating behavior disorder?. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2005; 33: 66-68.
8. Moroze RM, Dunn TM, Holland JC, et al. Microthinking about micronutrients: a case of transition from obsessions about Healthy eating to near-fatal “orthorexia nervosa” and proposed diagnostic criteria. *Psychosomatics*. 2015; 56: 397-403.
9. Barthels F, Meyer F, Pietrowsky R. Die Düsseldorf Orthorexie Skala—Konstruktion und Evaluation eines Fragebogens zur Erfassung orthorektischen Ernährungsverhaltens. *Zeitschrift Klin Psychol Psychother*. 2015; 44: 91-105.

Único en su especie



LA IMPORTANCIA DE LA TRANSPARENCIA:

El cuerpo transparente de la rana de cristal es una característica que le hace diferente y nos permite ver gran parte de sus órganos.

circadin®

melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada

**Única melatonina aprobada
por la Agencia Española de Medicamento
para el tratamiento del insomnio^{1*}**

CIRC-ANUN-0121 (enero 2021)

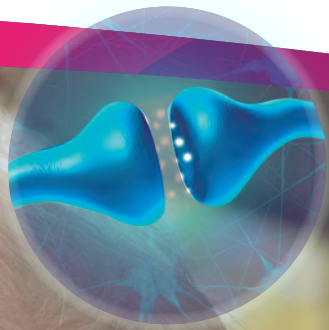
1. Circadin®, Ficha Técnica. Accesible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Fecha de acceso: enero 2021).

* Única melatonina de liberación prolongada para el tratamiento del insomnio primario autorizada para la comercialización en España como medicamento.

En depresión mayor^{1,2}



Un nuevo
comienzo...



...glutamatérgico

Triple eficacia antidepresiva, ansiolítica
y sobre síntomas somáticos³



3 día¹
comprimidos

En adultos

2 día¹
comprimidos

En > 70 años

Referencias:

1. Ficha técnica de Zinosal® (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). [Fecha de acceso Enero 2021]. 2. Álamo C, et al. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. Rev Psiquiatr. Salud Ment. 2018;425:1-17. 3. McEwen BS, et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. Molecular Psychiatry. 2010;15(3):237-249.

Fabricado en la
Unión Europea



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, hipocalcemia	
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 psicoemotiva, mareos, somnolencia		Síncope, deterioro de la memoria, trastornos de la atención, somnolencia, síndrome de las piernas inquietas, mala calidad del sueño, parestesia	
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo	
Trastornos cardíacos				Angina de pecho, palpitaciones	
Trastornos vasculares			Hipertensión	Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, dolor en la zona alta del abdomen, dispepsia, úlceras en la boca, sequedad de boca, náuseas		Enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, ampollas en la mucosa bucal, ulceración de la lengua, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anormales, flatulencia, salorrea, halsitos, malestar abdominal, trastornos pépticos, gastritis	
Trastornos hepato biliares			Hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, sudoración nocturna, 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 menopausiales	Prurapismo, prostatitis	Gineactorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Asíntoma, 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 C_{máx}) 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 benzodiazepinas, 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 benzodiazepinas y de los hipnóticos no benzodiazepínicos, 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 artalgia, 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 París, Francia. Correo electrónico: regulatory@neurim.com. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/07/392/001 EU/1/07/392/002 EU/1/07/392/003 EU/1/07/392/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 29 de junio de 2007. Fecha de la última renovación: 20 de abril de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/02/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** CIRCADIN 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 30 comprimidos: PVP 27,03 €; PVP IVA 28,10 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. No reembolsado por el SNS. **Referencias:** 1. Circadin, Ficha Técnica. Accesible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Fecha de acceso: diciembre 2019)

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 está 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 período 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 entra 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, migrañas, 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 período 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 excipientes.** *Núcleo del comprimido:* Manitol (E421), Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio. *Cubierta pelicular:* Metilhidroxipropilcelulosa (E464), Celulosa microcristalina (E460), Ácido esteárico (E570), Copolímero de ácido metacrílico, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Trietilcitratato (E1505), Sílice coloidal anhidra, Bicarbonato de sodio (E500ii), Óxido de hierro amarillo (E172), Laurilsulfato de sodio. 6.2. **Incompatibilidades.** No procede. 6.3. **Período de validez.** 36 meses. 6.4. **Precauciones especiales de conservación.** Blisters de PVC/PVdC/aluminio: No conservar a temperatura superior a 25°C. Blisters de aluminio/aluminio: no requieren condiciones especiales de conservación. 6.5. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC/PVdC/aluminio Blisters 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. *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 tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. J Clin Psychopharmacol. 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.

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 cardíacos	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, prurito.
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, migrañas.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepato biliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.