

Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 4 - Año 2021

Depresión melancólica, grave o psicótica, y dosis altas de venlafaxina

Por los Dres. Sergio Ruiz-Doblado y Ángela Ruiz-Arcos

Desde la utilización de la imipramina por Kuhn en la década de los 50, la investigación psicofarmacológica ha pasado por varias generaciones de antidepresivos. A finales de la década de los 80, se comercializan en España los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), que aportan un perfil de efectos indeseables más favorable que el de los clásicos tricíclicos e IMAO. A mediados de los 90 del pasado siglo aparece como alternativa terapéutica Venlafaxina, primer representante de otra nueva generación de antidepresivos (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, IRSN o fármacos duales), con una potencia antidepresiva contrastada y un perfil de efectos secundarios bastante favorable. Abordaremos a lo largo del presente trabajo la necesidad de utilizar dosis altas de Venlafaxina en el tratamiento de las depresiones graves, melancólicas y/o delirantes, presentando los argumentos clínicos y farmacológicos que apoyan este uso de dosis en el rango superior autorizado por parte de los clínicos.

A modo de repaso inicial: características farmacológicas y clínicas de Venlafaxina

El mecanismo de acción de Venlafaxina es dependiente de la dosis: inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) hasta dosis aproximadas de 225 mg/d; inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) desde esa dosis hasta la dosis máxima de ficha técnica,

Informe especial

Positividad y salud cardíaca: cuestiones para los psiquiatras
M. Celano, MD,
y Jeff C. Huffman, MD

Exploración de una asistencia integrada y colaborativa
Michelle Riba, MD, MS

El ABC del cribado cardíaco y de la electrocardiografía
Margo C. Funk, MD, MA,
y Theodore A. Stern, MD

375 mg/d, y acción también sobre la dopamina en el rango alto de dosis.

Este especial mecanismo de acción le otorga una acción clínica potente y de amplio espectro, a lo que se añade una escasa afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, lo que permite una utilización más segura en población geriátrica (ausencia de hiposaliva, disminución de la motilidad intestinal, visión

borrosa, retención urinaria, etc.). Presenta, de este modo, una baja tasa de efectos secundarios anticolinérgicos y un potencial de cardiotoxicidad mucho menor que el de los antidepresivos tricíclicos (Ruiz-Doblado, 1997), con una potencia antidepresiva muy superior a la de los ISRS, que actúan predominantemente sobre una única vía de neurotransmisión (5-HT). Tanto venlafaxina como su metabolito O-desmetilvenlafaxina inhiben la recaptación, como hemos señalado, de 5-HT, NA y en menor medida de dopamina.

La absorción oral de venlafaxina es buena, no interferida por la presencia de alimentos, y presenta un metabolismo de primer paso hepático, dando lugar a su principal metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. La unión a proteínas plasmáticas de ambos compuestos es baja (alrededor del 30%), lo que le confiere un bajo índice de interacciones a este nivel producidas por el desplazamiento de otros fármacos. Es ésta una diferencia importante con los ISRS, que se unen en un 80-90% a proteínas plasmáticas.

La relación dosis-concentración plasmática sigue una cinética lineal a dosis comprendidas entre 75 y 375 mg/d. La semivida de eliminación de venlafaxina es de aproximadamente 5 horas, siendo de 11 h la de su metabolito activo. La presentación en forma retardada evita los inconvenientes de esta vida media, permitiendo una administración en dosis única diaria, habitualmente por la mañana, lo que favorece el cumplimiento terapéutico. La vía

En este número

Psychiatric Times

Portada

Depresión melancólica, grave o psicótica, y dosis altas de venlafaxina

Página 5

TDAH en pacientes con trastorno bipolar: genética, diagnóstico y tratamiento

Página 6

Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia

Página 10

Cómo la tecnología puede mejorar la práctica psiquiátrica

Página 14

Detección temprana: Manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Huntington

Página 18

Síntomas neuropsiquiátricos de la esclerosis múltiple

Página 22

Positividad y salud cardíaca: cuestiones para los psiquiatras

Página 25

Trastorno por estrés post-COVID-19: otra consecuencia emergente de la pandemia global

Página 29

Exploración de una asistencia integrada y colaborativa

Página 30

El ABC del cribado cardíaco y de la electrocardiografía

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 reimprimos 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. Aguera y J.M. Montes
Diagramación: Fabiana Di Matteo
Traducción: TMS Traducciones
Corrección: Carlos Alfieri
Imágenes de tapa e interior: Shutterstock/Freepik/Pexels

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

CUADRO 1

Argumentos farmacológicos y clínicos que apoyan el uso de dosis altas de Venlafaxina:

- La cinética dosis/concentración plasmática es lineal en el rango de dosis de 75-375 mg/d.

- En depresivos graves, melancólicos o delirantes debe optimizarse la dosis para conseguir una remisión completa, objetivo final del tratamiento.

- Actuación sobre las tres vías neuroquímicas fundamentalmente implicadas en la depresión (5-HT, NA y DA) en el rango de dosis elevadas. Dosis <225 mg/d actuarían como un ISRS y no como un antidepresivo dual.

- Acción sinérgica de la inhibición de la recaptación 5-HT y NA, al potenciar y retroalimentar diferentes vías neuroquímicas (denominada "1+1=3")

- Los recientes estudios sobre variantes fenotípicas en los polimorfismos del CYP2D6 muestran que un número no desdeñable de pacientes caucásicos podrían ser metabolizadores medios, rápidos o ultrarrápidos. Sólo un 7% del total de caucásicos son metabolizadores lentos.

- Los efectos indeseables que aparecen en el rango alto de dosis pueden monitorizarse con facilidad (síntomas serotoninérgicos digestivos, incrementos de tensión arterial diastólica), no aparecen siempre en estudios realizados con muestras clínicas y pueden atenuarse o minimizarse con las formas de acción retardada y una titulación prudente al alza de las dosis.

- El fármaco no presenta acción anticolinérgica muscarínica, cardiotoxicidad y es seguro en pacientes epilépticos, por lo que puede ser utilizado con relativa seguridad en enfermos con patología somática concomitante y en población geriátrica.

fundamental de eliminación es la renal, recomendándose efectuar ajuste a la baja (un 50%) en enfermos en hemodiálisis o con insuficiencia renal grave. La administración de Venlafaxina produce una rápida regulación descendente (*down-regulation*) de beta-adrenoreceptores de NA, lo que es particularmente interesante en depresiones graves, y psicóticas.

En cuanto a los efectos indeseables, muchos son derivados de su acción serotoninérgica (náuseas, vómitos, intolerancia digestiva) y similares por tanto a los de los ISRS, siendo usualmente leves y autolimitándose a los pocos días, lo que raramente obliga al abandono del tratamiento. La titulación lenta puede minimizarlos, y no suelen presentarse con mayor intensidad en el rango de dosis altas (Ruiz-Doblado, 2008). Debe vigilarse la tensión arterial a dosis altas, sobre todo el incremento de la diastólica. No obstante, hemos tenido ocasión de utilizar venlafaxina a dosis altas y muy altas (fuera de ficha técnica u "off label" con el consentimiento del paciente) sin observar incrementos clínicamente significativos de la tensión arterial con monitorización estrecha (Ruiz-Doblado, 2008), observación coincidente con lo referido por otros trabajos (Thase, 1998; Harrison, 2004; Thase, 2006). No obstante, parece razonable monitorizar la tensión arterial en pacientes con dosis en el rango de 225-375 mg/d, pacientes previamente hipertensos y población geriátrica. En estos subgrupos y en nuestra opinión, el fármaco es seguro en depresiones graves a dosis altas, no observándose una mayor tasa de abandonos ni

un incremento reseñable de los efectos adversos (Ruiz-Doblado, 2008; Vermeiden, 2013).

Los polimorfismos genéticos del CYP2D6 resultan en variedad de fenotipos a la hora de metabolizar el fármaco: metabolizadores pobres, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. En un estudio realizado por Rolla y cols. (2014), con 47 pacientes, se observó, tras el genotipado del CYP2D6, la existencia de un paciente metabolizador pobre, 3 intermedios, 42 rápidos y uno ultrarrápido. Los metabolizadores rápidos pueden ser numerosos y requerir dosis en el rango alto, sin desarrollar más efectos indeseables. La falta de respuesta a dosis estándar y la ausencia de efectos secundarios digestivos y sobre la tensión arterial podrían ser así excelentes marcadores del subtipo de metabolización, útiles para el clínico a la hora de optimizar las dosis. Debe recordarse también que algunos muy recientes estudios han señalado que sólo un 7% de los pacientes de raza caucásica son metabolizadores pobres (Pratt, 2020), por lo que los metabolizadores moderados, rápidos y ultrarrápidos predominarían en nuestras poblaciones clínicas, lo que indica que apurar las dosis en el rango alto puede ser necesario para obtener una remisión completa de la patología afectiva mayor.

Finalmente, un reciente estudio (Gorska, 2018), que revisa los datos de seguridad de múltiples antidepresivos en pacientes epilépticos, incluye a Venlafaxina entre los de primera línea junto a otros grupos de antidepresivos (ISRS), al no disminuir significativamente

el umbral convulsivo. Por lo que su utilización es segura en este subgrupo de pacientes, aportando mayor potencia antidepressiva en relación a los ISRS.

Depresiones graves, melancólicas y psicóticas: una actualización de estudios realizados con Venlafaxina a dosis altas

En el estudio de Thasey y colaboradores (2006) se reclutaron 232 pacientes con depresión mayor utilizando como tratamiento Venlafaxina de acción retardada, dividiendo a éstos en dos subgrupos: dosis estándar (119 enfermos, dosis media 148 mg/d) y dosis altas (113 enfermos, dosis media 309 mg/d). Los pacientes fueron evaluados en su respuesta clínica a la 8ª semana. Entre las semanas 8 y 12, los no respondedores a dosis estándar recibieron dosis altas (rango 300-375 mg/d). Como conclusión, los pacientes que recibieron estas dosis altas presentaron una respuesta clínica más rápida de la sintomatología, con una tasa de efectos secundarios ligeramente superior no obstante. Los autores recomiendan una lenta titulación al alza para minimizar estos efectos indeseables. Los efectos secundarios de las dosis altas, si aparecen, pueden monitorizarse en pacientes hospitalizados (las depresiones melancólicas, graves o psicóticas suelen requerir ingreso hospitalario). Shelton y cols. (2019) inciden también en una mayor eficacia y potencia de Venlafaxina a dosis altas en relación con los ISRS.

Por nuestra parte (Ruiz-Doblado, 2008), obtuvimos una excelente respuesta con dosis altas en una serie de casos (melancolías simples y melancolías delirantes, incluyendo un síndrome de Cotard con delirios nihilistas), que incluía algunos pacientes con hipertensión previa (controlada). No se observaron elevaciones clínicamente significativas de la tensión arterial con monitorización estrecha, siendo el fármaco bien tolerado, y con una respuesta clínica buena (21-30 puntos de reducción en la puntuación de la escala de Beck) o muy buena (reducción > 30 puntos en dicha escala), en todos los casos, siempre que se trate de muestras de depresivos graves, melancólicos o delirantes.

Diversas hipótesis farmacocinéticas y farmacodinámicas apoyan el uso de dosis altas en pacientes depresivos graves: el efecto de primer paso hepático puede dar lugar a una amplia variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas a dosis idénticas. La acción sinérgica de la inhibición dual 5-HT y NA es mayor que la de ambos neurotransmisores aislados (el denominado efecto "1+1=3"), potenciándose ambas vías neuroquímicas, y dando lugar a una más rápida desensibilización de beta-adrenocceptores y receptores 5-HT, lo que induce una activación de los canales de calcio y un incremento en la transcripción al núcleo vía segundos mensajeros.

Los polimorfismos fenotípicos del CYP2D6 y la subdivisión en metabolizadores pobres, medios, rápidos y ultrarrápidos es otro hecho que apoya el uso a dosis altas en



no respondedores o enfermos graves (Rolla, 2014; Pratt 2020). Por último, diversos estudios naturalísticos realizados en condiciones de práctica clínica real (González-Pinto, 2002; Harrison, 2004; Thase, 2006; Debonnel, 2007; Ruiz-Doblado, 2008; Rolla, 2014; Wathra, 2020) refrendan la necesidad del uso de dosis altas en enfermos graves, con un margen de seguridad bastante razonable. Como ya hemos señalado en el apartado previo, el pronunciado efecto primer paso hepático de Venlafaxina administrada por vía oral puede dar lugar a una alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas del principio

activo: el coeficiente de variabilidad dosis/concentración plasmática puede situarse en un 166% para Venlafaxina, un 60% para el metabolito O-desmetilvenlafaxina, y un 151% para N-desmetilvenlafaxina (Reis, 2002; Thase, 2006), lo que obligaría a un ajuste fino de dosis.

¿Está el éxito terapéutico en la correcta selección del paciente?

Sin lugar a dudas podemos afirmar que sí, que una correcta selección del paciente mejora el éxito terapéutico. Aunque Venlafaxina ha demostrado ser útil en todo tipo de depresiones

CUADRO 2

Caracterización nosológica de las depresiones melancólicas versus no melancólicas:

- Tristeza persistente y generalizada, con hiporreactividad ambiental del humor y anhedonia completa en el sentido de Klein (anticipatoria y consumatoria).
- La tristeza está frecuentemente "vitalizada" o "corporalizada", y una vez instaurada se hace "autónoma" de los estresores, evolucionando según su curso natural o la respuesta a antidepressivos de alta potencia o TEC.
- Patrón estacional.
- Frecuentes AF de monopolaridad.
- Posible debut puerperal en la mujer.
- La inhibición psicomotriz marcada es altamente sugestiva de melancolía.
- Síntomas somáticos (anorexia, pérdida de peso, apetito y libido). Empeoramiento matutino.
- Tristeza vital, inhibición psicomotriz e inhibición del pensamiento (triada schneideriana).
- Retraso psicomotor en el sentido de Parker (enlentecimiento generalizado en motricidad, con hipocinesia, y enlentecimiento de los procesos del pensamiento con bradipsiquia, hipoprosexia, fácil fatigabilidad atencional).
- Curso episódico, y no crónico con oscilaciones/altibajos.
- Marcadores biológicos presentes como TSD no supresor, disminución de la latencia REM, respuesta alterada de TSH a TRH, etc.
- Insomnio de predominio medio o distal (despertar precoz).
- Buena respuesta a tratamientos biológicos (antidepressivos de alta potencia, TEC) y buen pronóstico.

y en diversos trastornos de ansiedad, es frecuente que los clínicos usen las dosis en el rango serotoninérgico (<225 mg/d) en las depresiones no melancólicas, incluyéndose aquí un conjunto de condiciones clínicas diversas como las depresiones crónicas, distimias con síntomas oscilantes y cambiantes, desórdenes adaptativos, depresiones neuróticas sobre una base de trastornos de la personalidad, disforias histeroides en el sentido de Klein, etc. Todas estas entidades nosológicas comparten la no existencia de síntomas somáticos, “corporalizados”, “vitalizados” o melancólicos (pérdida constante de apetito, peso, libido, variación circadiana del humor, despertar precoz, tristeza persistente y generalizada, anhedonia completa) que caracterizan a las depresiones endogenomorfas o melancólicas en el sentido psicopatológico clásico (recuérdese la triada schneideriana de tristeza vital, inhibición psicomotriz e inhibición del pensamiento). El retraso psicomotor en el sentido de Parker y la inhibición generalizada del pensamiento, lenguaje y psicomotricidad caracterizan de forma clara a este tipo de depresiones como una entidad uniforme, homogénea, grave y descrita ya desde la época clásica (melancolía). Si la melancolía es aún más grave o evoluciona durante un tiempo más prolongado sin tratamiento, pueden aparecer síntomas delirantes o psicóticos. Son frecuentes, en este tipo de depresión grave, el debut puerperal en la mujer, los antecedentes familiares de monopolaridad y el patrón de recaídas estacionales. Pocos clínicos con experiencia dudan hoy del carácter diferente y homogéneo de la melancolía como un tipo de depresión frente a otros constructos. Su respuesta al tratamiento es buena, y es aquí donde, a nuestro juicio, son más útiles las dosis en el rango alto de 300-375 mg/d en el episodio agudo, actuándose así sobre las tres vías de neurotransmisión implicadas, lo que perseguiría la recuperación completa con *restitutio ad integrum* (la melancolía es una enfermedad episódica), y no la simple respuesta o mejoría incompleta.

En este sentido y con la correcta selección del paciente, las presentaciones de acción retardada de 75, 150, 225 y 300 mg (esta última recientemente introducida en el mercado español) pueden facilitar la titulación de dosis al alza sin demasiadas oscilaciones y favoreciéndose el cumplimiento terapéutico (dosis única diaria). Deben vigilarse y monitorizarse las tensiones arteriales y los efectos serotoninérgicos digestivos, aunque ya hemos recogido que estos secundarismos no aparecen, según algunos estudios ya mencionados, con mayor frecuencia que a dosis más bajas con las formulaciones de acción retardada, titulando al alza lentamente y seleccionando bien al tipo de depresivo. En este grupo de pacientes mencionado y a nuestro juicio, debe tenerse respeto y monitorizar los potenciales efectos adversos, aunque no miedo, ya que los beneficios terapéuticos obtenidos con dosis en el rango alto suelen superar a los riesgos.



Resumen y discusión final. Conclusiones:

Venlafaxina, un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, y en menor medida de Dopamina en el rango elevado de dosis, es seguro y eficaz a las dosis más altas autorizadas (225-375 mg/d), y puede considerarse por tanto como un antidepresivo potente y de amplio espectro. En depresiones melancólicas, graves, delirantes y resistentes se convierte así en una excelente alternativa de primera línea, como señalan diversos estudios realizados en condiciones de práctica clínica real. Acompañado con un perfil de efectos secundarios aceptable si éstos son cuidadosamente monitorizados (tensión arterial, efectos digestivos derivados de su acción 5-HT). Todo lo anterior resulta en un balance beneficio-riesgo satisfactorio a nuestro juicio.

La titulación cuidadosa al alza de las dosis es necesaria para minimizar los efectos secundarios, con lo que las presentaciones de acción retardada de 75, 150, 225 y 300 mg pueden resultar en una excelente alternativa para el clínico.

Finalmente, se precisan estudios adicionales (ensayos clínicos, estudios de casos-controles, estudios “naturalísticos” en condiciones de práctica clínica real) para profundizar en los efectos y respuesta de los depresivos melancólicos en el rango de dosis altas de venlafaxina.

Dr. Sergio Ruiz-Doblado y Ángela Ruiz-Arcos: *Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.*

Referencias

1. Debonnel, G; Saint-André, E; Hebert, C; et al: Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10: 51-61.
2. González-Pinto, A; Gutiérrez, M; González, N; et al: Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment resistant depression. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2002, 14: 206-9.

3. Gorska, N; Skupski, J; Cubala, WJ; et al: Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2018, 52: 657-61.
4. Harrison, CL; Ferrier, N; Young, AH;: Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2004, 18: 200-4.
5. Pratt, VM; Scout, SA; Pirmohamed, M; et al: Venlafaxine therapy and CYP2D6R Genotype. In: *Medical Genetics Summaries (Internet)*, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), updated 2020 Jun 29.
6. Reis, M; Lundmarck, J; Bjork, H; et al.: Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002, 24: 545-53.
7. Rolla, R; Gramaglia, C; Dalo, V; et al: An observational study of Venlafaxine and CYP2D6 in clinical practice. *Clin Lab* 2014, 60: 225-31.
8. Ruiz-Doblado, S. Hacia una nueva generación de antidepresivos: Venlafaxina. *Farmacoterapia* 1997; 14: 13-20.
9. Ruiz-Doblado, S; Rueda-Villar, T; Casillas-Lara, ML: High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients. *J Psychopharmacol (Oxford)*, 2008; doi: 10.1177/0269881108091589.
10. Shelton, RC: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 2019, 250: 145-80.
11. Thase, ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502-8.
12. Thase, ME; Shelton, RC; Khan, A: Treatment with venlafaxine extended release after SSRI non-response or intolerance: a randomized comparison of standard and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26: 250-8.
13. Vermeiden, M; Mulder, PG; van den Broek WW; et al: A double-blind randomized study comparing plasma level-targeted dose imipramine and high-dose venlafaxine in depressed inpatients. *J Psychiatr Res* 2013, 47: 1337-42.
14. Wathra, R; Mulsant, BE; Thomson, L, et al: Hypertension and orthostatic hypotension with venlafaxine treatment in depressed older adults. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2020, 34: 1112-8.

DESÓRDENES DEL ESTADO DE ÁNIMO. PUESTA AL DÍA EN TRASTORNO BIPOLAR

TDAH en pacientes con trastorno bipolar: genética, diagnóstico y tratamiento

David N. Osser, MD.

Los resultados de estudios recientes indican que los niños con un diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presentan una incidencia diez veces superior de desarrollo posterior de trastorno bipolar (TB), en comparación con niños de control emparejados sin TDAH.¹ La comorbilidad es frecuente, con una evolución más grave que cualquiera de los dos trastornos por separado y se asocia con un riesgo más elevado de intentos de suicidio.² Los clínicos pueden tener dificultades en determinar cuál de los diagnósticos es el más adecuado para un paciente, aunque pudiera ser que el paciente presente ambos diagnósticos. A menudo, el paciente (y/o su médico prescriptor) prefiere un diagnóstico de TDAH y los medicamentos estimulantes que se utilizan en su tratamiento. Confían en poder evitar un diagnóstico de TB y la medicación utilizada para tratarlo, a causa del estigma percibido que acarrea y por la complejidad de su tratamiento. El diagnóstico diferencial se realiza al reconocer episodios de manía (hipomanía) bipolar que se manifiestan de forma recortada durante cuatro a siete días, mientras que la hiperactividad y los síntomas asociados con el TDAH están presentes de modo más o menos constante, como rasgos del temperamento de la persona.

La comorbilidad de TDAH con TB puede deberse a elementos genéticos superpuestos. Se ha evaluado a 13.532 pares de gemelos (de edades comprendidas entre 9 y 12 años) en Suecia, mediante instrumentos de evaluación por los padres de TDAH y de episodios de hipomanía.³ Se eliminaron los síntomas superpuestos para facilitar el análisis. Se volvió a evaluar a las parejas de gemelos a los 15 años, y de nuevo a los 18 años (N = 3.013 pares). Se encontró que los factores genéticos asociados con hipomanía explicaban del 25% al 42% de la probabilidad de presentar síntomas de hiperactividad o impulsividad del TDAH. Se vio un menor efecto sobre los síntomas de inatención del TDAH. Los gemelos monocigóticos presentaron una mayor asociación de los dos trastornos que los dicigóticos. El resto de varianza se atribuyó a causas asociadas de TDAH que no contribuyen a la hipomanía.

El balance final de estos datos es que resulta importante dedicar tiempo para diagnosticar con precisión un trastorno bipolar en pacientes con una historia de TDAH, o que presentan TDAH en ese momento. La medicación estabilizadora del ánimo, tal



como el litio, va a estar indicada por lo general en el trastorno bipolar.

El tratamiento con estimulantes del TDAH está sujeto a controversia cuando se

El metilfenidato puede ser seguro y efectivo para los síntomas de TDAH si el paciente está recibiendo un estabilizador del estado de ánimo para tratar el trastorno bipolar.

presenta un TB de forma comórbida. No obstante, un estudio importante de Viktorin y colaboradores de 2016⁴ puede tener influencia sobre la práctica clínica. Este estudio observacional de gran tamaño encontró que los pacientes tratados con metilfenidato por su TDAH, en los que su TB no se trata con estabilizadores del estado del ánimo, presentan una probabilidad multiplicada casi por 7 de realizar un viraje a manía en los siguientes tres a seis meses, en comparación con los pacientes con TB no tratados con

metilfenidato. Sin embargo, si los pacientes están en tratamiento con un estabilizador del estado de ánimo para su trastorno bipolar, el añadir metilfenidato se asoció con una reducción de la probabilidad de viraje maníaco, en comparación con los pacientes con TB control a los que no se les administró un estimulante, con un cociente de riesgo (*hazard ratio*) de 0,6 (es decir, un 40% de reducción). Por lo tanto, parece que el metilfenidato puede ser seguro y efectivo para los síntomas de TDAH si el paciente está recibiendo un estabilizador del estado de ánimo para tratar el TB. Es importante señalar que los fármacos anfetamínicos no han sido evaluados para su autorización en Suecia y que muchos países europeos no tienen aprobados estos medicamentos.

En resumen, tiene importancia crítica evaluar cuidadosamente a los pacientes con TDAH para determinar si también presentan un TB. Si se omite el diagnóstico de trastorno bipolar y se trata el TDAH con un estimulante, el riesgo de provocar un perjuicio al paciente (es decir, inducir manía) es considerable. Sin embargo, si el trastorno bipolar está controlado con un estabilizador del estado de ánimo, no es preciso dejar de utilizar un estimulante (por lo menos, de metilfenidato). De hecho, puede resultar ser de bastante utilidad.

Dr. Osser: es profesor asociado de psiquiatría, Harvard Medical School, y psiquiatra co-líder, US Department of Veterans Affairs, National Telemental Health Center, Bipolar Disorders Telehealth Program, Brockton, MA, EE.UU. Es miembro del consejo editorial de Psychiatric Times. El autor no manifiesta ningún conflicto de interés en relación con el tema de este artículo.

Referencias

1. Meier SM, Pavlova B, Dalsgaard S, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and anxiety disorders as precursors of bipolar disorder onset in adulthood. *Br J Psychiatry*. 2018; 213 (3): 555-560.
2. Lan W-H, Bai Y-M, Hsu J-W, et al. Comorbidity of ADHD and suicide attempts among adolescents and young adults with bipolar disorder: a nationwide longitudinal study. *J Affect Disord*. 2015; 176: 171-175.
3. Hosang GM, Lichtenstein P, Ronald A, Lundström, Taylor MJ. Association of genetic and environmental risks for attention-deficit/hyperactivity disorder with hypomanic symptoms in youths. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76 (11): 1150-1158.
4. Viktorin A, Rydén E, Thase ME, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2017; 174 (4): 341-348.

CLÍNICA

Uso de benzodiazepinas y riesgo de demencia

Rajesh R. Tampi, MD, MS, DFAPA, DFAAGP, y Adriane Bennett, PhD

La evidencia disponible indica que las benzodiazepinas son de uso frecuente en el tratamiento de diversos trastornos, tales como la ansiedad, el insomnio, la agitación, la abstinencia al alcohol y las crisis epilépticas.¹ La prevalencia del uso de las benzodiazepinas entre las personas mayores de EE.UU. es de aproximadamente un 8,7%²; a pesar de que se ha advertido que aproximadamente el 44% de dichas prescripciones son potencialmente inapropiadas.³ (Los Criterios Beers de la Sociedad Americana de Geriátrica de 2019 señalan a las benzodiazepinas como una medicación inapropiada para su utilización en las personas mayores.⁴). Los factores que se asocian con un uso prolongado de benzodiazepinas son el sexo femenino, un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA), esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, enfermedad arterial coronaria y asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁵

Consecuencias del uso de benzodiazepinas

Se sabe que el uso de benzodiazepinas se asocia con malos resultados de salud.^{3,6-8} En un estudio se halló que el uso de benzodiazepinas se vinculaba con un mayor riesgo de hospitalización, atención en urgencias, visitas ambulatorias y costes sanitarios más elevados.³ Otro estudio encontró que la tasa de mortalidad por sobredosis debida a benzodiazepinas aumentó desde el 0,58 al 3,07 por 100.000 personas adultas entre 1996 y 2013.⁶ El uso de benzodiazepinas también se asocia con un riesgo aumentado de caídas en las personas mayores.⁷ Además, este uso también se asocia con un aumento del riesgo, de entre el 60% y el 80%, de tener un accidente de tráfico.⁸ La toma conjunta de benzodiazepinas y alcohol se asocia con un incremento de 7,7 veces del riesgo de sufrir un accidente de tráfico.

Junto a esto, existe evidencia reciente que indica que el uso de benzodiazepinas pudiera elevar el riesgo de desarrollar demencia en las personas mayores.⁹⁻¹¹ Esta revisión evalúa la evidencia de la literatura relativa a la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de desarrollar demencia.

Exploración de la literatura y de la evidencia

Una revisión de la literatura indica que se cuenta con un total de 15 estudios que han evaluado la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.¹²⁻²⁶



Cuatro de los 15 estudios se publicaron antes de 2010¹²⁻¹⁵ y 11 estudios a partir de 2010.¹⁶⁻²⁶

Aunque se carece de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) que evalúen la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el riesgo de demencia, se cuenta con seis estudios prospectivos de cohortes,^{12,14,17,22,23,25} seis estudios de casos y controles,^{13,15,16,20,21,24}

Los investigadores consideran que el riesgo de demencia aumenta con dosis acumulativas de medicación, duración más larga del tratamiento y cuando se emplean fármacos de acción prolongada.

y un estudio retrospectivo de cohortes que analizan esta relación. Dos estudios poseen componentes tanto de cohorte prospectiva como de casos y controles.^{19,26} Tres de los estudios se realizaron en Francia,^{13,19,22} tres en Taiwan,^{15,16,18} tres en Canadá,^{14,20,25} dos en el Reino Unido,^{17,21} y uno en cada uno de los siguientes países: Suecia,¹⁴ Estados Unidos,²³ Suiza²⁴ y Dinamarca.²⁶

De los 15 estudios, 8 mostraron una asociación positiva entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.^{13,15,16-20,22} De estos ocho estudios, dos fueron estudios prospectivos de cohortes,^{17,22} cuatro fueron estudios de casos y controles,^{13,15,16,20} y uno fue un estudio retrospectivo de cohortes.¹⁸ El otro estudio positivo tenía un diseño con un brazo de cohorte prospectiva y otro de casos y controles.¹⁹

En cuatro estudios no se encontró asociación entre las benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.^{21,24,25,26} Estos estudios negativos fueron dos estudios de casos y controles,^{21,24} un estudio prospectivo de cohortes²⁵ y un estudio prospectivo de cohortes en un brazo y un estudio de casos y controles en el otro brazo.²⁶

Dos estudios presentaron resultados no concluyentes.^{14,23} En un estudio se encontró que el uso previo de benzodiazepinas se asociaba con el desarrollo de demencia pero no así el uso presente.¹⁴ En el otro estudio se halló que el uso a corto plazo de benzodiazepinas se asociaba con el desarrollo de demencia aunque, sin embargo, no así su uso a largo plazo.²³ Finalmente, en un estudio prospectivo de cohortes se vio que el uso de benzodiazepinas tenía un efecto protector contra el desarrollo de demencia.¹²

Más de la mitad de los estudios (8 de los 15, 53%) que se identificaron en la búsqueda bibliográfica muestran una asociación positiva entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia. No está claro que exista diferencia entre hombres y mujeres. Esta

TABLA

Estudios que muestran una asociación positiva entre el uso de benzodiacepinas y el riesgo de demencia.

Detalles del estudio (autor, año, tipo de estudio)	Evaluación del déficit cognitivo/demencia	Resultados
Lagnaoui et al (2002) ¹³ Estudio de casos y controles; ≥ 65 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas neuropsicológicas (no especificadas). • Diagnóstico de demencia de acuerdo con DSM-III-R, realizado por un neurólogo mediante el uso de toda la información disponible. 	<p>El uso de benzodiacepinas en cualquier momento se asoció con un riesgo aumentado de demencia (ORa=1,7).</p> <p>El uso previo se asoció con un riesgo aumentado de demencia (ORa=2,3).</p> <p>No se encontró asociación entre demencia y el uso presente de benzodiacepinas (ORa=1,0).</p>
Wu et al (2009) ¹⁵ Estudio de casos y controles anidado; ≥45 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión. • Modificación Clínica (CIE-9-CM): criterios de demencia. 	<p>Dosis acumulada (número de dosis diarias definidas [DDD]):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90 DDD ≤ dosis acumulada <180 DDD (ORa=1,28). - ≥180 DDD (ORa=1,39). <p>Días acumulados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90 días ≤ período de utilización <180 días (ORa=1,38). - Período de utilización ≥180 días (ORa = 1,45). - Utilización crónica (>6 meses) (ORa=1,34).
Wu et al (2011) ¹⁶ Estudio de casos y controles anidado; ≥45 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión. • Modificación Clínica (CIE-9-CM): criterios de demencia. 	<p>En comparación con los no usuarios:</p> <p>Usuarios presentes (ORa= 2,71).</p> <p>Usuarios previos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <1 mes (ORa= 2,40). 1-3 meses (ORa= 1,93). 3-6 meses (ORa= 1,49). 6-12 meses (ORa= 1,43). 1-2 años (ORa= 1,23). 2-3 años (ORa= 1,22). >3 años (ORa= 1,08).
Gallacher et al (2011) ¹⁷ Estudio prospectivo de cohortes; ≥45 años, hombres.	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios DSM-IV para demencia no vascular. • Criterios NINCDS-AIREN. • Criterios de Hachinski para demencia vascular. 	<p>En comparación con los usuarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Demencia (OR=2,94, p=0,02). Demencia vascular (OR=3,61, p=0,07). Demencia no vascular (OR=3,59, p=0,04) <4 años. Demencia (OR=4,38, p=0,03). Demencia vascular (OR=2,96, p=0,39). Demencia no vascular (OR=6,61, p=0,02) >4 años. Demencia (OR=2,31, p=0,15). Demencia vascular (OR=3,38, p=0,08). Demencia no vascular (OR=1,86, p=0,50).
Chen et al (2012) ¹⁸ Estudio retrospectivo de cohortes; ≥50 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión. • Modificación Clínica (CIE-9-CM): criterios de demencia. 	<p>En comparación con no usuarios de hipnóticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hazard Ratio (HR)=2,34 p<0,001. Hombres (HR=2,28, p<0,001). Mujeres (HR=2,39, p<0,001). Edad 50-65 años (HR=5,22, p<0,001). Edad >65 años (HR=2,33, p<0,001). Benzodiacepinas (HR=2,56). Benzodiacepinas frente a no benzodiacepinas (HR=1,01).
Gage et al (2012) ¹⁹ Estudio prospectivo de cohortes, estudio de casos y controles anidado en la cohorte PAQUID; ≥65 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de demencia de acuerdo con los criterios DSM-III-R. 	<p>En comparación con los no usuarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilización inicial de benzodiacepinas (HRa=1,60). Tras ajuste por síntomas de depresión, en utilización inicial de benzodiacepinas (HRa=1,62). Análisis de casos y controles anidado. <p>En comparación con los no usuarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uso de benzodiacepinas en alguna ocasión (ORa=1,55). Uso reciente de benzodiacepinas (ORa=1,48) Uso en el pasado de benzodiacepinas (ORa=1,56).
Billioti de Gage et al (2014) ²⁰ Estudio de casos y controles; ≥66 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer (CIE-9). 	<p>En comparación con no usuarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uso de benzodiacepinas en alguna ocasión (ORa=1,43-1,51). 1-90 dosis día (ORa=1,05-1,09). 91-180 dosis día (ORa=1,28-1,32). >180 dosis día (ORa=1,74-1,84). t1/2 corta (≤20 horas) (ORa=1,37-1,43). t1/2 larga (≥20 horas) (ORa=1,59-1,70).
Shash et al (2016) ²² Estudio prospectivo de cohortes; ≥65 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de DSM-IV. • Criterios del National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke (NINCDS). • Criterios de la Alzheimer Disease and Related Disorders Association. 	<p>En comparación con no usuarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Usuarios de benzodiacepinas (HRa=1,10-1,14). t1/2 larga (≥20 horas) (HRa=1,62-1,68). t1/2 corta (≤20 horas) (HRa=1,05-1,09).

asociación se presenta para altas dosis, duración más corta del tratamiento, tratamiento presente, fármacos de acción más corta y diseño del estudio (p. ej. estudios de cohortes).

Discusión

Aunque existe una asociación evidente entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia, no cabe establecer una relación de causalidad, ya que ninguno de los estudios identificados tenía el diseño de ECCA.

Se ha evaluado la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia por tres revisiones importantes.²⁷⁻²⁹ En la primera revisión, los investigadores evaluaron tres estudios que encontraron un riesgo más elevado de deterioro cognitivo en las personas que utilizaban benzodiazepinas, dos estudios que hallaron un menor riesgo de deterioro cognitivo en personas que habían tomado o estaban tomando benzodiazepinas, y otros dos estudios que no encontraron ninguna asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.²⁷ En otra revisión que evaluó 10 estudios, los investigadores encontraron que 9 de los estudios mostraban un aumento del riesgo de demencia en los que utilizaban benzodiazepinas.²⁸ La opinión de los autores es que el riesgo de demencia aumenta con dosis acumulativas de medicación, una duración más larga del tratamiento, así como con el uso de fármacos de acción prolongada. En la tercera revisión, que evaluó datos procedentes de 11 estudios, los investigadores hallaron una asociación positiva entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia en 9 de los estudios.²⁹ Se apreció un efecto protector del uso de benzodiazepinas en uno de los estudios y en el otro no se encontró ningún efecto del uso de benzodiazepinas sobre el desarrollo de demencia.

Tres meta-análisis recientes también han evaluado el riesgo de desarrollo de demencia en personas que reciben benzodiazepinas.^{30,31,32} En el primero de los meta-análisis, que recoge datos de seis estudios, los investigadores encontraron una razón de riesgos ajustada (RRA) para el desarrollo de demencia del 1,49 para los que utilizaron benzodiazepinas, del 1,55 para aquellos que habían tenido un uso reciente de benzodiazepinas y del 1,55 para los que usaron benzodiazepinas con anterioridad, en comparación con personas que nunca habían utilizado benzodiazepinas anteriormente.³⁰ Los autores indican un incremento del 22% por cada 20 dosis diarias definidas adicionales anuales del fármaco (RRA=1,22).

El segundo meta-análisis, que incluyó los datos de 10 estudios, encontró que la probabilidad (*odds ratio*, OR) para el desarrollo de demencia fue un 78% mayor en los usuarios de benzodiazepinas en comparación con los no usuarios (OR=1,78).³¹ Los investigadores encontraron una mayor asociación en los estudios provenientes de Asia (OR=2,40) y una asociación moderada si los estudios se realizaron en América del Norte o Europa (OR=1,49).



El tercer meta-análisis realizado sobre los datos de 12 estudios prospectivos y un estudio retrospectivo de cohortes, indica que las benzodiazepinas pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de demencia

**[Salzman] sostiene que
el uso adecuado
de las benzodiazepinas
no conlleva el
desarrollo de enfermedad
de Alzheimer.**

(OR=1,38).³² Los autores concluyeron que la evidencia existente carece de la potencia necesaria para diferenciar entre los riesgos para el desarrollo de EA y de demencia vascular (DV), de los riesgos cuando se utilizan fármacos de acción corta o de acción prolongada, así como de los riesgos que dependen de la duración y de las dosis de los fármacos utilizados.

El Dr. Carl Salzman, en su reciente editorial publicada en el *American Journal of Psychiatry*, ofrece un contrapunto a la cuestión de si las benzodiazepinas son causantes de la EA.³³ Salzman afirma que “existen pocas dudas de que las benzodiazepinas, como otros hipnóticos sedantes, pueden asociarse con un deterioro cognitivo que, por lo general, es

ligero y dependiente de la dosis.” También nos recuerda que las recomendaciones habituales son el uso de benzodiazepinas de acción corta a dosis bajas y, si es posible clínicamente, administradas durante periodos cortos de tiempo. La opinión de Salzman es que se precisa de estudios futuros sobre la posible asociación de las benzodiazepinas, y de otros fármacos, sobre el desarrollo de trastornos cognitivos en las fases tardías de la vida. Hasta entonces, sostiene que el uso adecuado de las benzodiazepinas no conlleva el desarrollo de EA. Una nota de precaución sobre esta editorial es que solo cita un número limitado de los estudios que evalúan la asociación entre benzodiazepinas y EA, y que es difícil llegar a una conclusión definitiva sobre la base de dichos estudios.

La evidencia de la que disponemos acerca de la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia debe ser evaluada sobre la base de la heterogeneidad de los estudios y de las limitaciones de cada uno de ellos. Dichos estudios se realizaron en diversos países y con diferentes metodologías. Junto a ello, muchos de los estudios no controlaron para las variables de confusión, tales como nivel educativo o la presencia de depresión, ansiedad, insomnio y uso de alcohol. También hay que mencionar que cuatro de los estudios utilizaron los criterios antiguos del DSM III-R para el diagnóstico de demencia, lo cual puede crear dudas sobre la validez de este. No está claro si la asociación observada entre uso de benzodiazepinas y desarrollo de demencia es realmente un efecto causal o solo el resultado de variables de confusión no

evaluadas, ya que ninguno de estos estudios tenía el diseño de ECCA.

El sesgo protopático se introduce cuando se prescribe un medicamento para tratar la manifestación de una enfermedad que todavía no ha sido detectada ni diagnosticada. Una fase de latencia prolongada entre las primeras alteraciones patológicas en el cerebro asociadas a las demencias, así como el desarrollo de síntomas clínicos que constituyen factores de riesgo de demencia, como la ansiedad o la depresión, y el diagnóstico formal de demencia, ha llevado a diversos autores a aducir este sesgo protopático, o de "causalidad inversa", como la principal cuestión controvertida en la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.²⁹ Para poder probar una asociación definitiva entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia, los estudios necesitarían ser de aproximadamente tres décadas a causa de lo prolongado de la evolución, a lo largo de la vida, de las enfermedades neurodegenerativas, como las demencias.

Se han postulado tres posibles mecanismos para explicar la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia.^{28,29} El primero, las benzodiazepinas posiblemente reducen la actividad del enzima de escisión de la proteína precursora de β -amiloide BACE-1 (β -amyloid protein cleaving enzyme 1), así como de la secretasa-c, lo cual promovería el acúmulo de β -amiloide en el cerebro. En segundo lugar, los astrocitos que se encuentran en la cercanía de los acúmulos de β -amiloide secretan ácido γ -aminobutírico (GABA), lo cual produciría los efectos cognitivos negativos de las benzodiazepinas. Finalmente, las benzodiazepinas podrían reducir la reserva cognitiva al disminuir los niveles de activación cerebral.

Consideraciones finales

La evidencia disponible indica una asociación positiva entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia, aunque no puede inferirse un efecto de causalidad a partir de estos datos. A pesar de esta falta de evidencia de causalidad, la asociación entre el uso de benzodiazepinas y el desarrollo de demencia constituye un motivo de preocupación grave debido a la prevalencia de este uso en la población anciana. La prescripción de benzodiazepinas a personas mayores debe revisarse con cuidado a causa de la falta de información sobre su eficacia a largo plazo y de sus importantes efectos adversos, entre estos el riesgo de desarrollo de demencia.

Dr. Tampi; es director del departamento de Psiquiatría y Ciencias Conductuales, Cleveland Clinic Akron General, Akron, OH, EE.UU.

Dr. Bennett; es psicólogo del departamento de Psiquiatría y Ciencias Conductuales, Cleveland Clinic Akron General, Akron, OH, EE.UU.

Los autores no tienen afiliación o relación financiera relevantes con ninguna organización o institución con interés financiero, o conflicto de interés en relación con el asunto o con cuestiones tratadas en este artículo.

Referencias

- Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011; 106 (12): 2086-109.
- Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (2): 136-42.
- Dionne PA, Vasiliadis HM, Latimer E, Berbiche D, Preville M. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions among elderly persons. *Psychiatr Serv*. 2013; 64 (4): 331-8.
- By the 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.
- Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, et al. Long-term use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling individuals with and without Alzheimer disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; Jul; 30 (4): 202-8.
- Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016; 106 (4): 686-8.
- Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: a systematic review. *Maturitas*. 2017; 101: 17-22.
- Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf*. 2011; 34 (2): 125-56.
- Verdoux H, Lagnaoui R, Bégaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2005; 35 (3): 307-15.
- Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer disease. *BMJ*. 2014; 349: g5312.
- Bocti C, Roy-Desruisseaux J, Hudon C, Roberge P. Benzodiazepine and dementia: a time for reflection. *Maturitas*. 2013; 75 (2): 105-6.
- Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998; 12 (1): 14-7.
- Lagnaoui R, Bégaud B, Moore N, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (3): 314-8.
- Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*. 2009; 38 (2): 226-8.
- Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17 (7): 614-20.
- Wu CS, Ting TT, Wang SC, et al. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19 (2): 151-9.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66 (10): 869-73.
- Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e49113.
- Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345: e6231.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer disease: case-control study. *BMJ*. 2014; 349: g5205.
- Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer disease or vascular dementia: a case-control analysis. *Drug Saf*. 2015; 38 (10): 909-19.
- Shash D, Kurth T, Bertrand M, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population-based cohort study. *Alzheimer Dement*. 2016; 12 (5): 604-13.
- Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016; 352: i90.
- Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, et al. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer disease: A case-control study based on Swiss claims data. *CNS Drugs*. 2017 Mar; 31 (3): 245-251.
- Nafti M, Sirois C, Kröger E, et al. Is benzodiazepine use associated with the risk of dementia and cognitive impairment-not dementia in older persons? The Canadian study of health and aging. *Ann Pharmacother*. 2020; 54 (3): 219-225.
- Osler M, Jørgensen MB. Associations of benzodiazepines, z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (6): 497-505.
- Verdoux H, Lagnaoui R, Bégaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2005; 35 (3): 307-15.
- Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14 (5): 733-47.
- Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge. *CNS Drugs*. 2016; 30 (1): 1-7.
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127836.
- Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016; 47 (3-4): 181-191.
- Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni PC. Association between development of dementia and use of benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (10): 1010-1020.
- Salzman C. Do benzodiazepines cause Alzheimer disease? *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (6): 476-478.

DATA-DRIVEN*

Cómo la tecnología puede mejorar la práctica psiquiátrica

Nidal Moukaddam, MD, PhD,
y Ashutosh Sabharwal, PhD

Conforme se ha disparado la posesión de un *smartphone*, y la conectividad a internet se ha convertido en una necesidad, tanto los pacientes como los clínicos han visto el potencial de intervenciones digitales basadas en la evidencia. No obstante, la práctica clínica mayoritaria habitual ha sido lenta en incorporar estas nuevas tecnologías. La resistencia a emplear intervenciones digitales pudiera obedecer a obstáculos debidos a actitudes y familiaridad con la tecnología, conocimientos y preocupaciones relativas a los sistemas y a la responsabilidad en que pudiera incurrirse.

Esta lenta adopción puede también deberse a la falta de un diálogo interdisciplinar entre los usuarios de *apps* (el consumidor, el paciente, el médico), los diseñadores y fabricantes de *apps* (ingenieros, científicos informáticos y expertos en inteligencia artificial) y los profesionales clínicos. En el momento actual, los datos que proporcionan las *apps* y los *wearables* no tienen una correspondencia directa con un diagnóstico psiquiátrico. La incorporación de la tecnología a los planes de tratamiento en salud mental podría permitir a los profesionales clínicos trabajar de un modo más inteligente al incorporar información continuamente actualizada. Los profesionales clínicos se beneficiarían enormemente de procesos de trabajo clínico que incorporasen *apps* y *wearables*, siempre que cumplan con los requisitos de confidencialidad y privacidad. La inmensa mayoría de los pacientes tiene teléfonos y otros aparatos digitales que podrían emplearse en obtener información relevante, aunque la información contenida en estos aparatos no tiene todavía un papel establecido en la práctica clínica.

¿Qué mide la tecnología *wearable*?

Un dispositivo *wearable* puede ser una camisa, un collar, una cinta de pelo, una pulsera, un reloj, unos zapatos o unas gafas. Puede utilizarse para monitorizar algún parámetro fisiológico como la temperatura, frecuencia cardíaca, conductancia de la piel, así como movimientos corporales, lo cual puede ayudar a controlar la situación en enfermedades.

Los biosensores flexibles están dando lugar a una industria y un área de investigación en rápida expansión. El objetivo es el de producir materiales flexibles que puedan llevarse tan próximos a la piel como sea posible, de modo no invasivo y discreto. Estos dispositivos *wearable* pueden tener funciones de sensores de monitorización de señales



fisiológicas. Así, con un diseño personalizado, cuentan con transmisores, receptores, filtros y circuitos impresos, todo ello de tamaño reducido, peso ligero y bajo consumo de energía.¹ Los biosensores pueden asimismo usarse para medir sustancias químicas en el cuerpo, tales como glucosa en sangre, calcio, litio, así como saturación de oxígeno.²

En el campo de la psiquiatría, solamente se contemplan los aspectos más básicos de detección como un complemento para la obtención de información y terapia digital. Sin embargo, incluso en su forma más básica, los sensores ofrecen la posibilidad de cambiar el modo en que los psiquiatras monitorizan los síntomas de sus pacientes. En lugar de basarse en información subjetiva de los pacientes, los profesionales clínicos podrían obtener datos objetivos sobre los hábitos de sueño, niveles de actividad, ingesta de alimento, adherencia a la medicación e, incluso, uso de sustancias. La aparición de determinados patrones preocupantes, o la desviación de patrones basales establecidos, proporcionarían pistas diagnósticas. Por ejemplo, un aumento de la actividad motora (parámetro indirecto de agitación) puede constituir el pródromo diagnóstico de un episodio de manía.³

La clave del éxito es establecer una clara relación entre la medición objetiva y la enfermedad o el problema de salud mental. Por

ejemplo, una amplitud respiratoria irregular pudiera ser una indicación de descompensación del asma. Dado que se comprende bien la relación entre la dificultad respiratoria y un ataque de asma, un dispositivo *wearable* que recogiera estos datos podría ser teóricamente desarrollado.⁴ Volviendo a la psiquiatría, los síntomas de ansiedad presentes en un ataque de pánico pueden simular asma en una persona que padezca ambos trastornos; en este caso, la amplitud respiratoria irregular podría indicar un empeoramiento de una o de las dos enfermedades. Es interesante señalar que el dispositivo *wearable* no puede por sí mismo hacer esta determinación y diferenciar entre los dos trastornos, a no ser que un algoritmo de inteligencia artificial recoja e interprete datos adicionales. La Figura 1 muestra un abordaje escalonado para esta cadena de acontecimientos.

Examen más detenido de la información que proporciona el *smartphone*

Los datos que recoge el *smartphone*, que la mayoría de las personas llevan durante la mayor parte del tiempo, son comparables a los que obtiene un dispositivo *wearable*. La información que proporciona tanto el *smartphone* como el dispositivo *wearable* se denomina detección pasiva, ya que no requiere ninguna

acción por parte del usuario para obtenerse. Más adelante se proporciona un resumen no exhaustivo de las dimensiones que pueden medirse por un teléfono. Nótese que las cintas que se utilizan durante la realización de ejercicio de *fitness*, suministran más o menos la misma información, aunque puede que no la compartan en su totalidad con los usuarios.

La información más básica que un teléfono puede proporcionar es del tipo *GPS*. El seguimiento de la localización proporcionada por *GPS* proporciona una imagen detallada de las actividades habituales del paciente. Los teléfonos también permiten medir la exposición a la luz solar, lo cual facilita información acerca de cuándo los pacientes salen de su casa. Estos dos datos puntuales pueden dar idea de aislamiento o reducción de actividad psicomotora, ambos indicadores potenciales del empeoramiento de la depresión. Del mismo modo, las fluctuaciones del sueño pueden detectarse examinando cuándo se enciende y apaga la pantalla y mediante datos proporcionados por un acelerómetro.

La actividad relacionada con mensajes de texto o de *SMS* puede servir para establecer una situación basal de la actividad social de una persona. ¿Qué tamaño tiene la red social del paciente? ¿Con cuántas personas se relaciona de forma habitual? ¿Cuánto tiempo duran sus conversaciones? ¿Prefiere el teléfono a los mensajes de texto? En los trastornos del estado de ánimo pueden verse desviaciones de esta situación basal (es decir, aislamiento y retracción social en la depresión o extraversión y aumento de la sociabilidad en episodios de manía). En los trastornos psicóticos también puede verse aislamiento y retracción social con un empeoramiento de estados paranoicos o por ideas delirantes de tipo persecutorio. Las personas con ansiedad y trastornos por uso de sustancias pueden realizar llamadas a horas intempestivas, mostrar una mayor actividad o estar en lugares sospechosos. La duración y el contenido de comunicaciones verbales y escritas pueden ser asimismo indicadores de la presencia de enfermedad o de recaídas.

Por último, los trastornos de movimiento y el temblor pueden igualmente detectarse con sistemas de monitorización del *smartphone*, lo cual puede ser útil para evaluar la adherencia a la medicación y su efectividad.⁵

Monitorización de síntomas y cuestiones acerca de la privacidad y confidencialidad

La capacidad de la tecnología para identificar desviaciones de los patrones conductuales es enorme. Sin embargo, es legítimo que provoque preocupación sobre la privacidad, por lo que es necesario extremar las medidas para proteger a las personas con enfermedad mental, especialmente por su situación de población vulnerable. Por ejemplo, ¿puede quebrantar la privacidad y el derecho a la confidencialidad de la persona el mirar sus comunicaciones personales? El análisis lingüístico y el procesamiento del lenguaje espontáneo

FIGURA 1

Esquema ideal de detección y acción a partir de cambios por dispositivos *wearable*

OBJETIVO: MEJORAR LA SALUD DEL PACIENTE	COMPARAR CON LA SITUACIÓN BASAL DEL PACIENTE/ACTUAR	RETRO-ALIMENTACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalía/detección de cambio en un parámetro fisiológico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se compara el cambio frente al conocimiento previo: decisión de actuar o pasar por alto. 	<ul style="list-style-type: none"> • El dispositivo <i>wearable</i> envía un mensaje/sugerencia/tratamiento. • Se registra la retro-alimentación sobre el cambio y la acción y, si es aplicable, se envía al paciente + médico.

muestran una estrecha correlación con las puntuaciones clínicas realizadas en persona y las puntuaciones enmascaradas obtenidas de datos procedentes de entradas en las redes sociales,⁶ así como su capacidad para discriminar entre depresión unipolar y bipolar.⁷ El análisis de sentimientos, uso de pronombres personales y análisis de categorías semánticas de *Reddit* permitió diferenciar a grupos de

La elección de la *EMA* adecuada tiene importancia crucial para comprender la experiencia del paciente, del mismo modo que la elección de la pregunta adecuada en una entrevista puede facilitar la alianza terapéutica.

apoyo de enfermedad mental de otros no relacionados con salud mental.⁸ Se ha investigado el contenido de las redes sociales como un posible elemento indirecto en salud mental.⁹ El acceso a los contenidos de las entradas colgadas en las redes sociales puede tener utilidad para la evaluación y el seguimiento de los trastornos del estado de ánimo.

La investigación de las conversaciones de una persona puede ayudar a evaluar y diagnosticar trastornos del humor y psicóticos, así como lesiones cerebrales, pero tiene el riesgo de invadir la privacidad. La valoración de la prosodia del lenguaje puede facilitar el diagnóstico de trastornos del espectro de la esquizofrenia mediante el esclarecimiento de la información léxica y sintáctica.¹⁰ Nuestro grupo ha probado que la gravedad de los síntomas depresivos se correlaciona con una reducción de los mensajes de texto y *SMS*, así como de la duración de la frecuencia de las llamadas telefónicas, todo ello introduciendo medidas para preservar la privacidad y sin realizar un análisis de los contenidos.^{11,12} Los análisis que preservan la privacidad son más demandantes técnicamente aunque pueden

ser más aceptables para los pacientes en términos de consentir compartir datos y permitir la grabación de lenguaje.

Ecological Momentary Assessment

La evaluación ecológica momentánea (*Ecological momentary assessment, EMA*) se refiere a los datos que una persona proporciona con gran cercanía temporal a un evento, lo que facilita el evitar el sesgo de recuerdo. El uso del *smartphone* ha permitido recoger sentimientos, reacciones y otras medidas de la conducta utilizadas en la *EMA* con mayor frecuencia que antes. Las respuestas, proporcionadas tras un aviso que pregunta sobre el estado de ánimo, son de particular utilidad, particularmente cuando se correlacionen con otros datos objetivos obtenidos de un dispositivo *wearable* o del teléfono. En contraposición con la detección pasiva, los datos de la *EMA* no pueden recogerse de modo continuo.

En salud mental, la *EMA* se centra principalmente en el estado de ánimo, aunque también puede incorporar preguntas acerca de ideación suicida, impulsos de auto-lesión, alucinaciones, uso de sustancias o de alcohol, actividad física, auto-estima, etc. Existe la opción tanto de muestreo al azar como programado; la recogida frecuente de datos permite una discriminación más precisa de la comprensión de los microprocesos que rigen sobre las experiencias emocionales y conductuales. La *EMA* puede asimismo jugar un papel en conformar emociones o conductas, al aumentar la conciencia de estas y, por ello, necesita ser estudiada con detalle para descartar un posible efecto similar a placebo.¹³

La elección de la *EMA* adecuada tiene importancia crucial para comprender la experiencia del paciente, del mismo modo que la elección de la pregunta adecuada en una entrevista puede facilitar la alianza terapéutica. Resulta importante fijar los objetivos para seleccionar las *apps*.¹⁴ Por ejemplo, ¿es útil el muestreo contingente con eventos (es decir, preguntarle al paciente que registre cuando tiene ansia de consumir una sustancia, o siente impulsos de auto-lesionarse)?, o ¿puede ser una mejor opción un muestreo contingente con tiempo (es decir, preguntarle al paciente cuándo tiene ansia de consumir una sustancia, o siente impulsos de auto-lesionarse)?

La EMA también es útil para alimentar algoritmos de inteligencia artificial o aprendizaje profundo (*deep learning*) para la predicción de eventos, tales como la reaparición de alucinaciones auditivas o estado de ánimo bajo.^{15,16} Una vez que se ha “entrenado” al algoritmo, la EMA no va ser ya necesaria.

Poner la tecnología en marcha

La llamada salud digital consiste en movilizar la tecnología para promover conductas positivas, y es un área que podría revolucionar la asistencia sanitaria, principalmente en psiquiatría.

Los trastornos mentales son heterogéneos. Puede haber divergencias en lo que un paciente indica y lo que el psiquiatra ve (p. ej., manifestaciones mixtas en un episodio de manía). Los siguientes consejos pueden ayudar a acomodar esta diversa fenomenología a la EMA y a los hallazgos de la detección pasiva.

Evalúe con cuidado las apps que vaya a usar

El modelo de evaluación de apps disponible en la página web de la *American Psychiatric Association* ofrece una guía útil a los profesionales clínicos que deseen evaluar estas aplicaciones.¹⁷ Concretamente, hay que considerar lo siguiente:

- ¿En qué plataforma o sistema operativo funciona la app? ¿Funciona en un ordenador o sobremesa?
- ¿Se ha puesto al día la app en los últimos 180 días?
- ¿Existe una normativa transparente sobre privacidad que sea clara y esté accesible antes de usar la app? ¿La entiende el paciente?
- ¿Recoge, utiliza o transmite la app datos sensibles? ¿Cómo se almacenan los datos y cómo se garantiza que este almacenamiento es seguro?
- ¿Hay pruebas de un beneficio concreto, proporcionado por instituciones académicas, testimonios de usuarios finales o estudios de investigación? (Nota: la mayor parte de las apps no proporcionan esta información, de aquí la dificultad que existe para recomendar específicamente alguna de entre ellas).
- ¿Tiene la app una base clínica o de recuperación que sea relevante para su pretendido uso?
- ¿Parece la app fácil de usar? ¿Cuánta batería y memoria consume?
- ¿Pueden los datos compartirse e interpretarse fácilmente en un formato que esté de acuerdo con el objetivo explicitado de la app?

Evitar hacer diagnósticos sobre los datos de una app

El diagnóstico psiquiátrico se basa en categorías dependientes de la presencia de síntomas específicos de una duración determinada, tal como dicta la DSM-5 o la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima edición. Los dispositivos *wearable* no proporcionan un diagnóstico, sino un conjunto de datos. Un síntoma de ánimo depresivo no equivale a una depresión mayor,



ni una alucinación constituye un trastorno del pensamiento. Al incorporar los hallazgos en una formulación diagnóstica, use los datos como parte del cuadro clínico en su conjunto. Comente los resultados de la app con el paciente, a la vez que evite colocar etiquetas diagnósticas.

Piense en dimensiones, no en categorías

La remisión de los síntomas constituye el fin del tratamiento, aunque es cierto que los síntomas se presentan como parte de un espectro de continuidad. Los hallazgos procedentes de la app pueden ser de inmensa utilidad en ayudar a los pacientes para pasar de una remisión parcial a una completa. Por ejemplo, aunque un paciente con depresión pueda mostrar una mejoría del estado de ánimo y de su aseo que indique una remisión, los gráficos procedentes de una app que evalúa su humor muestran la persistencia de un bajo funcionamiento y, por lo tanto, de una mejoría incompleta. En este caso, la mejoría puede haber alcanzado un determinado umbral que es insuficiente para una recuperación funcional total. La dimensión de estado de ánimo depresivo es diferente, pues, del constructo de trastorno depresivo.

Las apps y los dispositivos *wearable* producen una ingente cantidad de datos que precisan de un procesamiento especializado mediante algoritmos de aprendizaje profundo. Los profesionales clínicos deben iniciarse con dimensiones en las que han recibido formación, tales como agitación o retraimiento psicomotor, estado de ánimo depresivo, ingesta alimentaria y sueño. No obstante, queda claro que hay otras dimensiones transdiagnósticas que pueden proporcionar mucha información sobre el funcionamiento de la persona, aunque no se consideren como parte de los diagnósticos psiquiátricos tradicionales. Los estudios de imagen funcional se han desplazado en gran medida hacia esta dirección de dimensiones transdiagnósticas. Estas comprenden conceptos psicológicos tales como impulsividad, compulsión, sociabilidad, así como otros biomarcadores que se basan en conectividad funcional, junto con otros datos de biomarcadores.

La Figura 2 ofrece un ejemplo de un diálogo entre los enfoques basados en categorías y dimensiones en psiquiatría sobre la base de la información proporcionada por apps y dispositivos *wearable*.

Utilice los datos de las apps en funcionamiento para comentar con sus pacientes su evolución

Los datos recogidos fuera de las visitas ofrecen la posibilidad de echar un vistazo al paciente durante su vida habitual. Al comenzar a usar una app o dispositivo, comente las expectativas y siente las bases conjuntamente con el paciente de lo que la tecnología puede y no puede hacer. A continuación, en otra visita pregunte al paciente que le enseñe los gráficos de su estado de ánimo y use dicha información para entablar un diálogo sobre los días señalados como malos, los desencadenantes, desviaciones en el patrón de sueño, etc.

Existe un rápido desarrollo de apps y de tecnología y pocas aplicaciones resisten la prueba del paso del tiempo. Por lo tanto, resulta difícil recomendar aplicaciones concretas, aunque es importante conocer las más importantes en este campo. Como ejemplos, cabe citar *Daylio* y *T2 Mood Tracker* para actividades cotidianas; *Woebot*, *CBT coach*

FIGURA 2 Enfoques en Psiquiatría

Presente	Futuro cercano	Futuro
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico por categorías. • Designado como presente o ausente. • Un determinado número de síntomas en un período de tiempo especificado. Para depresión mayor, >5 criterios en dos semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Información inteligente obtenida a través de app o dispositivo <i>wearable</i>. • EMA (estado de ánimo, auto-lesión, apetito). • Detección pasiva (movimiento, patrones de comunicación). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensiones que reflejan la heterogeneidad diagnóstica. • Síntomas con valencia negativa (p. ej. pérdida de constructo, estilos de atribución). • Síntomas con valencia positiva (p. ej. receptividad a la recompensa, implicación conductual).

y *CBT-I Coach* como fundamento de actuación cognitivo-conductual e insomnio, y *Calm* y *Youper* para bienestar (*wellness*). Un profesional clínico familiarizado con una *app* puede dirigir mejor la conversación con el paciente.

Observaciones finales

La tecnología puede ser útil como complemento en la obtención de información, esclarecimiento del diagnóstico, seguimiento de los síntomas, así como para enseñar o reforzar conductas a los pacientes con enfermedades mentales. Pese a estar todavía en sus inicios, este es un campo apasionante en rápida expansión y muy prometedor.

Estampa clínica

“Julia” es una mujer joven con depresión. El tratamiento farmacológico le ha ayudado parcialmente pero la paciente manifiesta impulsos para causarse auto-lesiones, así como síntomas depresivos intermitentes de forma continua. Con todo, Julia no es totalmente clara sobre estas cuestiones. Problemas financieros y dificultades con el transporte impiden que reciba más sesiones de psicoterapia y visitas más frecuentes. Curiosamente, Julia lleva una cinta de las usadas para *fitness*. En una de las consultas, usted le sugiere mirar los resultados sobre su sueño y le señala que en un jueves y viernes concretos presenta un patrón de interrupción más marcado que en los otros días. Al preguntarle con más insistencia sobre esto, Julia confiesa haber bebido alcohol en cantidad estos dos días. Teniendo esto en consideración, le sugiere que instale una *app* de terapia cognitivo-conductual para uso de sustancias (reSET, que está autorizada por la FDA) y tener visitas de seguimiento más frecuentes.

Dr. Moukaddam: es profesor asociado del departamento de psiquiatría y ciencias conductuales Menninger, Baylor College of Medicine, y Director del Ben Taub Adult Outpatient Services, Stabilization, Treatment & Rehabilitation (STAR) Program for Psychosis.

Dr. Sabharwal: es presidente del departamento de ingeniería eléctrica y computacional y profesor Earnest Dell Butcher de ingeniería de la universidad Rice.

Referencias

1. Sreenilayam SP, Ahad IU, Nicolosi V, et al. Advanced materials of printed wearables for physiological parameter monitoring. *Materials Today*. 2020; 32: 147-177.
2. Mukhopadhyay SC, Islam T. Wearable sensors for physiological parameters measurement: physics, characteristics, design and applications. In: Mukhopadhyay SC, Islam T, eds. *Wearable Sensors*. IOP Publishing; 2017.
3. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M, et al. Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015; 17 (7): 715-728.
4. Alam R, Peden D, Lach J. Wearable respiration monitoring: interpretable inference with context and sensor biomarkers. *IEEE J Biomed Health Inform*. *Published online* July 6, 2020.
5. Kuosmanen E, Wolling F, Vega J, et al. Smartphone-based monitoring of Parkinson disease: quasi-experimental study to quantify hand tremor severity and medication effectiveness. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8 (11): e21543.
6. Kelly DL, Spaderna M, Hodzic V, et al. Blinded clinical ratings of social media data are correlated with in-person clinical ratings in participants diagnosed with either depression, schizophrenia, or healthy controls. *Psychiatry Res*. 2020; 294: 113496.
7. Mariani R, Di Trani M, Negri A, Tambelli R. Linguistic analysis of autobiographical narratives in unipolar and bipolar mood disorders in light of multiple code theory. *J Affect Disord*. 2020; 273: 24-31.
8. Low DM, Rumker L, Talkar T, et al. Natural Language Processing Reveals Vulnerable Mental Health Support Groups and Heightened Health Anxiety on Reddit During COVID-19: Observational Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (10): e22635.
9. Yoo DW, Birnbaum ML, Van Meter AR, et al. Designing a clinician-facing tool for using insights from patients' social media activity: iterative co-design approach. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (10).
10. Lucarini V, Grice M, Cangemi F, et al. Speech prosody as a bridge between psychopathology and linguistics: the case of the schizophrenia spectrum. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 531863.
11. Cao J, Truong AL, Banu S, et al. Tracking and predicting depressive symptoms of adolescents using smartphone-based self-reports, parental evaluations, and passive phone sensor data: development and usability study. *JMIR Ment Health*. 2020; 7 (1).
12. Moukaddam N, Truong A, Cao J, et al. Findings from a trial of the Smartphone and Online Usage-based eValuation for Depression (SOLVD) application: what do apps really tell us about patients with depression? Concordance between app-generated data and standard psychiatric questionnaires for depression and anxiety. *J Psychiatr Pract*. 2019; 25 (5): 365-373.
13. Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008; 4 (1): 1-32.
14. Doherty K, Balaskas A, Doherty G. The design of ecological momentary assessment technologies. *Interact Computers*. 2020; 32 (3): 257-278.
15. Li B, Sano A. Early versus late modality fusion of deep wearable sensor features for personalized prediction of tomorrow's mood, health, and stress. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020; 2020: 5896-5899.
16. Tseng VW, Sano A, Ben-Zeev D, et al. Using behavioural rhythms and multi-task learning to predict fine-grained symptoms of schizophrenia. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 15100.
17. App Advisor. American Psychiatric Association. Accedido el 18 de junio de 2021. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/mental-health-apps>.

Glosario de términos informáticos que se mantienen en idioma inglés*

App, abreviatura de application (aplicación) – programa informático diseñado para ejecutarse en un smartphone, que funciona independientemente de la funcionalidad técnica de un sistema operativo.

Data-driven (basado en datos) – enfoque de una entidad que basa su estrategia en el análisis e interpretación de datos para facilitar su organización y acceso, lo cual permite personalizar su utilización por el cliente.

Ecological Momentary Assessment, EMA (evaluación ecológica momentánea) – herramienta que evalúa muestras repetidas de la conducta de una persona en su medio natural, utilizando apps contenidas en su smartphone.

GPS, acrónimo de Global Positioning System (sistema global de posicionamiento) – sistema de localización de una persona u objeto (coche) en toda la Tierra, con gran precisión (metros, centímetros).

Reddit – sitio web de uso preferente en EE.UU. en el que los lectores pueden colgar texto, imágenes, noticias, etc., y que permite la adición de textos y de votaciones que se asocian a lo anterior.

Smartphone (teléfono inteligente) – dispositivo electrónico de mano al que se añaden funciones a la telefonía de voz y permite la comunicación a través de diferentes redes: Wi-Fi, bluetooth, internet, mensajería (correo electrónico), etc.

SMS, acrónimo de Short Message System (sistema de mensajes cortos) – es un sistema de envío y recepción de texto escrito corto (con un límite de caracteres) disponible en los teléfonos móviles y otros dispositivos de mano similares.

Wearable (para llevar puesto) – dispositivo electrónico en contacto con alguna parte del cuerpo y que establece una interacción continua con el usuario y con otros dispositivos inteligentes para llevar a cabo una función concreta (medir, informar, etc.). Pueden ser relojes inteligentes (smartwatch), prendas de ropa, calzado, etc.

* Nota del traductor.

NEUROPSIQUIATRÍA CLÍNICA

DetECCIÓN TEMPRANA: MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Rajesh R. Tampi, MD, MS, DFAPA, DFAAGP, Monica Weber, MBA, MSSA, CCTP, LISW-S, y Gilbert A. Masterson, MD.

Identificada por vez primera por George Huntington en 1872, la enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones motoras, de la cognición y del comportamiento.¹ En América del Norte aproximadamente 30.000 personas padecen esta enfermedad y otras 150.000 están en riesgo de desarrollarla.² La EH suele presentarse con mayor frecuencia en personas de origen europeo, con una tasa de prevalencia de 10 a 15 por 100.000 habitantes. La incidencia de la EH es de aproximadamente 4,7 a 6,9 nuevos casos por millón en la población occidental.³ La edad promedio del diagnóstico de EH es de aproximadamente 40 años.² Es infrecuente que se diagnostique la EH en personas por debajo de 20 años o en mayores de 65. La EH afecta por igual a hombres y mujeres.

Neuropatología de la EH

El sello distintivo neuropatológico en las personas con EH es la atrofia progresiva de los núcleos caudado y putamen debido a pérdida neuronal.⁴ Las manifestaciones clínicas de la EH se deben a la pérdida de neuronas espinosas de mediano tamaño de proyección del estriado dorsal, las cuales expresan receptores dopaminérgicos de tipo 1 y 2. Conforme progresa la enfermedad tiene lugar la pérdida global de neuronas y atrofia generalizadas, lo que puede suponer una pérdida del peso total del cerebro de hasta el 40%. Las neuronas espinosas de mediano tamaño de proyección utilizan el transmisor inhibitorio ácido γ -aminobutírico y bien dinorfina, encefalina o sustancia P como co-transmisores. Se piensa que la pérdida de la transmisión inhibitoria proporcionada por las neuronas espinosas de mediano tamaño, que generalmente ejercen un efecto inhibitorio, es la causa de los movimientos incontrolados característicos de las personas con EH. Las personas con EH presentan inclusiones intranucleares y agregados proteicos en las neuronas distróficas, tanto en el estriado como en el córtex.⁵ Asimismo, el número de inclusiones corticales se correlaciona de forma directa con la longitud de las repeticiones expandidas del trinucleótido CAG, y con la edad de inicio de la enfermedad. Además, estas inclusiones intranucleares tienden a aparecer antes de la pérdida de peso del cerebro. Esta última, precede a la pérdida de peso corporal y al comienzo de síntomas neurológicos.



Características clínicas de la EH

Existe una importante variabilidad en el tipo, cronología y progresión de los síntomas clínicos.⁴ La evolución clínica puede dividirse en dos periodos, uno pre-manifiesto y otro manifiesto.⁶ El periodo pre-manifiesto, puede a su

Las personas con EH
presentan inclusiones
intranucleares y agregados
proteicos en las neuronas
distróficas, tanto en el estriado
como en el córtex.

vez dividirse en un periodo pre-sintomático y en un periodo prodrómico. Durante el periodo pre-sintomático, aproximadamente de 10 a 15 años antes del comienzo de los síntomas, las personas con EH no son distinguibles clínicamente de las no afectadas por la enfermedad. Durante el periodo prodrómico, las personas presentan síntomas sutiles motores, cognitivos y conductuales. Una vez que las personas entran en el periodo manifiesto con síntomas motores, cognitivos y conductuales prominentes, estos continúan progresando y empeorando,

siendo la enfermedad finalmente fatal. La mediana del tiempo de supervivencia desde el comienzo de los síntomas motores es de aproximadamente 18 años.³

Cabe dividir los síntomas en dos grandes categorías: los síntomas motores progresivos y los síntomas neuropsiquiátricos.² El diagnóstico de EH solo se realiza cuando se presentan las manifestaciones motoras características, incluso en personas con una alteración genética positiva.

A su vez, los síntomas motores de EH pueden dividirse en dos categorías principales: movimientos involuntarios anormales y alteración de los movimientos voluntarios.¹ En las personas afectadas de EH, los movimientos anormales frecuentes son característicos de corea, que es uno de los síntomas de inicio precoz, especialmente en las personas con la forma de EH de inicio en la edad adulta. La afectación de los movimientos voluntarios es más frecuente en las personas con la forma de EH de inicio más precoz (antes de los 21 años).⁷ También se ve en los pacientes con la forma de EH de comienzo en la edad adulta durante los estadios de afectación grave de la enfermedad. La afectación de los movimientos voluntarios comprende incoordinación motora, bradicinesia, rigidez, distonía, alteraciones de la marcha y anomalía de la motricidad ocular.⁴ En estadios avanzados de la enfermedad se observa disartria y disfagia, que

TABLA 1 Tratamientos de los síntomas motores ^{1,8}

Clase	Nombre	Efectos adversos
Inhibidor del transportador vesicular de monaminas tipo 2.	• Tetrabenazinan Deutetabenazina.	• Depresión, somnolencia, ansiedad, parkinsonismo, fatiga, acatisia, molestias gastrointestinales, síndrome neuroléptico maligno (raro). • Los efectos adversos están relacionados con la dosis. • Advertencia resaltada sobre su uso por personas que tienen riesgo de suicidio presente o que tienen un tratamiento inadecuado de su depresión.
Bloqueantes de receptores de dopamina.	• Antipsicóticos típicos (haloperidol, pimozida, flufenazina, tiaprida). • Antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona).	• Ganancia de peso, somnolencia, parkinsonismo, disquinesia tardía, acatisia, hiperprolactinemia, síndrome neuroléptico maligno. • Similar a la categoría anterior más efectos metabólicos.
Inhibidor de la liberación de glutamato.	• Riluzol.	• Depresión, diarrea, náuseas, cefalea, fatiga.
Antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos del tipo N-metil-D aspartato (NMDA).	• Amantadina.	• Depresión, somnolencia, ansiedad, parkinsonismo, fatiga acatisia, molestias gastrointestinales, psicosis, síndrome neuroléptico maligno (raro).
Estimulación cerebral profunda (Deep brain stimulation, DBS).	• Estimulación bilateral del globus pallidus, DBS interna.	• Deterioro de la ambulación y cognición.

frecuentemente producen atragantamiento y aspiración. La Tabla 1 describe los tratamientos habituales para los síntomas motores.^{1,8}

Manifestaciones

Los síntomas neuropsiquiátricos se presentan con frecuencia bastante antes de que se manifiesten los síntomas motores, a veces décadas antes, e incluyen depresión, irritabilidad/agresión, disfunción ejecutiva (p. ej. apatía, conductas obsesivo-compulsivas), psicosis, deterioro cognitivo y demencia.^{1,7} Las personas con la alteración genética de la EH que están pre-sintomáticas presentan una prevalencia más alta de síntomas neuropsiquiátricos.⁴

En aproximadamente la mitad de ellas, los problemas neuropsiquiátricos son el síntoma de inicio. En las personas sintomáticas, más del 70% presentan síntomas neuropsiquiátricos, con frecuencia con un curso creciente y menguante. Los síntomas neuropsiquiátricos son de causa frecuentemente multifactorial y se consideran por los cuidadores y familiares como los que suponen una mayor carga.⁹

En un estudio de 1.993 personas de 15 países europeos con mutaciones de EH, el 73% de los participantes había presentado algún síntoma neuropsiquiátrico en el mes anterior.¹⁰ La apatía y depresión, de moderada a grave, se vieron, respectivamente, en el 28,1% y el 12,7% de los participantes en este estudio. Asimismo, estaban presentes síntomas de irritabilidad y de agresividad en el 13,9% de estos, mientras que el 13,2% mostraban conductas obsesivo-compulsivas (COB). No obstante, solo el 1,2% sufría de síntomas psicóticos crónicos. La apatía fue más prevalente en las fases avanzadas de la enfermedad (11% en fases precoces frente al 54,6% en las fases avanzadas); pudiera ser este el único síntoma neuropsiquiátrico que presenta una relación lineal con la progresiva neurodegeneración. Junto

con esto, la presencia de cualquier síntoma neuropsiquiátrico en el mes previo se asoció con positividad de antecedentes psiquiátricos, asociándose de modo especial los síntomas neuropsiquiátricos, a excepción de psicosis, con un episodio previo de depresión.

DEPRESIÓN. El estado de ánimo depresivo, la pérdida de interés, culpa y suicidalidad son más indicativos de depresión que los síntomas somáticos (p. ej. pérdida de apetito, trastornos del sueño y enlentecimiento psicomotor).⁷ En los pacientes con EH, la depresión es más frecuente en las mujeres.¹⁰ Entre los factores que muestran una correlación independiente con la depresión, se cuentan una historia previa positiva de depresión, COB, un intento previo de suicidio y el uso de benzodiazepinas o antidepresivos.

La ideación suicida es también frecuente en las personas con EH (Figura).¹¹ Según una revisión reciente, las tasas de intento de suicidio a lo largo de la vida oscilan entre el 6,4% y el 16%, y el porcentaje de muertes a causa de suicidio entre el 2,2% y el 10%. Entre los factores de riesgo están la presencia de trastornos psiquiátricos comórbidos, especialmente depresión, seguido de ansiedad, agresividad e intento previo de suicidio. Otros factores de

riesgo relacionados son irritabilidad, apatía, COB, psicosis, antecedentes de ideación suicida, abuso de alcohol y uso de antidepresivos. No hay pruebas sólidas que indiquen que el riesgo de suicidio se asocie con el sexo, etnicidad, tener hijos, antecedentes de encarcelamiento, gravedad de la disfunción motora, fase de la enfermedad o pérdida neuronal de algún circuito fisiopatológico concreto.

El examen de los síntomas neuropsiquiátricos del estudio de cohorte europeo de EH (REGISTRY), señala que el 24,7% de las personas con EH comunica irritabilidad/agresión leve y el 13,9% de moderada a grave.¹⁰ La prevalencia de irritabilidad y agresión moderada a grave aumentó conforme progresaba la fase de la enfermedad, desde un 10,4% en las fases más leves al 19,6% en las más avanzadas. Existe una correlación independiente con el sexo masculino, edad más joven, historia de depresión, psicosis y un intento previo de suicidio.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO. Una revisión realizada halló que la prevalencia de COB variaba entre el 5% y el 52%, mientras que las conductas de perseveración (CP) se presentan en aproximadamente el

FIGURA Ideación suicida en personas con EH



TABLA 2

Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes

Síntoma	Tratamiento
Apatía	<ul style="list-style-type: none"> • Promueva las actividades sociales y físicas. • Reduzca y/o retire medicaciones que puedan empeorar la apatía (p. ej. antipsicóticos, tetrabenazina). • Trate la depresión subyacente, si se halla presente. • Utilice un antidepresivo activador o, si es preciso, un fármaco estimulante.
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • Promueva las actividades sociales y físicas. Trate las enfermedades médicas subyacentes (p. ej. hipotiroidismo). • Utilice inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (ISRN), mirtazapina y bupropión (tenga en cuenta que la inhibición de la recaptación de la dopamina dependiente del bupropión puede potencialmente empeorar el trastorno de movimiento y los movimientos coreiformes).
Síntomas de irritabilidad/agresión	<ul style="list-style-type: none"> • Identifique y trate las enfermedades comórbidas, incluyendo dolor y trastornos médicos, neurológicos, relacionados con la medicación, relacionados con el uso de sustancias o psiquiátricos. • Modifique los factores ambientales, entre estos la sobre-estimulación del entorno. Utilice estrategias conductuales para evitar o reducir las conductas de agitación o agresividad. En cuadros de agitación aguda que responden mal a las estrategias conductuales, considere usar benzodicepinas o un antipsicótico. Para la agitación crónica utilice un antipsicótico o un fármaco anticonvulsivante estabilizador del estado de ánimo.
Conductas obsesivo-compulsivas (COB)	<ul style="list-style-type: none"> • Modifique los factores ambientales. • Trate las enfermedades médicas subyacentes (p. ej. hipotiroidismo). Utilice ISRS, ISRN, clomipramina (los efectos anticolinérgicos pueden empeorar aún más la cognición), o ISRSN. Utilice antipsicóticos en combinación con ISRS, ISRN, clomipramina o ISRSN para tratar las COB refractarias.
Síntomas psicóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Identifique y trate las enfermedades comórbidas, incluyendo dolor y trastornos médicos, neurológicos, relacionados con la medicación, relacionados con el uso de sustancias o psiquiátricos. • Modifique los factores ambientales, entre estos la sobre-estimulación del entorno. Utilice estrategias para prevenir o reducir conductas de agitación o agresivas. • Use antipsicóticos (preferentemente atípicos) para tratar los síntomas. No exceda los límites de dosificación. No se recomienda la combinación de fármacos antipsicóticos debido al importante riesgo de efectos adversos. • Solo se recomienda el tratamiento con clozapina para los síntomas psicóticos que son refractarios a otros antipsicóticos.
Síntomas de ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> • Promueva las actividades sociales y físicas. Modifique los factores ambientales. • Trate las enfermedades médicas subyacentes (p. ej. hipotiroidismo). Reduzca y/o retire medicaciones que puedan empeorar la ansiedad (p. ej. bupropión). Para ansiedad aguda, utilice benzodicepinas a la dosis efectiva más baja y la duración más corta posibles. • Para el tratamiento a largo plazo, use ISRS, ISRN o mirtazapina.
Trastornos del sueño	<ul style="list-style-type: none"> • Identifique y trate las enfermedades comórbidas, incluyendo dolor y trastornos médicos, neurológicos, relacionados con la medicación, relacionados con el uso de sustancias o psiquiátricos. • Modifique los factores ambientales, entre estos la sobre-estimulación del entorno. • Utilice estrategias conductuales para mejorar el sueño (p. ej. higiene del sueño). Si las estrategias conductuales no surten efecto, considere el uso de melatonina, mirtazapina, quetiapina, olanzapina o clomipramina. • Se desaconsejan las benzodicepinas en los pacientes ambulatorios, salvo en casos refractarios.
Disfunción cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Identifique y trate las enfermedades comórbidas, incluyendo dolor y trastornos médicos, neurológicos, relacionados con la medicación, relacionados con el uso de sustancias o psiquiátricos. • Modifique los factores ambientales, entre estos la infra-estimulación o sobre-estimulación del entorno. • Utilice estrategias conductuales, inclusive el uso de recursos de ayuda a la memoria, para facilitar la prevención o reducir el deterioro cognitivo. • Use inhibidores de la acetilcolinesterasa si el paciente o su familia están de acuerdo, a pesar de que los resultados de estudios clínicos controlados no mostraron beneficio con el uso de estos medicamentos.

^a Los síntomas incluyen comorbilidad y factores ambientales.

75% de las personas.¹² Las personas en el periodo pre-manifiesto de la EH comunican más COB que los controles con negatividad de la prueba genética. Por otro lado, las personas en periodo de EH manifiestan presentar una mayor frecuencia de COB en comparación con aquellas en periodo pre-manifiesto. Tanto las COB como la CP se asocian con la duración y gravedad de la EH, aunque tienden a reducirse en la fase más avanzada de la enfermedad. También es más prevalente un diagnóstico formal de trastorno obsesivo-compulsivo que en la población general y, de acuerdo con los criterios del DSM-5, a menudo se clasifica como

“trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados inducidos por otra enfermedad médica”. Las COB suelen provocar sufrimiento y alteración funcional importantes; las PC a menudo se presentan sin que las personas sean plenamente conscientes o muestren discernimiento de lo que les sucede.

PSICOSIS. Un estudio reciente de 7.966 participantes con EH manifiesta, halló que el 12,95% tenía antecedentes de psicosis.¹³ Solo el 2,83% de los participantes en el periodo pre-manifiesto de la EH presentaba una historia de psicosis. La edad promedio de comienzo

de la psicosis fue de 48,34 años y estas personas tenían una psicosis leve a moderada. Se documentó la presencia de antecedentes de psicosis en un familiar de primer grado en el 27,5% de los participantes con psicosis. Los factores asociados con psicosis en pacientes con EH manifiesta comprenden un nivel educativo bajo, desempleo, estado civil soltero, depresión, puntuación baja en fluencia verbal y una capacidad funcional total disminuida. La psicosis también se asoció con una edad más temprana de diagnóstico de EH, inicio de síntomas motores en edad más baja y se correlacionó con una reducción de la capacidad cognitiva.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD. La evidencia con la que se cuenta indica que entre el 13% y el 71% de las personas presentan síntomas de ansiedad.⁴ La ansiedad puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, incluso en el periodo prodrómico, aunque no parece que constituya un índice de progresión de esta.¹⁴ La ansiedad puede presentarse como ansiedad generalizada, ansiedad social, ansiedad anticipatoria o pánico, o como un trastorno de estrés postraumático, y puede coexistir con depresión. La ansiedad puede ser la consecuencia de factores ambientales, así como de las alteraciones cognitivas y físicas. Puede ser asimismo confundida con acatisia, que se presenta como resultado del uso de medicaciones para tratar los síntomas de la EH (p. ej. antipsicóticos o tetrabenazina).

TRASTORNOS DEL SUEÑO. Casi el 90% de las personas manifiestan problemas de sueño; entre estos, insomnio, dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos frecuentes y somnolencia diurna excesiva.¹⁵ Los datos con los que contamos señalan que algunos trastornos del sueño aparecen en la fase precoz de la enfermedad, incluso durante el periodo de enfermedad pre-manifiesta. Estos trastornos pueden asociarse con alteraciones psiquiátricas comórbidas, especialmente trastornos del estado del ánimo o de ansiedad. Los movimientos involuntarios o actividad motora aumentada pueden contribuir también a las dificultades del sueño. Muchos de los fármacos que mejoran los síntomas nucleares de la EH, tales como amantadina, clonazepam, diazepam, L-dopa, olanzapina, quetiapina, riluzol, valproato sódico, tetrabenazina, deutetrabenazina y venlafaxina, pueden también contribuir a los trastornos del sueño.

COGNICIÓN. Debido a la naturaleza degenerativa de la EH, las personas van gradualmente desarrollando un déficit cognitivo progresivo.⁷ Presentan el tipo de demencia fronto-subcortical prototípica de la enfermedad, con alteraciones disecutivas frontales, déficits de atención y reducción en la velocidad de procesamiento.¹⁶ Estos síntomas son el resultado de la degeneración estriada y talámica, así como del núcleo caudado y putamen. Conforme progresa la enfermedad, aparecen anomalías de la integración visuomotora, percepción visual, rotación mental de imágenes, producción de lenguaje y de la organización. Sin embargo, la velocidad de la progresión del deterioro cognitivo varía de modo significativo entre las personas, lo que sugiere que otros mecanismos (entre estos, variables ambientales y genéticas) pueden contribuir a la progresión neuropatológica y clínica del deterioro cognitivo.

Tratamiento

La evidencia disponible indica que se precisa un abordaje multidisciplinar y global. Dada la complejidad de la presentación clínica de la enfermedad, esta se debe tratar por un grupo de profesionales que incluya médicos,

enfermeras, terapeutas ocupacionales y logoterapeutas, fisioterapeutas y trabajadores sociales.⁹ Tanto las estrategias de tratamiento no farmacológico como farmacológico han proporcionado beneficio a las personas con EH y síntomas neuropsiquiátricos.¹⁴ La utilización de las estrategias no farmacológicas a menudo complementa los tratamientos farmacológicos.

Una evaluación concienzuda por el equipo multidisciplinar puede ayudar a identificar los desencadenantes ambientales y médicos y las causas de los síntomas neuropsiquiátricos que, a su vez, pueden utilizarse para desarrollar los planes individuales de tratamiento. Se puede aliviar la disfunción cognitiva con horarios estructurados durante el día, proporcionar pistas y mantener una actividad regular. Además, el cuidado de relevo puede aliviar la carga de los cuidadores de modo importante.

No hay ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento farmacológico de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EH, aunque se cuenta con la evidencia procedente de casos clínicos publicados, series de casos y directrices de consenso de expertos (Tabla 2).^{8,9,14,17}

Consideraciones finales

La EH es un trastorno neurodegenerativo progresivo, y con frecuencia fatal, que se asocia con manifestaciones graves motoras y neuropsiquiátricas. Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse décadas antes de que se hagan aparentes los síntomas motores y se asocian con cambios anatomopatológicos que tienen lugar en el estriado y regiones corticales del cerebro, incluyendo los lóbulos frontales. Solamente la apatía parece presentar una relación lineal con la neurodegeneración progresiva dependiente de la EH. Estas manifestaciones se asocian con una importante discapacidad y provocan sufrimiento tanto en el paciente con EH como en sus cuidadores.

En la actualidad no se cuenta con estrategias modificadoras de enfermedad para tratar a las personas con EH. Las estrategias de tratamiento disponibles se centran en una evaluación multidisciplinar para manejar adecuadamente los síntomas. No hay estudios controlados sobre el tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EH, aunque los datos disponibles indican eficacia tanto de las modalidades de tratamiento no farmacológico como farmacológico. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida tanto de la persona con EH como de sus cuidadores.

Dr. Tampi: es director del departamento de psiquiatría y ciencias de la conducta, *Cleveland Clinic, Akron General*, Akron, Ohio, EE.UU.; Jefe de la sección de psiquiatría geriátrica, *Cleveland Clinic*, Cleveland, Ohio; EE. UU.

Ms. Tampi: es directora de trabajo social conductual sanitario. *Cleveland Clinic Akron General*, Akron, Ohio, EE.UU.

Dr. Masterson: es psiquiatra del departamento de psiquiatría y ciencias de la conducta, *Cleveland Clinic, Akron General*, Akron, Ohio, EE. UU.

Referencias

1. Stahl CM, Feigin A. Medical, surgical, and genetic treatment of Huntington disease. *Neurol Clin.* 2020; 38 (2): 367-378.
2. Dayalu P, Albin RL. Huntington disease: pathogenesis and treatment. *Neurol Clin.* 2015; 33 (1): 101-114.
3. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15005.
4. My Goh A, Wibawa P, Loi SM, et al. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry.* 2018; 26 (4): 366-375.
5. Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci.* 2008; 27 (11): 2803-2820.
6. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10(4): 204-216.
7. Teixeira AL, de Souza LC, Rocha NP, et al. Revisiting the neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016; 10 (4): 261-266.
8. Videnovic A. Treatment of Huntington disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2013; 15 (4): 424-438.
9. Loi SM, Walterfang M, Velakoulis D, Looi JC. Huntington's disease: managing neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *Australas Psychiatry.* 2018; 26 (4): 376-380.
10. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, et al; European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working Group. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85 (12): 1411-1418.
11. Kachian ZR, Cohen-Zimmerman S, Bega D, et al. Suicidal ideation and behavior in Huntington's disease: systematic review and recommendations. *J Affect Disord.* 2019; 250: 319-329.
12. Oosterloo M, Craufurd D, Nijsten H, van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis.* 2019; 8 (1): 1-7.
13. Jaini A, Yomtoob J, Yeh C, Bega D. Understanding HD psychosis: an analysis from the ENROLL-HD database. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020; 10: 16; doi: 10.5334/tohm.395.
14. Anderson KE, van Duijn E, Craufurd D, et al. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of Huntington disease: expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *J Huntingtons Dis.* 2018; 7 (3): 355-366.
15. Herzog-Krzywoszanska R, Krzywoszanski L. Sleep disorders in Huntington's disease. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 221. doi: 10.2289/fpsy.2019.00221
16. Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, et al. Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease. *Neuroimage Clin.* 2020; 28: 102415.
17. Li Y, Hai S, Zhou Y, Rong Dong B. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD009444.

NEUROPSIQUIATRÍA

Síntomas neuropsiquiátricos de la esclerosis múltiple

Rajesh R Tampi, MD, MS, DFAPA, DFAAGP, Deena J. Tampi, MSN, MBA-HCA, RN, DFAAGP, y Lori Pittinger, MD

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) más frecuente.¹ Asimismo, es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente en personas de origen europeo.² Se reconoce que la EM constituye la causa no traumática más habitual de discapacidad por enfermedad neurológica en adultos jóvenes y de mediana edad en Europa y América del Norte.

Parece que la prevalencia de EM está creciendo y actualmente se la considera como un problema verdaderamente mundial.³ La EM tiene la prevalencia más alta en América del Norte, Europa occidental y Australasia (> 100 casos por 100.000 habitantes), mientras que tiene su más baja prevalencia en el África sub-sahariana oriental y central, y en Oceanía (< 4 casos por 100.000 habitantes). Se estima que más de dos millones de personas padecen la enfermedad en el mundo, de ellos aproximadamente 400.000 casos están en los Estados Unidos.¹

Hay varios factores de riesgo para desarrollar EM; uno de ellos es el sexo femenino, ya que aproximadamente tres cuartos de las personas con EM son mujeres.¹ Los familiares de primer grado tienen entre un riesgo de 2% a 4% de desarrollar EM, en comparación con el riesgo de aproximadamente el 0,1% de la población general. Las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos son aproximadamente del 30% al 50%. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado el haplotipo HLA DRB1*1501 como la variante genética más importante que aumenta el riesgo de desarrollar EM, ya que confiere un riesgo tres veces mayor de EM. Otros factores de riesgo son provenir de una región con un clima templado, exposición al tabaco, obesidad y un episodio previo de mononucleosis infecciosa.

Existen cuatro categorías de EM en relación con la evolución clínica de la enfermedad.⁴ El tipo remitente-recidivante de EM (EMRR) afecta aproximadamente al 85% de personas que padecen la enfermedad. Los pacientes con EMRR sufren brotes (es decir, recaídas o exacerbaciones que se siguen de periodos de remisión). En la forma secundariamente progresiva de la EM (EMSP), la evolución de la enfermedad continúa empeorando, con o sin periodos de remisión o estabilización de síntomas (mesetas). Aproximadamente el 10% de pacientes de EM tienen la forma primariamente progresiva de la enfermedad (EMPP), en la que los síntomas siguen empeorando desde el comienzo de la enfermedad. En esta forma de la enfermedad pueden observarse mesetas aunque no hay recaídas ni remisiones. Por último, hasta un 5% de



los pacientes presentan la forma de EM progresiva recidivante (EMPR). Los pacientes con EMPR sufren de brotes intermitentes o empeoramiento de los síntomas, aunque sin periodos de remisión desde el comienzo de la enfermedad.

El sello distintivo anatomopatológico de la EM es la presencia de inflamación con desmielinización y proliferación de la glía astrocitaria (gliosis) y neurodegeneración. El daño tisular queda restringido al SNC, sin afectación del sistema nervioso periférico.⁵ Los dos fenómenos anatomopatológicos están presentes en todas las personas afectadas de EM a lo largo del espectro de la enfermedad. A pesar de que la EM puede afectar cualquier parte del SNC, los haces de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tronco del encéfalo, cerebelo, médula espinal son las estructuras que se afectan de modo preferente.²

Las manifestaciones clínicas de la EM dependen de la localización de la lesión desmielinizante en el SNC. En aproximadamente el 85% de los casos, el comienzo de la enfermedad se caracteriza por un brote clínico inicial que consiste en lesiones desmielinizantes del nervio óptico, médula espinal, tronco del encéfalo o cerebelo. Esto da lugar a una neuritis óptica unilateral aguda, una mielitis parcial o un síndrome troncocefálico.^{6,7} El brote inicial puede seguirse de episodios clínicos subsecuentes, conocidos como recaídas. Estos brotes pueden ser de inicio agudo

o subagudo, a lo largo de horas o días, presentándose el déficit más importante dentro de las primeras cuatro semanas, seguido este de una remisión espontánea.

Trastornos depresivos

La evidencia disponible indica que los síntomas neuropsiquiátricos no son raros en las personas con EM.⁸ Los datos actuales indican que aproximadamente el 60% de las personas con EM presentan síntomas neuropsiquiátricos.⁹ Es también de destacar que solo en una minoría de los casos (2,3%), los síntomas neuropsiquiátricos pueden presentarse al comienzo de la enfermedad, mientras que la carga que suponen estos síntomas se acumula durante el curso de esta.¹⁰ Además, estos síntomas pueden manifestarse sin que estén presentes otras manifestaciones físicas de la enfermedad.¹¹

A pesar de un posible solapamiento entre ellos, los síntomas neuropsiquiátricos de EM pueden dividirse en dos principales categorías: aquellos asociados con la cognición y los relacionados con el estado de ánimo, afectividad y conducta.² En un estudio, los síntomas depresivos fueron los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentemente observados en las personas con EM (Tabla).¹²

Un desorden prevalente

El trastorno depresivo mayor (TDM) es el trastorno neuropsiquiátrico que cabe observar con mayor frecuencia en las personas con

EM.⁹ La prevalencia a lo largo de la vida del TDM es de aproximadamente de un 25% a un 50%, es decir de dos a cinco veces más frecuente que en la población general.¹³ Ya que existe una importante superposición de síntomas entre el TDM y la EM (fatiga, menor apetito, baja concentración, déficits de memoria e insomnio), puede a menudo no reconocerse el diagnóstico de TDM en estas personas.⁹ Los síntomas más frecuentemente observados en las personas con EM y TDM son un estado de ánimo bajo de forma persistente, anhedonia, variación del estado de ánimo a lo largo del día, pensamientos pesimistas, ideación suicida y la alteración funcional, que está desproporcionada en relación con la discapacidad física resultante de la EM. Son menos probables de observar síntomas tales como apatía, retraimiento social, sentimientos de no valer nada, de culpa y pérdida de la auto-estima.

La relación entre el TDM y la EM sigue considerándose una cuestión muy compleja.¹⁴ La evidencia disponible indica que tanto los factores biológicos como los psicosociales juegan un papel en el desarrollo del TDM en las personas que sufren EM.² Sigue estando sin aclarar si el TDM se presenta a causa del proceso neuropatológico asociado con la EM, o si es consecuencia del estrés psicosocial asociado con ser diagnosticado de EM.⁹

Entre los factores biológicos que contribuyen al desarrollo de un TDM en personas con EM se cuentan la presencia de lesiones del fascículo arqueado izquierdo, córtex prefrontal, lóbulo temporal anterior y lóbulo parietal.¹³ Junto a esto, la atrofia de los lóbulos frontal, parietal y occipital se asocia con el desarrollo de depresión en las personas con EM. También se han descrito en personas con EM y TDM factores neuroendocrinos tales como disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Estas personas muestran una falta de supresión de cortisol tras la administración de dexametasona en la prueba de supresión; este hallazgo se correlaciona con un mayor número de lesiones cerebrales.¹⁵ La utilización o la brusca suspensión de corticoides, baclofeno, dantroleno y tizanidina en los pacientes con EM aumentan el riesgo de TDM.⁹ Pese a que no hay claramente una asociación entre la administración de interferón y el desarrollo de TDM en las personas con EM, a los pacientes que reciban interferón se les debe hacer un cribado sistemático para identificar el desarrollo de TDM.¹⁵ Es de interés señalar que se ha comprobado que la gravedad de la depresión es mayor en personas con EM que utilizan estrategias de afrontamiento basadas en la huida-avoidancia y respiro emocional, y menos grave en aquellas personas que utilizan estrategias de resolución de problemas planificada y re-estructuración cognitiva.¹⁶

No es rara la ideación suicida en las personas con EM. Un estudio mostró que la prevalencia a lo largo de la vida de intención de suicidio era del 28,6% en personas con EM y que el 6,4% había llevado a cabo un intento de suicidio.¹⁷ En este estudio, la intención de suicidio se asociaba estrechamente con depresión mayor, abuso de alcohol y aislamiento social.

TABLA

Prevalencia de síntomas y trastornos frecuentes en la EM

Síntomas neuropsiquiátricos	
Síntomas depresivos 79%	Euforia 13%
Agitación 40%	Desinhibición 13%
Ansiedad 37%	Alucinaciones 10%
Irritabilidad 35%	Conducta motora aberrante 9%
Apatía 20%	Ideas delirantes 7%
Trastornos de ansiedad en la EM	
Trastorno de ansiedad generalizada 18,6%	Trastorno de pánico 10%
	Trastorno obsesivo-compulsivo 8,6%
Síntomas psicóticos en la EM (porcentajes aproximados)	
Alucinaciones e ideas delirantes 50%	Estado de ánimo embotado 10%
Irritabilidad y agitación 20%	Fuga de ideas 10%
Trastorno del sueño 15%	Depresión 10%
Grandiosidad 15%	Pérdida de auto-cuidado 10%
Desorientación y confusión 10%	Presión del habla 10%

La evidencia disponible indica que el TDM en EM se diagnostica y trata poco, y hasta dos tercios de los pacientes no reciben un tratamiento adecuado de su depresión.⁹ Herramientas tales como el Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*), Cribado Rápido de Beck para la depresión en pacientes con enfermedades médicas (*Beck Fast Screen for Depression in Medically Ill Patients*), y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) se han utilizado con éxito en el cribado de esta población de pacientes. A pesar de que solo se cuenta con un número limitado de estudios controlados, la evidencia disponible recomienda los siguientes fármacos para el tratamiento del TDM en pacientes con EM: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), mirtazapina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN y bupropión).¹⁸ La terapia electroconvulsivante también se ha usado con una buena eficacia y mínimos efectos adversos para el tratamiento del TDM en personas con EM.

Lo bueno es que el tratamiento apropiado puede ser de utilidad para estos pacientes. Fiest y colaboradores realizaron un meta-análisis con 13 ensayos clínicos diferentes, de un total de 21 artículos, sobre el tratamiento de depresión en EM.¹⁹ Estos investigadores encontraron que la gravedad de la depresión mejoró en nueve ensayos clínicos de tratamiento psicológico y en tres de tratamiento farmacológico.

Trastorno bipolar

La prevalencia de trastorno bipolar en las personas con EM es del 0,3%.²⁰ En comparación con sujetos control, las personas con EM presentaron una mayor prevalencia a lo largo de la vida de trastorno bipolar tipo 1 (p = 0,05), tipo 2 (p<0,0001) y ciclotimia (p = 0,0001).²¹

Los síntomas de manía pueden preceder a la aparición de síntomas neurológicos de la EM, o pueden presentarse durante la exacerbación de los síntomas de la EM.¹⁵ Un tercio de personas con EM sufre manía inducida por fármacos, que suele presentarse de forma precoz durante el tratamiento y es dependiente de la dosis.⁹ Los síntomas de manía también se presentan de forma más frecuente en personas con historia familiar de trastorno bipolar. Además, los síntomas de manía pueden verse en personas con mayor volumen de lesiones cerebrales, especialmente en las astas temporales bilateralmente.²²

Se ha visto que el litio es efectivo en el tratamiento de los síntomas de manía en personas con EM. En el caso de síntomas maníacos inducidos por fármacos, el litio, olanzapina y fenitoína son tratamientos efectivos.⁹ Se puede obtener un control sintomático sin tener que reducir la dosis del fármaco causante.

Trastornos de ansiedad

La evidencia disponible indica que la prevalencia de trastornos de ansiedad en las personas con EM es de aproximadamente el 36% (Tabla).²³ Estas son con más frecuencia mujeres, tienen antecedentes de depresión, beben alcohol en exceso, comunican más estresores sociales y han contemplado el cometer suicidio. En la mayoría de estos casos, el diagnóstico de trastorno de ansiedad no se había establecido y, por tanto, las personas no habían recibido tratamiento.

No se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan evaluado la farmacoterapia en los trastornos de ansiedad de personas con EM, aunque la evidencia disponible indica la eficacia de los ISRS, ISRSN, pregabalina, gabapentina y beta-bloqueantes.⁹ El uso de benzodiazepinas debe reservarse para casos de ansiedad aguda y grave, y la prescripción debe ser solo para una duración

corta de tratamiento. Las estrategias de tratamiento no farmacológico que son beneficiosas para los trastornos de ansiedad en la EM incluyen la gestión del estrés y la terapia cognitivo-conductual.

Trastornos psicóticos

Se observan síntomas psicóticos entre aproximadamente el 2% y el 4% de las personas con EM.²⁴ Esta tasa es entre dos y tres veces mayor que la de la población general. También se ha comprobado que en el 90% de los casos los síntomas psicóticos se presentan en los pacientes tras el inicio de los síntomas de la EM.⁹ Una revisión sistemática comprobó que la media de edad de las personas que presentaban síntomas psicóticos fue de 34,4 años, con un predominio de mujeres.²⁵ En la mayor parte de los casos, las personas no tenían historia previa de enfermedad psiquiátrica. Más aún, la mayoría de los casos podían clasificarse como un trastorno psicótico o un trastorno del estado de ánimo con rasgos psicóticos.

En esta revisión, la mayor parte de las personas habían recibido algún tipo de medicación antipsicótica, con resultados positivos variables. Aproximadamente la cuarta parte fueron tratados con corticoides en la fase aguda de los síntomas psicóticos que presentaron, y la mayoría respondió de forma favorable. En el 60% de los pacientes que contaban con datos de imagen, se identificaron predominantemente lesiones frontotemporales, la mayor parte de ellas con resalte tras la administración de contraste. La información proveniente de la descripción de estos casos indica que las alucinaciones e ideas delirantes (sobre todo paranoides) fueron el síntoma más frecuente, seguido de irritabilidad/agitación, trastorno del sueño, grandiosidad y varios otros (Tabla).²⁴

Se piensa que los síntomas psicóticos en pacientes con EM se presentan por tres mecanismos: un proceso fisiopatológico compartido con la propia EM; debido a la desmielinización regional sincrónica con la evolución de la EM, y como efecto secundario o una exacerbación del efecto de la medicación empleada para tratar la EM.

La evidencia disponible indica la eficacia de los fármacos antipsicóticos atípicos a dosis bajas; entre ellos, risperidona, ziprasidona, clozapina, aripiprazol, quetiapina y olanzapina.⁹ Frecuentemente se reserva la prescripción de clozapina para psicosis resistentes al tratamiento, debido al riesgo de agranulocitosis. El uso profiláctico de litio junto con corticoides y dosis bajas de clorpromacina también han mostrado beneficio en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la EM.¹³

Trastornos por uso de sustancias

Las estimaciones señalan que un 19% de personas con EM han hecho un uso inadecuado de sustancias psicoactivas o de alcohol en el último mes.²⁶ El uso de sustancias tiende a ser más frecuente en los más jóvenes, los que continúan trabajando y en las personas con síntomas



menos intensos.²⁷ Un estudio halló que el 43% de las personas con EM han usado cannabis en algún momento de su enfermedad.²⁸ De estos, el 68% había usado cannabis para aliviar algún síntoma de la EM. Un 18% de personas habían utilizado cannabis en el mes anterior, el 12% para el alivio sintomático. Los factores de riesgo independientes para el uso de cannabis relacionado con EM fueron estar casado o tener una pareja estable, fumar tabaco o presentar una discapacidad progresiva. Al comparar las personas que podían caminar sin ayuda con las que estaban confinadas a una silla de ruedas, el uso de cannabis fue más frecuente en estos últimos (*odds ratio* ajustada [OR] = 2,47) o en los

**Los tratamientos
modificadores de la
enfermedad, tales como los
interferones beta y el acetato
de glatirámico, pueden evitar
o reducir la progresión de
la disfunción cognitiva al limitar
la aparición de lesiones
cerebrales nuevas.**

que solo podían caminar con algún dispositivo de ayuda (OR ajustada = 1,56). El dolor y los espasmos fueron los motivos más frecuentes para el uso de cannabis. Es interesante constatar que el 71% de las personas con EM que nunca habían usado cannabis manifestaron que lo utilizarían si el fármaco estuviera disponible bajo prescripción.

Por desgracia, el uso de cannabis se asocia con diversos efectos adversos, entre los que están un empeoramiento de la función cognitiva, de los síntomas depresivos y/o de psicosis.⁹ Es importante hacer un cribado sistemático de uso inapropiado de alcohol y/o sustancias psicoactivas en las personas con EM y, si se encuentra, derivarlos para que reciban el tratamiento adecuado.¹⁵

Trastornos cognitivos

Los datos indican que entre el 40% y el 65% de las personas con EM sufren de disfunción cognitiva.²⁹ Estas personas presentan alteraciones de la atención y del procesado de la información, así como déficits de la memoria de trabajo, semántica y episódica.³⁰ La memoria implícita y procedimental parece, sin embargo, verse menos afectada en las personas con EM. Los pacientes también presentan déficits en la codificación de la memoria, en comparación con la función de recuperación de información. Asimismo, estas personas presentan disfunción ejecutiva, lo que supone déficits en la formación de conceptos, razonamiento abstracto y fluencia verbal. La alteración cognitiva suele presentarse pronto en la evolución de la enfermedad y empeorar conforme avanza esta. Los pacientes con EMRR suelen tener mejor pronóstico en relación con la cognición que los que presentan una EMPP.

Hay una posible asociación entre disfunción cognitiva y fatiga.²⁹ La fatiga a menudo dificulta el rendimiento cognitivo en las personas con EM, y la disfunción cognitiva puede aumentar los niveles de fatiga. La fatiga y la disfunción cognitiva parecen compartir un sustrato fisiopatológico común que implica a las vías subcorticales frontales. Se ha comprobado que la carga lesional total y el volumen regional lesional se correlacionan con la magnitud de la disfunción cognitiva.³⁰ El agrandamiento ventricular que se correlaciona con la atrofia cerebral se asocia igualmente con una alteración del funcionamiento cognitivo, especialmente de la atención, memoria verbal y fluencia verbal.

El medio más preciso para detectar la disfunción cognitiva en las personas con EM es la evaluación neuropsicológica. Desgraciadamente, esta evaluación lleva tiempo, es cara y no está ampliamente disponible. En estas circunstancias, pueden utilizarse instrumentos breves de cribado, tales como la Evaluación Mínima de la Función Cognitiva (*Minimal Assessment of Cognitive Function*) en EM para detectar y monitorizar la progresión del deterioro cognitivo.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad, tales como los interferones beta y el acetato de glatirámico, pueden evitar o reducir la progresión de la disfunción cognitiva al limitar la aparición de lesiones cerebrales nuevas.³¹ Sin embargo, los ensayos clínicos realizados han proporcionado resultados no consistentes y solo se han documentado efectos neuropsicológicos del tratamiento en un ensayo clínico.

Estudios piloto han evaluado tratamientos sintomáticos para la fatiga, la cual puede compartir el mismo sustrato fisiopatológico que la disfunción cognitiva. Ensayos clínicos de pequeño tamaño con amantadina, pemolina, 4-aminopiridina y 3-4 aminopiridina han proporcionado generalmente resultados negativos.³¹ Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAChE) que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como donepezilo, rivastagmina o galantamina, se han evaluado de modo exploratorio en personas con EM, habiéndose obtenido resultados

prometedores en la mayor parte de los ensayos clínicos piloto.³² Por otra parte, las intervenciones no farmacológicas basadas en rehabilitación cognitiva han proporcionado resultados limitados.³³

Incontinencia afectiva pseudobulbar

Se observa incontinencia afectiva pseudobulbar (IAP) en aproximadamente el 10% de personas con EM.⁹ Dichas personas parecen presentar un mayor grado de discapacidad física y tienen una mayor probabilidad de encontrarse en un estadio progresivo de EM.¹⁵

La IAP, también conocida como risa y llanto patológicos, incontinencia emocional, emocionalidad patológica o trastorno de expresión emocional involuntaria, se considera un síndrome de desconexión que se produce por la pérdida de la inhibición cortical o troncoencefálica sobre un presunto núcleo de la risa y el llanto.⁹ Junto a esto, se han destacado las lesiones del tronco del encéfalo y de los lóbulos frontal inferior y parietal, así como de los sistemas de transmisión monoaminérgicos, en las personas con esta afección. La IAP puede distinguirse de un trastorno del estado de ánimo por la discrepancia entre el afecto y el estado de ánimo subyacente, lo que da lugar a una incongruencia de expresión emocional. Además, estos síntomas no se asocian con trastornos del estado de ánimo y suelen no cumplir con los criterios de duración establecidos para estos.

La Escala de Labilidad del Centro para el Estudio Neurológico (*Center for Neurologic Study-Lability Scale*), auto-administrada, suele utilizarse para el cribado de IAP.³⁴ La agencia reguladora de medicamentos estadounidense (*US Food and Drug Administration, FDA*) ha autorizado una combinación de dextrometorfano y quinidina para el tratamiento de la IAP. Los síntomas de IAP también responden con rapidez a dosis terapéuticas bajas de ISRS. Se ha comprobado igualmente la eficacia de ISRSN, mirtazapina, ATC, levodopa, amantadina y lamotrigina en el tratamiento de la IAP.⁹

Observaciones finales

Los síntomas neuropsiquiátricos no son infrecuentes en las personas con EM. Aunque estos síntomas pueden presentarse antes del inicio de los síntomas de la EM, por lo general ocurren durante la evolución de la enfermedad. No está aclarado todavía si la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indica el nivel de afectación de la enfermedad de base. No obstante, la presencia de estos síntomas empeora el curso de la EM. El tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos comprende el uso optimizado de medicación psicotrópica estándar, junto con fármacos modificadores de la enfermedad que se utilizan para el tratamiento de la EM. Asimismo, el uso de intervenciones psicoterapéuticas mejora los resultados en estos pacientes. Lo ideal es que los síntomas neuropsiquiátricos se traten de forma conjunta por el psiquiatra y el neurólogo, con la colaboración activa entre los profesionales y buscando la optimización de los servicios disponibles para la atención de estas personas.

Dr. Tampi: es director del departamento de psiquiatría y ciencias de la conducta, *Cleveland Clinic, Akron General*, Akron, Ohio, EE.UU.; Jefe de la sección de psiquiatría geriátrica, *Cleveland Clinic*, Cleveland, Ohio; EE.UU., y profesor de medicina del *Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University*, Cleveland, Ohio, EE.UU.

Ms. Tampi: es cofundadora y administradora principal del *Behavioral Health Advisory Group*, Princeton, New Jersey, EE.UU.

Dr. Pittinger: es director de prácticas en psiquiatría, *Cleveland Clinic Akron General*, Akron, Ohio, EE.UU.; director de experiencia clínica, *Psychiatry Clerkship, Northeast Ohio Medical University*, Rootstown, Ohio, EE.UU.; profesor asociado de psiquiatría, *Northeast Ohio Medical University*, Rootstown, Ohio, EE.UU.

Referencias

- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378 (2): 169-180.
- Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behavior. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22 (1): 14-21.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (3): 269-285.
- Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T*. 2012; 37 (3): 175-184
- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020; 133 (12): 1380-1390.e2.
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43. Published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4 (1): 49.
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017; 389 (10076): 1336-1346.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009; 15 (3):3 85-392.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88 (8): 697-708.
- Lo Fermo S, Barone R, Patti F, et al. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Mult Scler*. 2010; 16 (6): 742-748.
- Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, Hayman LA. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (2): 226-231.
- Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999; 11 (1): 51-57.
- Silveira C, Guedes R, Maia D, et al. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investig*. 2019; 16 (12): 877-888.
- Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007; 254 (suppl 2): I173-I1736.
- Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30 (4): 803-817.
- Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Van der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997; 3 (4): 254-258.
- Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2002; 59 (5): 674-678.
- Carta MG, Paribello P, Anastasia A, et al. Pharmacological management of depression in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19 (14): 1533-1540.
- Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 5: 12-26.
- Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler*. 2004; 10 (5): 575-581.
- Carta MG, Moro MF, Lorefice L, et al. The risk of bipolar disorders in multiple sclerosis. *J Affect Disord*. 2014; 155: 255-260.
- Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Adv Psychiatr Treat*. 2006; 12 (3): 214-220.
- Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2007; 13 (1): 67-72.
- Kosmidis MH, Giannakou M, Messinis L, Papatheanasopoulos P. Psychotic features associated with multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2010; 22 (1): 55-66.
- Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Rodriguez-Gutierrez R, et al. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: a systematic review of cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: 9-14.
- Choy W, Gerstein DR, Ghadialy R, et al. National household survey on drug abuse: main findings, 1992. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. April 1995. Accessed December 8, 2020. <https://www.ncjrs.gov/pdffiles1/Digitization/153970NCJRS.pdf>
- Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, et al. Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10 (1): 35-40.
- Chong MS, Wolff K, Wise K, et al. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12 (5): 646-651.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8 (10): 1585-1596.
- Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20 (3): 278-285.
- Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci*. 2006; 245 (1-2): 183-186.
- Patti F. Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21 (11): 1679-1699.
- O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89 (4): 761-769.
- Miller A. Pseudobulbar affect in multiple sclerosis: toward the development of innovative therapeutic strategies. *J Neurol Sci*. 2006; 245 (1-2): 153-159.

PSICOCARDIOLOGÍA

Positividad y salud cardíaca: cuestiones para los psiquiatras

M. Celano, MD, y Jeff C. Huffman, MD

Al considerar la relación que existe entre la salud mental y la salud cardiovascular, la mayor parte de los diálogos se centran en las emociones negativas y trastornos relacionados con estas, tales como la depresión. No es esto sorprendente porque la depresión es frecuente y se asocia con el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular.¹ Esta relación es tan poderosa que la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) la considera como un factor de riesgo de mal resultado tras un infarto de miocardio,² y dicha relación constituye la base de los programas de tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca.

Si bien es importante identificar y tratar la depresión en pacientes con enfermedad cardíaca, el centrarse únicamente en constructos psicológicos negativos tiene desventajas. Puesto que el trastorno depresivo mayor afecta aproximadamente solo al 15% de los pacientes con enfermedad cardíaca,¹ los tratamientos dirigidos a la depresión son aplicables únicamente a esa proporción de pacientes afectados de dicha enfermedad psiquiátrica. Lo cual suscita la cuestión de si hay alguna forma en la que los psiquiatras pudieran ayudar a la totalidad de los pacientes cardíacos a sentirse mejor, tanto emocional como físicamente, y no solo a aquellos con depresión o ansiedad.

En la investigación sobre el bienestar (*well-being*) y otros constructos relacionados con esta, puede estar la respuesta. En los últimos diez o quince años, los investigadores han comenzado a identificar relaciones entre los constructos de bienestar (p. ej., optimismo, estado de ánimo positivo) y la salud cardiovascular. En las personas sin enfermedad cardíaca, dichos constructos se asocian con un menor riesgo de desarrollarla y con una mortalidad cardiovascular, y por cualquier causa, reducidas.^{3,4} En las personas con enfermedad cardiovascular presente, los constructos de bienestar reducen el riesgo individual para presentar eventos cardíacos mayores y de mortalidad.³ Resulta importante señalar que tales relaciones son independientes de comorbilidades médicas, factores sociodemográficos y, frecuentemente, de la presencia de depresión.³

Bienestar y salud cardíaca

Tanto mecanismos biológicos como conductuales pueden explicar la relación entre bienestar y salud cardiovascular. Los constructos psicológicos positivos se relacionan con procesos fisiológicos que han sido implicados en



la enfermedad cardíaca. Esto comprende un mejor funcionamiento del sistema nervioso autónomo (es decir, una reducción de la activación simpática y un aumento de la activación parasimpática), menores niveles de inflamación, mejora de la función endotelial y

una dieta saludable (p. ej., mayor consumo de frutas y verduras), adherencia a la medicación, participación en programas de tratamiento que promueven la recuperación cardíaca (p. ej., rehabilitación cardíaca) y de abandono del tabaquismo.³

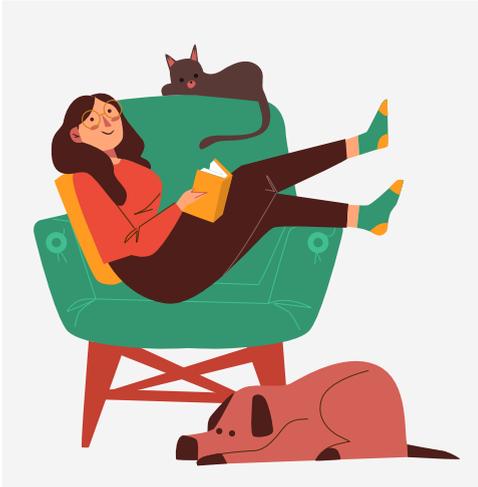
Uno solo tiene que contemplar la magnitud y gravedad de la afectación cardiovascular y la salud mental ocasionada por la enfermedad por coronavirus 2019 para apreciar la relevancia de la psicocardiología.

niveles más bajos de cortisol en algunos, no en todos, de los estudios realizados.³ Se cuenta incluso con pruebas adicionales de la relación existente entre los constructos de bienestar y las conductas saludables para el sistema cardiovascular. Los constructos positivos se asocian, de modo prospectivo e independiente, con una mayor actividad física,

¿Se puede promover el bienestar?

Una investigación reciente indica que se puede potenciar el bienestar mediante intervenciones centradas en la reducción del estrés, mejora del estado de calma y la relajación y la promoción de constructos psicológicos positivos. La meditación, el entrenamiento para la contemplación (*mindfulness training*), el yoga, el *tai chi* y otras terapias integrales pueden inducir estados de relajación y de calma, y son susceptibles de incorporarse a la vida cotidiana de la persona. Tales tipos de intervención parecen efectivos en reducir el estrés, la depresión y la ansiedad en pacientes con enfermedades vasculares (incluida la enfermedad cardiovascular) o la insuficiencia cardíaca.^{5,6} Algunos estudios han encontrado que estas intervenciones también mejoran la capacidad de ejercicio⁷ y los consiguientes mejores resultados cardiovasculares, tales como las hospitalizaciones.⁶

Se están popularizando las intervenciones de psicología positiva que subrayan la realización sistemática de actividades para promover



constructos psicológicos positivos.⁸ Estas actividades son fáciles de realizar y pueden ser cosas tales como escribir una carta de agradecimiento, utilizar una fortaleza personal de un nuevo modo, o imaginándose cómo podría ser un posible futuro mejor para sí mismo. Tales intervenciones se han estudiado en miles de personas y mejoran el bienestar y reducen la depresión de forma consistente.⁹ Algunas intervenciones también han demostrado mejorar las conductas saludables para el corazón, tales como realizar actividad física y la adherencia a la medicación,^{10,11} cuando se administran por sí solas o en combinación con intervenciones de modificación de conducta (p. ej., entrevistas motivacionales). Se han obtenido resultados positivos de forma preliminar en estudios piloto en síndrome coronario agudo,¹² insuficiencia cardíaca,¹³ diabetes tipo 2,¹⁴ y otros problemas del corazón relacionados.

A pesar de la necesidad de contar con ensayos clínicos aleatorizados sobre las intervenciones de psicología integral y positiva, la promoción del bienestar en personas con enfermedad cardíaca (y, de hecho, en cualquiera) tiene intuitivamente sentido. Muchos de los constructos positivos, como la contemplación (*mindfulness*), relajación, optimismo, gratitud, amabilidad o tener un propósito en la vida, que estas intervenciones pretenden fomentar, son cosas que cualquiera se beneficia de experimentarlas más frecuentemente. Estas intervenciones proporcionan un sistema, o marco de cambio de mentalidad: de fijarse en las cosas negativas de nuestra vida, pasar a saborear y resaltar las experiencias positivas que tenemos, preparándonos para un número mayor de ellas.

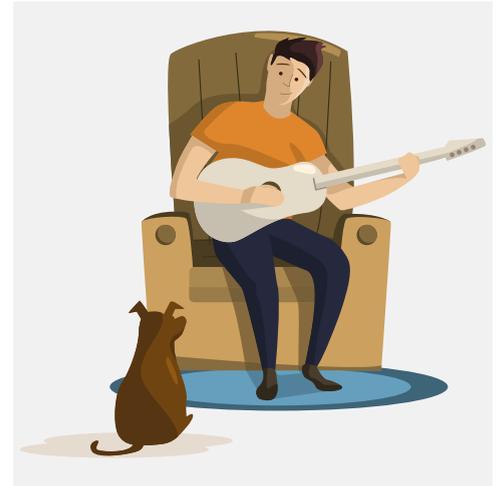
Fomentar el bienestar

Los psiquiatras están en buena posición para ayudar a todos los pacientes a promover su bienestar. Por ejemplo, cuando se le solicite una consulta para un paciente con ansiedad importante tras un evento cardíaco, el psiquiatra puede enseñar al paciente a practicar *mindfulness* (p. ej., entrenamiento de respuesta de relajación, técnicas de visualización guiada). Un paciente con insuficiencia cardíaca que se encuentra desmoralizado debido a la intensidad de sus síntomas puede animarse al centrarse en estas tareas, que aún puede llevar a cabo, y que ofrecen un propósito para cambiar su foco de atención de forma positiva. Finalmente, las personas que se hallan en recuperación de

eventos cardíacos y que se esfuerzan en mejorar sus conductas saludables, pueden beneficiarse de centrar su atención en los resultados positivos futuros y en poder usar sus fortalezas para alcanzar los objetivos de conducta saludable. El objetivo es ayudar a los pacientes a reducir el estrés, que usen sus fortalezas para enfrentarse a las dificultades y que sean capaces de reconocer las cosas positivas que suceden a su alrededor.

Prevención del desgaste profesional (burnout)

El bienestar es importante no solo para los pacientes sino también para los médicos, quienes frecuentemente trabajan en condiciones de estrés y sufren altos niveles de *burnout*. Por fortuna, existen muchas maneras sencillas para promover el bienestar (Tabla 1). Entre ellas, dedicar tiempo para practicar una actividad agradable o importante, proponerse el hablar con un miembro de la familia o amigo sobre algo positivo, reflexionar sobre algún aspecto del día del que se esté agradecido antes de acostarse, o usar la fortaleza de perseverar para trabajar hacia un objetivo vital. También puede ser el incorporar la meditación o la oración en las actividades habituales, o reservar un rato para practicar actividades



de conducta saludable, tales como el ejercicio. Aunque muchas de estas cosas parecen sencillas, pueden ser fácilmente relegadas, mientras que su práctica regular puede facilitar el desarrollo de hábitos que le proporcionen beneficios de salud mental y física.

Se pueden encontrar muchos recursos online, gratis o muy baratos, relacionados con psicología, *mindfulness*, meditación, yoga, etc. La Tabla 2 contiene una selección de páginas web, podcasts y aplicaciones para móvil de ayuda para iniciar este recorrido positivo. A pesar de que el número de los

TABLA 1

Actividades para promover el bienestar

Constructo objetivo	Actividades
Gratitud	<ul style="list-style-type: none"> Fomentar la consciencia de los acontecimientos positivos, escribiendo sobre ellos en un diario. Capitalizar los eventos positivos hablando sobre ellos con miembros de la familia o amigos. Expresar gratitud a otros, enviándoles una nota dándoles las gracias.
Fortalezas/recursos	<ul style="list-style-type: none"> Cuando se enfrente con una dificultad, piense cómo superó problemas similares en otras ocasiones. Sea perseverante para conseguir los objetivos de su vida. Busque a un amigo con el que no haya hablado hace tiempo para ponerse al día con él.
Disfrute	<ul style="list-style-type: none"> Reserve 15 minutos al día para leer un libro o realizar cualquier otra actividad que le guste hacer. Encuentre alguna actividad online (p. ej. concurso de trivialidades, ver una película) que pueda hacer junto con un amigo.
Propósito	<ul style="list-style-type: none"> Lleve a cabo alguna actividad creativa (p. ej. marquetaría, fotografía) que le proporcione un sentido de propósito. Piense en aquello que es lo más importante de su vida. Considere a continuación cómo emplear más tiempo concentrándose en aquellas cosas que le son importantes. Tenga gestos de generosidad con alguna persona de su entorno.
Calma	<ul style="list-style-type: none"> Realice ejercicios de respiración para lograr un estado de calma. Genere una respuesta de relajación mediante un CD o grabación de audio.

TABLA 2

Recursos para promover el bienestar, reducir el estrés y desarrollar resiliencia

Tipo	Recurso	Descripción
Páginas web	www.mindful.org	• Ofrece recursos gratis; entre ellos una perspectiva sobre la meditación, meditaciones guiadas e información educativa.
	www.thewellnesssociety.org	• Proporciona una sinopsis de recursos de mindfulness y meditación, con enlaces a libros, podcasts y cursos.
	www.ppc.sas.upenn.edu	• Centro de Psicología Positiva de la universidad de Pennsylvania; cuenta con enlaces a libros, páginas web, así como recursos relacionados con la psicología.
	www.hsph.harvard.edu/health-happiness	• Centro Lee Kum Sheung para la Salud y la Felicidad de la Escuela de Salud Pública de Harvard. Contiene información sobre educación, investigación y formación para profesionales, así como enlaces a otros recursos.
	www.heart.org	• American Heart Association (haga clic en "Healthy Living"). • Pone en común información importante sobre dieta, actividad física y modificación del estilo de vida, que incluye técnicas de reducción de estrés.
Aplicaciones para móvil	Insight Timer (www.insighttimer.com)	• App para móvil que ofrece gratuitamente meditaciones guiadas, vídeos de yoga y recursos para mejorar el sueño.
	Headspace, Breethe	Apps para móvil que proporcionan meditaciones, técnicas de reducción de estrés y otros recursos; es necesaria la suscripción mediante pago.
	The Happiness Lab (www.happinesslab.fm)	Podcast que contiene datos sobre información reciente acerca de psicología positiva, bienestar y áreas afines.
Podcasts	Mindful in Minutes (www.mindfulinminutespod.com/listen)	Podcast que proporciona una serie de meditaciones guiadas.

recursos disponibles puede parecer abrumador, puede ser de ayuda el probar solo algunos de los recursos para ver cuáles son los que mejor funcionan.

Consideraciones finales

Cada vez más, el bienestar y sus constructos relacionados se identifican como componentes importantes de la salud cardiovascular. Es posible fomentar los constructos psicológicos positivos mediante ejercicios sencillos de realizar. Los psiquiatras se encuentran en una posición privilegiada para ayudar a los pacientes, con y sin enfermedad cardíaca, para sentirse más positivos y con más esperanza. Este hecho, por su parte, puede producir importantes efectos, no solo en salud mental, sino en las conductas saludables y, a la larga, también en los resultados de salud física.

Dr. Celano: es director asociado del programa de investigación de psiquiatría cardíaca (Cardiac Psychiatry Research Program), y profesor asistente de psiquiatría del Massachusetts General Hospital en la Harvard Medical School.

Dr. Huffman: es profesor de psiquiatría en la Harvard Medical School, y director del programa de investigación de psiquiatría cardíaca (Cardiac Psychiatry Research Program) en la división de psiquiatría y medicina del Massachusetts General Hospital (MGH). También tiene el cargo de jefe asociado del departamento de psiquiatría del MGH y

director de investigación psiquiátrica en régimen de hospitalización del MGH.

Referencias

- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1365-1372.
- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129: 1350-1369.
- Dubois CM, Beach SR, Kashdan TB, et al. Positive psychological attributes and cardiac outcomes: associations, mechanisms, and interventions. *Psychosomatics.* 2012; 53: 303-318.
- Chida Y, Steptoe A. Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. *Psychosom Med.* 2008; 70: 741-756.
- Abbott RA, Whear R, Rodgers LR, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reductions and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychosom Res.* 2014; 76: 341-351.
- Aggarwal M, Bozkurt B, Panjraht G, et al. Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2391-2405.
- Desveaux L, Lee A, Goldstein R, Brooks D. Yoga in the management of chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Medical Care.* 2015; 53: 653-661.

- Seligman ME, Steen TA, Park N, Peterson C. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *American Psychologist.* 2005; 60: 410-421.
- Bolier L, Haverman M, Westerhof GJ, et al. Positive psychology interventions: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Public Health.* 2013; 13: 119.
- Peterson JC, Charlson ME, Hoffman Z, et al. A randomized controlled trial of positive-affect induction to promote physical activity after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 329-336.
- Ogedegbe GO, Boutin-Foster C, Wells MT, et al. A randomized controlled trial of positive-affect intervention and medication adherence in hypertensive African Americans. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 322-326.
- Huffman JC, Feig EH, Millstein RA, et al. Usefulness of a Positive Psychology-Motivational Interviewing Intervention to Promote Positive Affect and Physical Activity After an Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2019; 123: 1906-1914.
- Celano CM, Freedman ME, Harnedy LE, et al. Feasibility and preliminary efficacy of a positive psychology-based intervention to promote health behaviors in heart failure: the REACH for Health study. *J Psychosom Res.* 2020; 139: 110285.
- Huffman JC, Golden J, Massey CN, et al. A positive psychology-motivational interviewing intervention to promote positive affect and physical activity in type 2 diabetes: the BEHOLD-8 controlled clinical trial. *Psychosom Med.* 2020; 82: 641-649.

Trastorno por estrés post-COVID-19: otra consecuencia emergente de la pandemia global



Phebe Tucker, MD, y Chris Czapla, MD.

A lo largo de los últimos 12.000 años de la historia de la humanidad, se estima que las pandemias han acabado con la vida de entre 300 y 500 millones de personas. En la Edad Media, la peste bubónica se calcula que diezmó al 60% de la población europea.

A pesar de los avances de la medicina en la era moderna, la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha provocado más de un millón de muertes comunicadas en menos de un año. Aparte de la mortalidad, la pandemia ha desencadenado problemas importantes de índole emocional, física y económica en todo el mundo. Aun así, en medio de esta crisis, los países han tenido una oportunidad de compartir sus experiencias y aprender de las de los otros.

La literatura que va apareciendo evalúa el impacto de diversos estresores relacionados con la COVID-19, así como los efectos de otro tipo de exposiciones menos graves a estrés. La COVID-19 ya ha provocado diversos trastornos mentales, entre los que se cuenta ansiedad, depresión, trastorno de estrés post-traumático y otros trastornos relacionados con trauma y estrés. Como consecuencia de la pandemia, algunos de estos pacientes cumplen con los criterios definitorios de trastorno de estrés post-traumático (TEPT), de acuerdo con el DSM-5. Entre ellos, personas que han padecido una COVID-19 grave y que han estado a riesgo de morir, o aquellos familiares o

trabajadores sanitarios que han presenciado el sufrimiento y la muerte de otras personas; también, otros individuos que han tenido conocimiento de la muerte o riesgo alto de muerte de algún familiar o amigo por el virus, así como personas que han sufrido una exposición muy alta a detalles que provocan

Algunos estudios han examinado los síntomas de estrés posttraumático, así como la presencia de ansiedad, depresión y otros síntomas, y el uso de sustancias en la población general durante la pandemia.

aversión (p. ej. periodistas, personal de emergencia, forenses y personal de hospital).

Además, diversos estudios han explorado el papel de otros estresores que provocan una carga emocional añadida, tales como el aislamiento social, el desempleo y la pérdida de ingresos económicos, así como el trabajar desde casa a la vez que se cuida de los hijos o de algún otro miembro de la familia. Entre

los trabajadores sanitarios, se han añadido además otras cargas emocionales tales como la falta de equipo de protección individual (EPI), miedo a la exposición frente al virus, *burnout*, el experimentar la muerte de pacientes a pesar de esfuerzos heroicos para salvarlos, y el tener que tomar decisiones difíciles sobre a qué pacientes proporcionarles recursos limitados. Algunos estudios han examinado los síntomas de estrés posttraumático (SEPT), así como la presencia de ansiedad, depresión y otros síntomas, y el uso de sustancias en la población general durante la pandemia.

Está claro que hace falta más tiempo para realizar y publicar investigaciones sistemáticas sobre las secuelas en la salud mental, tales como establecer un diagnóstico formal de estas. Los estudios realizados han empleado por lo general plataformas de internet para su realización, lo cual puede afectar a su generalización. Los métodos y escalas de evaluación validadas utilizadas han sido diversos.

Por otro lado, no es nunca demasiado temprano para que los clínicos lean las publicaciones que van apareciendo y basen sus tratamientos en la investigación más reciente. Se analizan a continuación estudios internacionales representativos de diversos grupos afectados por la COVID-19, así como los factores de protección y las intervenciones recomendadas para ayudar a las personas que lo precisan (Tabla 1).

TABLA 1 Trastornos de ansiedad y estrés. Estresores y factores de protección asociados con la pandemia

FACTORES DE PROTECCIÓN	ESTRESORES
<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo social. • Estabilidad financiera/empleo. • Acceso a asistencia sanitaria. • Seguridad en el puesto de trabajo. • Programas de bienestar (Wellness). • Equipo de protección individual adecuado. • Promoción de la diversidad. • Pruebas de COVID-19 en el momento adecuado. 	<p>ESTRESORES TRAUMÁTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad grave. • Hospitalización. • Presenciar la muerte de una persona. • Muerte de un ser querido. • Exposición muy alta a información detallada sobre la COVID-19. <p>ESTRESORES GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposición/cuarentena por la COVID-19. • Aislamiento social. • Pérdida de empleo/ingresos. • Trabajar desde casa con los hijos. • Ser cuidador de otra persona. • Tomar decisiones médicas difíciles. • Equipo de protección individual inadecuado. <p>COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019.</p>



Individuos con alta exposición

Gran parte de la investigación actual proviene de China, primer país que hizo frente a la pandemia. Un estudio realizado en enfermeras expuestas a la COVID-19 encontró una incidencia del 16,8% de TEPT, siendo los síntomas de evitación aquellos que presentaron puntuaciones más altas.¹ La satisfacción laboral, así como un afrontamiento positivo, se asociaron con una menor puntuación de síntomas de TEPT. Los autores recomiendan proporcionar asesoramiento psicológico (*counseling*) para apoyar a las enfermeras que presentan dificultades para adaptarse a su trabajo.

Una encuesta transversal por internet realizada en febrero de 2020 a más de 7.000 personas chinas encontró que los trabajadores sanitarios presentaban las tasas más altas de alteraciones del sueño, y que los menores de 35 años presentaban más síntomas de alteraciones del estado de ánimo y ansiedad.² En conjunto, el 35,1% de quienes respondieron a la encuesta manifestó síntomas de ansiedad, un 20,0% síntomas depresivos, y un 18,2% una calidad deficiente del sueño.

Otros estudios internacionales han examinado las respuestas al estrés de los trabajadores sanitarios que tratan a pacientes con la COVID-19. Un estudio de 900 profesionales sanitarios que trataron a pacientes hospitalizados por la COVID-19 en Singapur y la India presentó niveles relativamente bajos de síntomas de ansiedad (15,7%), depresión (10,6%) y estrés (5,2%).³ No obstante, de los trabajadores sanitarios que comunicaron estos problemas, más de la mitad de ellos tenía síntomas en un rango moderado a extremadamente intenso. Además, el 67% de los participantes comunicaron síntomas físicos, especialmente cefalea, letargia, ansiedad e insomnio, lo que parece reflejar una expresión somática del sufrimiento. En el Reino Unido, se evaluó al personal sanitario sobre los efectos en su salud mental por no contar con un suficiente equipamiento de protección durante la

respuesta médica por la COVID-19. Las personas con un equipamiento insuficiente tenían una mayor probabilidad (*odds ratio*) de presentar trastornos comunes de salud mental (2,49), TEPT (2,99), peor salud general (2,09) y problemas emocionales (1,69).⁴

Solamente se ha publicado un pequeño número de estudios sobre problemas de salud mental en pacientes hospitalizados por la COVID-19, aunque se espera que aparezcan más. En un estudio realizado en pacientes hospitalizados estables se encontró una alta prevalencia de SEPT (96,2%).⁵ En España, un estudio de revisión de historias clínicas de 841 pacientes

En un estudio realizado en China, en jóvenes en cuarentena domiciliaria durante el primer mes del brote de la COVID-19, se observó que el 12,8% de ellos presentaban niveles de SEPT compatibles con TEPT.

hospitalizados con COVID-19 comprobó que más de la mitad presentaba algún síntoma neurológico. Entre estos, se identificaron síntomas neurológicos no específicos, tales como alteraciones de la conciencia (19,6%), principalmente en pacientes ancianos y en aquellos con COVID-19 grave, miopatía (3,1%); disautonomía (2,5%) y otros síntomas menos frecuentes.⁶ Se comunicaron síntomas neuropsiquiátricos en el 19,9% de estos pacientes; entre ellos, insomnio, ansiedad, depresión y psicosis, sin que estuviesen relacionados con la gravedad de la enfermedad.⁶

Algunos estudios han extraído inferencias sobre la base de otras infecciones graves por virus respiratorios. Un meta-análisis de los desenlaces clínicos a largo plazo de personas adultas supervivientes del síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) que precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mostró una prevalencia de TEPT del 39%, de depresión del 33% y de ansiedad del 30%, a partir de los seis meses del alta, así como una reducción de la función pulmonar y de la capacidad de ejercicio.⁷ Expertos italianos concluyen igualmente que cabe anticipar desenlaces similares en los supervivientes de la COVID-19.⁸

Los pacientes que sobreviven tras su ingreso en la UCI por la COVID-19 pueden presentar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con una tasa de supervivencia estimada de alrededor del 25%. Los supervivientes de SDRA pueden experimentar fatiga persistente y baja tolerancia al ejercicio, dolor y debilidad, secuelas neurológicas y los efectos psicológicos de una estancia prolongada en la UCI, tal como se apreció en los pacientes con MERS y SARS. Entre los estresores se cuentan la inmovilidad, la separación de los familiares y amigos, sedación, ansiedad por sus problemas de salud y su supervivencia, y una subsiguiente pérdida del empleo. Los autores resaltan la necesidad de identificar la presencia de TEPT (que cabe anticipar en hasta el 30% de pacientes que sobreviven al SDRA) y de otros problemas de salud mental, así como de proporcionar un tratamiento multidisciplinar apropiado y a tiempo que debe continuar tras el alta.⁸ Una revisión de estudios de la literatura en pacientes que sobreviven al SDRA y asocian trastornos de pánico, sugiere que es altamente probable que se produzca un agravamiento de los ataques de pánico en los supervivientes a la COVID-19, en vista de los importantes síntomas respiratorios

que estos presentan, ya que las manifestaciones de pánico parecen desencadenarse por el miedo asociado a los trastornos de la respiración.⁹ Los autores instan a realizar una monitorización de manifestaciones de pánico, así como de trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT y ansiedad generalizada.

Exposición a estrés no traumático

Algunos profesionales que promueven la atención en salud mental creen que la población general pudiera estar sufriendo de diversos niveles de traumatización indirecta, aunque de forma estricta no cumplirían con el criterio A de TEPT por exposición a trauma. En este sentido, en agosto de 2020 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*) de EE.UU. publicaron los resultados de un estudio amplio, de más de 5.000 personas, realizado por internet en este país (Gráfico)¹⁰, sobre salud conductual relacionada con la pandemia. Se comunicaron síntomas de trastorno relacionado con trauma y estresores por el 26,3%, síntomas de ansiedad o depresión por el 30,9%, uso de sustancias para afrontar la situación por el 13,3% y el 10,7% manifestó haber contemplado seriamente en los días previos el cometer suicidio. La ideación suicida fue significativamente más alta entre los participantes del estudio más jóvenes, entre los 18 y 24 años (25,5%), grupos de minorías (hispanos, 18,6%; negros, 15,1%), cuidadores de personas adultas sin retribución (30,7%) y trabajadores esenciales (21,7%). Los autores recalcan la necesidad de identificar a los individuos en riesgo, así como desarrollar una normativa dirigida a resolver las desigualdades sanitarias y aumentar los recursos para detectar los problemas de salud y ofrecer nuevas opciones de tratamiento, tales como la teleasistencia.¹⁰

Un estudio realizado en China en jóvenes sometidos a cuarentena domiciliar durante el primer mes del brote de la COVID-19, mostró que el 12,8% presentaba niveles de SEPT compatibles con TEPT, encontrándose una asociación de dichos síntomas con estilos de afrontamiento negativo.¹¹ Cabría esperar que los niveles de los síntomas aumentaran conforme se prolongase la cuarentena. Esto es importante ya que el diagnóstico formal del TEPT requiere una persistencia de los síntomas durante más de un mes.

En otra encuesta online realizada de forma precoz durante el brote de Wuhan, los investigadores analizaron los síntomas de ansiedad y depresión (en lugar de los específicos de SEPT) en relación con la exposición a noticias de la COVID-19 en medios sociales. El estudio, en aproximadamente 5.000 personas adultas de China, encontró que la alta exposición a los medios sociales se asociaba con una mayor probabilidad de ansiedad y de la combinación de ansiedad y depresión, en comparación con una baja exposición a estos medios.¹² Una encuesta longitudinal de la población general de China durante el brote



inicial y al cabo de cuatro semanas, halló que la media de las puntuaciones del impacto del estresor (*Impact of Events Scores*) se encontraba por encima del límite de las puntuaciones para síntomas de SEPT en los dos momentos del estudio, con niveles de moderados a intensos de estrés, ansiedad y depresión.¹³

Los resultados de un estudio italiano transversal, por internet, mostraron un porcentaje relativamente alto (29,5%) de SEPT relacionado con la pandemia, lo que indicaría que la propia pandemia podría ser considerada como un evento traumático.¹⁴ De igual modo, una encuesta online realizada en España en casi 3.500 personas encontró síntomas de TEPT (15,8%), depresión (18,7%) y ansiedad (21,6%), siendo la soledad el predictor más poderoso de presencia de síntomas.¹⁵ Otros factores asociados con estos problemas fueron el sexo femenino, problemas de salud mental o neurológicos previos, presentar síntomas físicos similares a los de la COVID-19 o tener un pariente cercano infectado.

Las personas que viven en residencias de ancianos han sido particularmente vulnerables para presentar un mal resultado de salud; en las fases iniciales de la pandemia por la COVID-19 muchas instituciones adoptaron normas de confinamiento estricto. Sin embargo, el aislamiento social es especialmente perjudicial para los ancianos, que se encontrarían en mayor riesgo de depresión, ansiedad, empeoramiento de demencia e, incluso, muerte.¹⁶ Por todo ello, los centros para los servicios de Medicare y Medicaid (*Centres for Medicare*

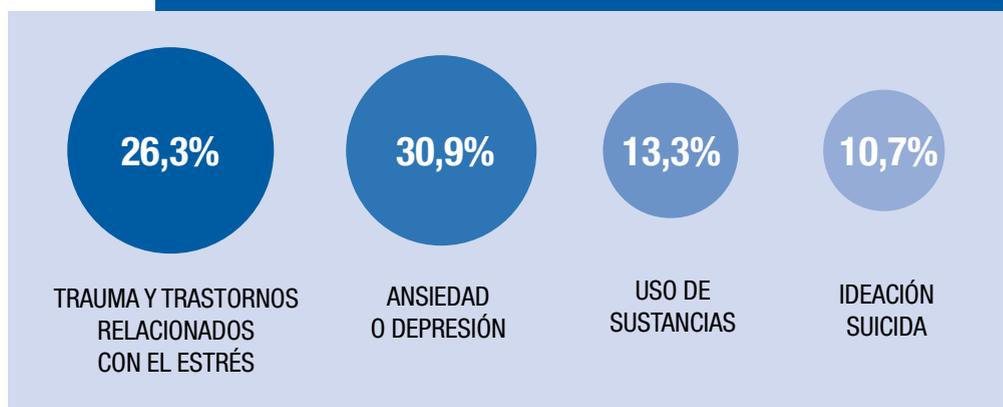
and Medicaid Services, CMS) de EE.UU, recomendaron la realización de actividades conjuntas seguras para las residencias de ancianos bajo confinamiento.

En Canadá, se ha explorado el distrés prenatal de embarazadas antes y durante la pandemia de COVID-19.¹⁷ Las mujeres evaluadas durante la pandemia presentaban niveles más altos de depresión y ansiedad, con niveles que con mayor probabilidad tienen importancia clínica, en comparación con las mujeres evaluadas antes de la COVID-19. También durante la pandemia, los síntomas disociativos y de TEPT, así como una afectividad negativa, fueron también mayores, lo que subraya la necesidad de evaluar cuidadosamente a las mujeres embarazadas para poder prevenir desenlaces negativos.

Quizás por ello, no sea motivo de sorpresa que los pacientes psiquiátricos hospitalizados en China presentasen más síntomas de TEPT, ansiedad y depresión, más ira, impulsividad y preocupación por su salud, y una ideación suicida más intensa, en comparación con una población control.¹⁸ Los pacientes hospitalizados psiquiátricos y los profesionales de salud mental que los atienden se encuentran en mayor riesgo de contraer una infección por COVID-19, lo cual acentúa el estrés ya presente. Este hecho se identificó de forma temprana en febrero de 2020, en Wuhan, cuando se diagnosticó la infección viral en, por lo menos, 50 pacientes psiquiátricos hospitalizados y 30 profesionales de salud mental. Entre los factores que explican esta proclividad a la

GRÁFICO

Encuesta de los CDC sobre salud mental, uso de sustancias e ideación suicida durante la pandemia por COVID-19¹⁰



infección se cuentan la falta de equipos de protección y las dificultades para aislar a las personas.¹⁹ Los pacientes ambulatorios con trastornos psiquiátricos son también vulnerables a la sobrecarga emocional durante una pandemia. Una encuesta online de más de 2.000 pacientes ambulatorios realizada en China descubrió que el 20,9% de los pacientes con trastornos psiquiátricos pre-existentes habían experimentado un empeoramiento de sus síntomas durante la pandemia.²⁰

Intervenciones

¿Cómo se puede ayudar a las personas cuya salud mental ha sido negativamente afectada por la COVID-19?

Los expertos aconsejan prestar atención a la aparición de *burnout* para apoyar a los cuidadores sanitarios que realizan tareas de primera línea durante la pandemia, ya que los problemas persistentes pueden acumularse y provocar un trastorno por estrés agudo y TEPT.²¹ Las recomendaciones van desde medidas prácticas (tales como asegurar la disponibilidad de un EPI, el lavado de manos y la descontaminación de superficies) hasta el desarrollo de normas laborales que permitan reasignar al personal sanitario en riesgo, apartándolo de puestos de alto peligro de exposición, garantizar la seguridad de los miembros de su familia y reforzar la importancia del autocuidado.²² Asimismo se recomienda el acceso de los trabajadores sanitarios a servicios de cuidado infantil durante los horarios laborales prolongados y los cierres de colegios. Los trabajadores deben tener descansos adecuados y pausas durante el trabajo, así como una información regular y sesiones de *feedback* con la dirección y miembros de la comunidad. En muchas áreas, los hospitales proporcionan apoyo psicológico telefónico mediante equipos entrenados. Las organizaciones profesionales ofrecen programas médicos de bienestar, con sesiones gratuitas y confidenciales para tratar el *burnout*, problemas adaptativos, cuestiones familiares y otras secuelas de salud mental.

El número creciente de personas que enfermaron gravemente por la COVID-19 debe ser valorado para detectar síntomas de dolor crónico,⁸ y considerar la fisioterapia y el uso de medicación apropiada para evitar problemas de dependencia a opioides. Los supervivientes de SDRA deben recibir medicación basada en la evidencia, terapia cognitivo-conductual y otro tipo de psicoterapia para tratar el TEPT, trastorno de pánico, depresión u otros problemas de salud mental.

Como medida para combatir el aislamiento de las personas confinadas en las residencias de ancianos, los SMS recomiendan actividades conjuntas seguras tales como clubs de lectura, películas, bingo y visitas familiares en espacios abiertos (p. ej., patios o aparcamientos), manteniendo las precauciones de establecer medidas de protección y distancia social. Algunas residencias de ancianos proporcionan música en directo, desfiles, terapia con animales, grabaciones y fotografías de seres queridos, contacto físico con estos a través de barreras protectoras de plástico e, incluso, sesiones de terapia física

y ocupacional realizadas en el exterior.¹⁶ La ayuda psicológica de emergencia proporcionada por personal entrenado en la comunidad puede ayudar a la población general que sufre distrés durante la pandemia por COVID-19.² Los expertos han recomendado el uso generalizado de la teleasistencia para identificar y tratar enfermedades mentales, tales como la depresión, TEPT y otros trastornos relacionados con traumas, trastornos por el uso de sustancias e ideación suicida, con el objetivo de ayudar a las personas que sufren las consecuencias de estresores personales. Los grupos de auto-ayuda, programas de los doce pasos, servicios de espiritualidad y religiosos, grupos de interés y grupos de empleados que trabajan desde casa, son actividades en creciente uso que utilizan plataformas interactivas de internet. Parece esencial que la sociedad provea a sus ciudadanos de la asistencia requerida en relación con el trabajo, la vivienda, la atención médica, la educación, la conexión a internet y muchas otras necesidades básicas para la supervivencia.

La presente pandemia internacional, y otras que posiblemente se presenten en el futuro, nos retan y ofrecen la oportunidad de continuar aprendiendo y compartiendo con otros países, para que unidos colaboremos en lugar de dividirnos.

Dr. Tucker: *es catedrático y vicepresidente de educación, del departamento de Psiquiatría, del Health Sciences Center de la Universidad de Oklahoma, Oklahoma City, OK. EE.UU.*

Dr. Czaplá: *es profesor asistente y director de formación de residentes del departamento de Psiquiatría del Health Sciences Center de la Universidad de Oklahoma, Oklahoma City, OK. EE.UU.*

Los autores carecen de conflictos de intereses relevantes.

Referencias

1. Wang Y-X, Guo H-T, Du X-W, Song W, Lu C, Hao W-N. Factors associated with post-traumatic stress disorder of nurses exposed to corona virus disease 2019 in China. *Medicine* (Baltimore). 2020; 99 (26): e20965.
2. Huang Y, Zhao N. Mental health burden for the public affected by the COVID-19 outbreak in China: who will be the high-risk group? *Psychol Health Med*. 2020; 1-12.
3. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 559-565.
4. Simms A, Fear NT, Greenberg N. The impact of having inadequate safety equipment on mental health. *Occup Med* (Lond). 2020; 70 (4): 278-281.
5. Bo HX, Li W, Yang Y, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med*. 2020; 27: 1-2.
6. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020; 95 (8): e1060-e1070.

7. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020; 52 (5): jrm00053.
8. Vittori A, Lerman J, Cascella M, et al. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: pain after the storm? *Anesth Analg*. 2020; 131 (1): 117-119.
9. Javelot H, Weiner L. Panic and pandemic: review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic. (Artículo en francés). *Encéphale*. 2020; 46 (3S): S93-S98.
10. Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E, et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic – United States, June 24-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (32): 1049-1057.
11. Liang L, Gao T, Ren H et al. Post-traumatic stress disorder and psychological distress in Chinese youths following the COVID-19 emergency. *J Health Psychol*. 2020; 25 (9): 1164-1175.
12. Gao J, Zheng P, Jia Y et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231924.
13. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 40-48.
14. Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (11): 4151.
15. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 172-176.
16. Abbasi J. Social isolation – the other COVID-19 threat in nursing homes. *JAMA*. Published online July 16, 2020.
17. Berthelot N, Lemieux R, Garon-Bissonnette J, Drouin-Maziade C, Martel É, Maziade M. Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99 (7): 848-855.
18. Hao F, Tan W, Jiang L, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? a case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 100-106.
19. Xiang Y-T, Zhao Y-J, Liu Z-H, et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1741-1744.
20. Zhou J, Liu L, Xue P, Yang X, Tang X. Mental health response to the COVID-19 outbreak in China. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (7): 574-575.
21. Restauri N, Sheridan AD. Burnout and posttraumatic stress disorder in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: intersection, impact, and interventions. *J Am Coll Radiol*. 2020; 17 (7): 921-926.
22. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA*. 2020; 323 (15): 1439-1440.

PSICOCARDIOLOGÍA

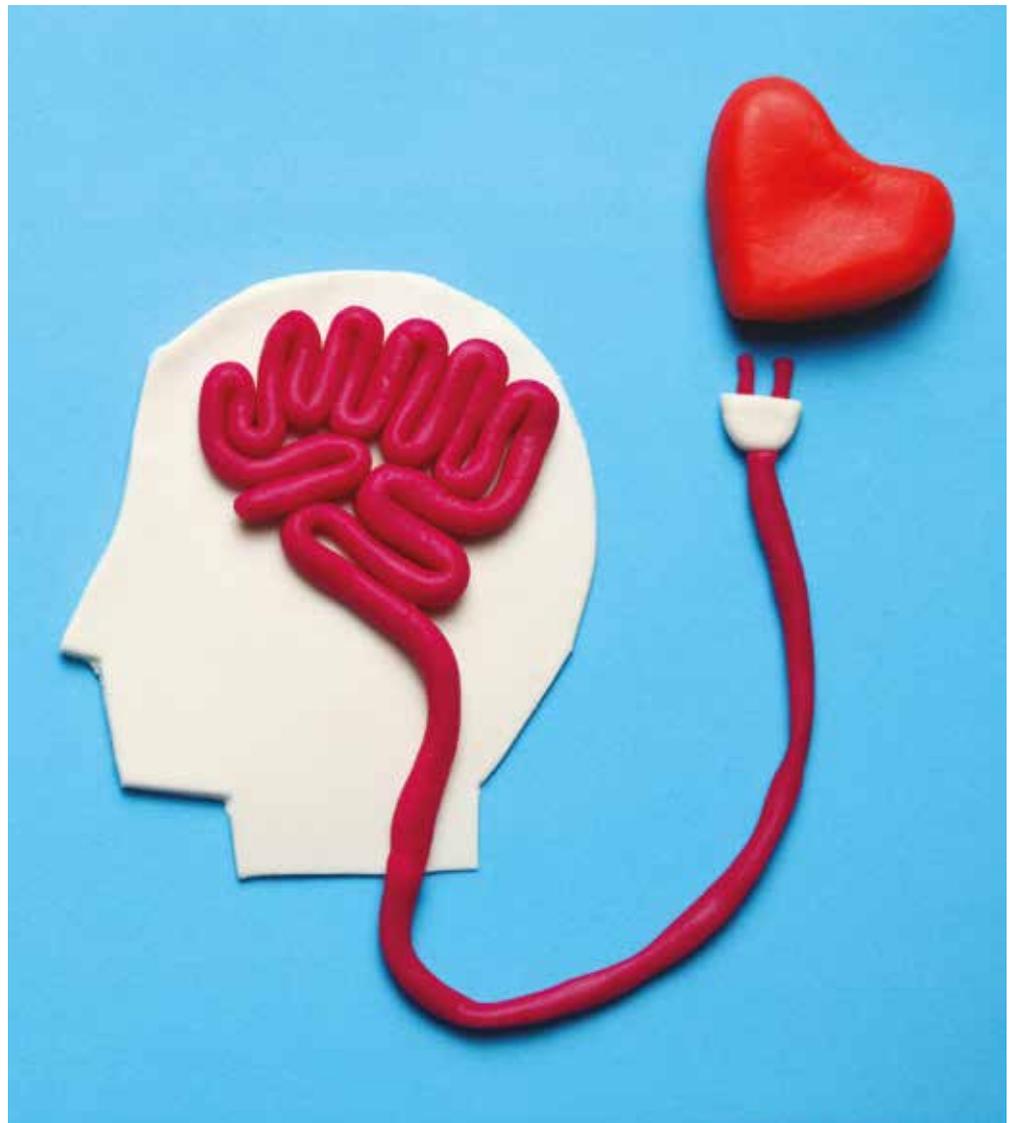
Exploración de una asistencia integrada y colaborativa

Michelle Riba, MD, MS

En los últimos 20 años hemos contemplado el pujante interés en la interfaz entre la psiquiatría y la cardiología: la psicocardiología. Se cuenta con más médicos que participan en programas de formación (*fellowship*) en esta subespecialidad. También se constata un número creciente de docentes en psiquiatría de enlace que prosiguen una carrera académica en una actividad colaborativa con colegas de la cardiología, cirugía cardíaca, trasplante cardíaco, psicología, enfermería, trabajo social, farmacia y muchas otras disciplinas. Ha sido emocionante el contemplar el desarrollo de guías y vías clínicas en áreas tales como la insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, arritmias, enfermedades vasculares e infarto de miocardio, así como en la promoción de una intervención temprana que obtenga modificaciones mantenidas del comportamiento y prevenga la enfermedad, tales como la dieta, el ejercicio, el uso de nicotina, uso de sustancias, modificación del estrés, sueño, etc.

Se están observando estos cambios en pacientes en todas las etapas de la vida. Compañeros de otras disciplinas buscan comprender y encuadrar este objetivo desde la óptica de una exigencia de salud pública, ya que la depresión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes son causas preponderantes de discapacidad por enfermedad a nivel mundial.¹ En la academia de psiquiatría de consulta y enlace (*Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*), los grupos de interés especializado en psicocardiología cuentan con numerosos miembros y se desarrolla un alto número de sesiones sobre cuestiones relacionadas con la psicocardiología durante nuestras reuniones anuales, así como aparecen artículos sobre estos temas en la prestigiosa revista *Psychosomatics*.

En 2012, fui co-editora del libro “Psiquiatría y enfermedad cardíaca: la mente, el cerebro y el corazón” (*Psychiatry and Heart Disease: The Mind, Brain and Heart*). El Dr. Lawson Wulsin escribió: “La necesidad actual... es consecuencia de la profusión de investigación... que señala cómo el sistema cardiovascular y el sufrimiento psicológico están íntimamente relacionados con el sistema nervioso central, periférico y autónomo, el sistema inmunitario y el eje límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadotrópico.”² Uno solo tiene que contemplar la magnitud y gravedad de la afectación cardiovascular y la salud mental ocasionada por la enfermedad por coronavirus 2019 para apreciar la relevancia de la psicocardiología. Para este Informe Especial se han seleccionado unos pocos



Uno solo tiene que contemplar la magnitud y gravedad de la afectación cardiovascular y la salud mental ocasionada por la enfermedad por coronavirus 2019 para apreciar la relevancia de la psicocardiología.

temas y asuntos de los más importantes, presentados por autores prominentes que proporcionan información de forma útil y provechosa para la práctica clínica. Es esencial comprender los mecanismos subyacentes y el desarrollo de tratamientos e intervenciones efectivas de forma bidireccional, entre el sistema cardiovascular, por un lado, y el

sufrimiento psicosocial y el sistema nervioso, por otro.

Mi sincero reconocimiento para los estudiantes autores de esta serie especial.

Dra. Riba: profesora del departamento de psiquiatría y directora del programa de formación (*fellowship*) subespecializada en psiquiatría de consultoría y enlace, de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, EE.UU.; asimismo, es editora en jefe adjunta honoraria de *Psychiatric Times*.

Referencias

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789-1858.
2. Riba M, Wulsin L, Rubenfire M, Ravindranath D, eds. *Psychiatry and Heart Disease: The Mind, Brain and Heart*. Wiley-Blackwell; 2012.

El ABC del cribado cardíaco y de la electrocardiografía

Margo C. Funk, MD, MA, y Theodore A. Stern, MD



Los psiquiatras recetan muchos medicamentos que se asocian a riesgos cardiovasculares, así como tratan a muchas personas con enfermedad cardiovascular y que reciben fármacos con acción sobre el corazón. Por desgracia, los efectos adversos cardíacos de los fármacos psicotrópicos son numerosos. Comprenden tanto anomalías eléctricas (p. ej. anomalías del sistema de conducción, taquiarritmias y muerte cardíaca súbita) como alteraciones estructurales (p. ej. isquemia, miocarditis e insuficiencia cardíaca).

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es un método frecuentemente utilizado para valorar la enfermedad cardíaca funcional y estructural. A causa de la prevalencia de las enfermedades del corazón y la frecuencia con la que los fármacos psicotrópicos provocan efectos adversos cardíacos, los psiquiatras deben estar capacitados para administrar de forma segura los medicamentos que precisan de cribado mediante ECG. Una práctica psiquiátrica segura exige obtener una historia clínica completa de enfermedad cardiovascular personal y familiar antes de prescribir un fármaco psicotrópico.

Los psiquiatras deben ser capaces de reconocer los elementos del ECG, medir los intervalos específicos entre las deflexiones (tales como el intervalo QT) y decidir si la medicación es segura según para quien. Por último,

los psiquiatras deben entender los efectos electrofisiológicos de determinados fármacos psicotrópicos, de modo que sean capaces de tomar decisiones informadas de acuerdo con los hallazgos del ECG; entre otras, el ajuste de

Una práctica psiquiátrica segura exige obtener una historia clínica completa de enfermedad cardiovascular personal y familiar antes de prescribir un fármaco psicotrópico.

la dosis, suspensión de la medicación o derivación al paciente para una consulta con el cardiólogo.

Al prescribir muchas de las medicaciones frecuentes, los clínicos deben considerar el realizar un ECG, y plantearse las siguientes preguntas: ¿Cuándo debo solicitar un ECG antes de iniciar una medicación psicotrópica en un paciente? ¿Qué categorías de efectos cardíacos se asocian con qué clases de medi-

caciones? ¿Qué anomalías electrofisiológicas deben identificarse mediante el ECG? ¿Qué anomalías del ECG hacen problemático el uso de determinadas medicaciones psicotrópicas (Tabla)?

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son fármacos bloqueantes de los canales de sodio, con efectos sobre el corazón que asemejan a los medicamentos antiarrítmicos de clase I. Los ATC principalmente retrasan la conducción cardíaca (a través del haz de His), aumentan la frecuencia cardíaca (debido a sus efectos adversos anticolinérgicos) y producen hipotensión ortostática (a causa del bloqueo alfa adrenérgico). Los acontecimientos adversos cardiovasculares pueden asimismo comprender hipertensión, infarto de miocardio (IM) e ictus. En las personas adultas sanas carecen por lo general de efectos cardíacos adversos cuando se toman de acuerdo con las recomendaciones para su prescripción. Sin embargo, se debe evitar el uso de ATC en personas con un retraso de la conducción ventricular (RCV) ya existente, siendo lo más frecuente un bloqueo de rama, el síndrome de Brugada o la presencia de enfermedad isquémica cardíaca (enfermedad arterial coronaria que incluye IM, historia de intervenciones coronarias percutáneas o de cirugía

TABLA

Efecto de fármacos psicotrópicos sobre la función cardíaca y el ECG

Fármaco	Efecto adverso cardíaco	ECG basal	Monitorización por ECG y otros medios ^a	Alteraciones del ECG preocupantes	Contraindicaciones
ATC	Taquicardia, hipotensión ortostática, bloqueo aurículo-ventricular, defectos de conducción ventricular, bloqueo cardíaco completo, hipertensión, infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca.	Altamente recomendado, especialmente a partir de los 40 años.	Monitorización regular en ancianos, incluyendo ECG y TA.	Prolongación del intervalo PR, bloqueo de haz de rama, ondas Q (isquemia previa), prolongación del QTc.	<ul style="list-style-type: none"> Retraso de la conducción ventricular (QRS>110 ms). Enfermedad cardíaca isquémica (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio previo. Tras intervención coronaria percutánea, tras cirugía de revascularización coronaria).
Estimulantes	Taquicardia, hipertensión, infarto de miocardio, ictus, muerte súbita cardíaca.	<ul style="list-style-type: none"> Es razonable obtenerlo en niños aunque no es obligatorio. Jóvenes y adultos de edad media, obtener si es posible. Mayores de 55 años, recomendable. 	Monitorizar la frecuencia cardíaca y TA por lo menos dos veces al año.	Cualquier anomalía o cambio del ECG basal.	Anomalías estructurales cardíacas, cardiomiopatía, trastornos del ritmo cardíaco, enfermedad arterial coronaria u otros problemas graves del corazón.
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> Miocarditis asociada a clozapina - MAC (disnea, palpitaciones, taquicardia, fiebre de baja a moderada, cuadro gripal, náuseas, mareo, dolor torácico ocasionalmente). Cardiomiopatía asociada a clozapina - CAC (disnea, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico, fatiga). Cardiotoxicidad subclínica asociada a clozapina -CSAC (por lo general asintomática). 	<ul style="list-style-type: none"> Considere el obtener un ECG basal por si se presentan síntomas sospechosos de MAC. Debe estar en proporción con los recursos disponibles. 	<ul style="list-style-type: none"> Considere ECG, troponinas, PCR y constantes vitales (incluyendo temperatura) de forma semanal durante las primeras 4 semanas. Obtenga un nuevo ECG y enzimas cardíacas (MAC) y ecocardiograma si se sospecha MAC/CAC/CSAC. 	Depresión del segmento ST > 1 mm o inversión de la onda T en dos derivaciones contiguas, que no sea en aVR.	No hay contradicciones absolutas; la mayor parte de los casos de MAC/CAC se presentan en pacientes sin enfermedad cardíaca.
Fármacos que prolongan el QTc ^a	Torsade de pointes - TdP (atardimiento, mareo, síncope, episodio tipo crisis, muerte súbita cardíaca).	Variable.	Variable.	Prolongación del QTc/ JTc, ondas U patológicas/ondas T2/ ondas T "con muescas", bradicardia.	No hay contraindicaciones absolutas; requiere de un análisis riesgo-beneficio exhaustivo; la mayor parte de los casos de TdP se presentan con un QTc > 500 ms.

^a Obtener una historia clínica personal y familiar de enfermedad cardíaca completa antes de comenzar con la medicación.

de revascularización arterial coronaria mediante pontaje con injerto), ya que los ATC provocan un riesgo aumentado de trastornos sintomáticos del ritmo, de mortalidad y de muerte súbita cardíaca.¹⁻³ Se contraindica la administración de ATC tras sufrir un IM agudo por la Agencia reguladora de medicamentos estadounidense (*Food and Drug Administration, FDA*).¹

A pesar de que no se cuenta con directrices para el uso de cribado y monitorización electrocardiográfica con el uso de los ATC, la práctica estándar es obtener un ECG antes de su prescripción para descartar un RCV no diagnosticado o la presencia de enfermedad isquémica cardíaca, de modo especial en personas mayores de 40 años.⁴ A las personas de mayor edad a las que se les receta un ATC se les debe monitorizar la función cardíaca y presión arterial de modo regular.¹

Estimulantes

Los medicamentos estimulantes son aminas simpaticomiméticas que aceleran la frecuencia cardíaca basal y elevan la presión arterial sistólica. Se han comunicado casos de muerte súbita, IM e ictus, tanto en niños como en adultos, con el uso de estimulantes.⁵ El prospecto y ficha técnica de todos los estimulantes advierten de la posibilidad de eventos cardiovasculares graves en niños, adolescentes y personas mayores que presenten anomalías estructurales del corazón, cardiomiopatía, trastornos del ritmo cardíaco, enfermedad arterial coronaria y otros problemas cardíacos graves.⁶ Se debe recoger una historia clínica cardíaca, personal y familiar, así como realizar una exploración física, a todo paciente en el que se considere el tratamiento con un fármaco estimulante. Un cribado positivo de problemas del corazón requiere una evalua-

ción más detallada por un cardiólogo, lo que probablemente incluya realizar un ECG y un ecocardiograma

Es controvertida la realización de un ECG basal por el psiquiatra en pacientes sin historia de enfermedad cardíaca, especialmente en niños. En el año 2008, la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association, AHA*) recomendó realizar un ECG a todos los niños, antes de iniciar tratamiento con un fármaco estimulante o atomoxetina. Más adelante, ese mismo año, la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics, AAP*) recomendó que no se hiciera dicho ECG basal, justificando esto por la preocupación de que este requisito de cribado con ECG supusiera una barrera de salud pública prohibitiva.^{7,8} Tras estas dos recomendaciones contradictorias, más tarde, ese mismo año, se publicó una declaración conjunta de la

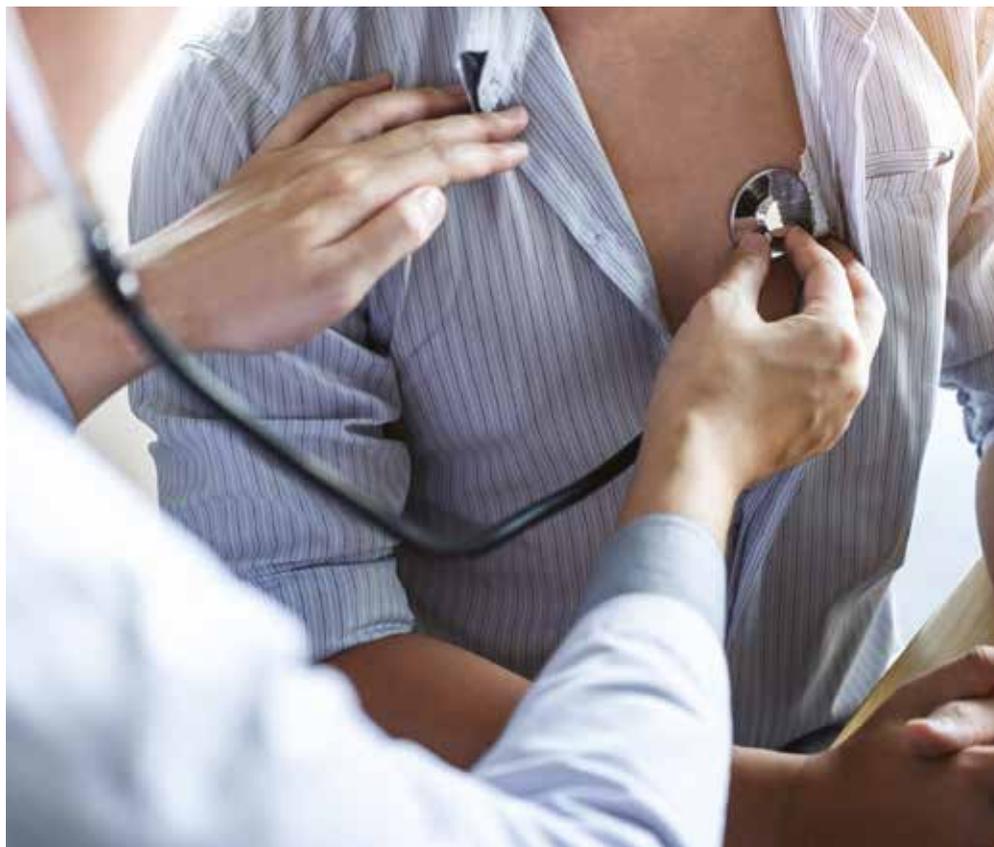
AHA y la AAP que indicaba que en ausencia de enfermedad cardíaca conocida el cribado de ECG es optativo y debe basarse en el criterio del médico. Esta declaración conjunta fue posteriormente revisada en el sentido de que es razonable obtener un ECG antes del tratamiento.⁹

En un estudio de gran tamaño de 2011, realizado en niños, jóvenes y adultos de mediana edad, sobre la medicación utilizada en el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, los investigadores no encontraron ninguna asociación entre el uso presente de estimulantes y un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares graves.^{10,11} Los resultados fueron mixtos según el grupo de edad: en las personas mayores de 55 años, el uso de estimulantes puede empeorar trastornos cardíacos pre-existentes. Todo paciente tratado con estimulantes debe ser monitorizado regularmente y su frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA) controladas. Es razonable hacer un ECG de cribado (si es posible) antes de iniciar el tratamiento. En pacientes geriátricos, se recomienda hacer un ECG antes del tratamiento y monitorizar dos veces al año la FC y la PA.¹²

Clozapina

Por lo común, los psiquiatras están formados en obtener un ECG antes de comenzar el tratamiento con clozapina por el riesgo de muerte por miocarditis asociada a clozapina, cardiomiopatía vinculada con la clozapina y cardiotoxicidad subclínica asociada a clozapina.¹³ La miocarditis asociada a clozapina es una inflamación del miocardio; su etiología no está clara pero pudiera deberse a una reacción de hipersensibilidad aguda de tipo 1, mediada por inmunoglobulinas E, frente a clozapina.¹⁴ La miocarditis vinculada con la clozapina es diagnosticada preferentemente por los signos y síntomas clínicos, alteraciones del ECG, anomalías de los biomarcadores cardíacos y los resultados de pruebas de imagen del corazón (p. ej. ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca).

La biopsia del endomisio sigue constituyendo el “patrón oro” para el diagnóstico de miocarditis; por ser un procedimiento invasivo, su uso queda limitado por el riesgo inherente de complicaciones. La cardiotoxicidad asociada a clozapina es un trastorno de disfunción de la contractilidad de miocardio que produce una reducción de la fracción de eyección (FE) ventricular izquierda. El diagnóstico de cardiotoxicidad vinculada a la clozapina se ve apoyado por una EF disminuida (< 50%) y un aumento del péptido natriurético tipo (B-type natriuretic peptide, BNP).¹⁵ La cardiotoxicidad subclínica asociada a clozapina es por lo general asintomática; no obstante, se acompaña de fibrilación auricular paroxística y alteración leve de la función del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La ecocardiografía y una elevación del fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B son útiles en el diagnóstico de la cardiotoxicidad asociada a clozapina.¹³



La mayoría de los casos de miocarditis asociada a clozapina, cardiotoxicidad asociada a clozapina y cardiotoxicidad subclínica asociada a clozapina se presentan en pacientes sin enfermedad cardíaca ni otros factores de riesgos médicos. En estos casos, la utilidad

Se debe recoger una historia clínica cardíaca, personal y familiar, así como realizar una exploración física, a todo paciente en el que se considere el tratamiento con un fármaco estimulante.

de obtener un electrocardiograma basal es controvertida. No se requiere un ECG para iniciar el tratamiento con clozapina. El pedir un ECG debe valorarse en relación con los recursos disponibles en el entorno donde se realiza el tratamiento, que puede no disponer de fácil acceso a electrocardiografía.^{15,16} No se dispone de protocolos precisos para la monitorización de miocarditis y cardiomiopatía en pacientes tratados con clozapina.¹³

Varios estudios han demostrado que la mayor parte de los casos de miocarditis se presentan en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Por consiguiente, algunos investigadores han sugerido que se determinen niveles de troponina y proteína C reactiva, así como que se realice una monitorización del ECG, en estado basal y luego semanalmente durante cuatro semanas (prestando atención a

una depresión del segmento ST > 1 mm o de una inversión de la onda T en dos, o más, derivaciones contiguas, a excepción de la derivación aVR).^{17,18} Otros investigadores han propuesto que la monitorización mediante ECG debe realizarse solo si aparecen síntomas sospechosos de miocarditis (p. ej. disnea, palpitaciones, taquicardia, fiebre leve o moderada, síntomas gripales, náuseas, mareo y molestias torácicas) o cardiomiopatía (p. ej. disnea, taquicardia, palpitaciones, dolor torácico y fatiga), o si el paciente acude al hospital por algún problema médico.^{13,15,16}

Si lo permiten los recursos disponibles, los médicos deben actuar de modo conservador con los tratamientos con clozapina y obtener un ECG basal, así como realizar un ECG semanal y pruebas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Sin embargo, este proceder conservador no debe impedir el tratamiento, si es superior el riesgo de morbilidad psiquiátrica en poblaciones psiquiátricas de alto riesgo.

Fármacos psicotrópicos que prolongan el intervalo QTc

Los psiquiatras recetan habitualmente medicaciones psicotrópicas que prolongan la repolarización, lo cual aumenta el riesgo de provocar *torsades de pointes* (TdP), una arritmia cardíaca potencialmente fatal. El intervalo QT corregido (QTc) del ECG es el indicador más ampliamente aceptado de riesgo de TdP y un índice importante de seguridad de los medicamentos.

En 2020, el consejo sobre psiquiatría de consultoría y enlace de la Asociación de Psiquiatría Americana (*American Psychiatric Association –APA- Council on Consultation-Liaison Psychiatry*) y el Colegio de Cardiología Americano (*American College of*

Cardiology, ACC) publicaron un documento ejecutivo oficial, "Prolongación del QTc y medicamentos psicotrópicos."¹⁹ Este grupo de trabajo de expertos desarrolló directrices clínicas para los psiquiatras. Las guías abordan el riesgo cardiovascular y la monitorización de fármacos psicotrópicos que pueden elevar el riesgo de TdP. Una de las consideraciones más importantes es la que señala que no hay un nivel máximo absoluto de QTc a partir del cual una medicación que prolonga el QTc no deba ser prescrita.

La mayor parte de casos TdP se presentan cuando el QTc supera los 500 milisegundos. Este es el límite superior habitualmente utilizado, a partir del cual el riesgo de complicaciones cardíacas se eleva de forma sustancial, incluso en ausencia de otros factores de riesgo. El médico debe realizar un análisis riesgo-beneficio exhaustivo, sopesando el riesgo cardíaco de prescribir un fármaco frente al riesgo de desestabilización psiquiátrica si no se prescribe el fármaco. El médico debe también considerar otras estrategias de mitigación de riesgo y pedir consulta con otras especialidades si se precisa. Al prescribir un medicamento que pueda prolongar el QTc, las recomendaciones de obtener un ECG basal como prueba de cribado son altamente variables y dependientes del uso de otros fármacos. (Para una evaluación detallada de la prolongación del intervalo QTc y el riesgo de TdP, por favor vea el documento online "Comprensión de las cuestiones relativas al QTc para psiquiatras - *Understanding the QTc: Issues for Psychiatrists*".)

Interpretación del ECG

Es crítico para el psiquiatra adquirir el adecuado conocimiento y seguridad para la detección de anomalías electrocardiográficas, tales como la prolongación del QTc. Los psiquiatras deben aprender a reconocer otras anomalías, como el RCV o la isquemia previa, que deben hacer evitar la prescripción de medicación psicotrópica. A los psiquiatras se les debe considerar, y así lo deben ser, como expertos en cuestiones complejas de psicofarmacología y deben mostrar seguridad en la comprensión de los niveles de riesgo cardíaco asociados.

En relación con el papel de los psiquiatras en la interpretación del ECG, hay dos cuestiones adicionales que surgieron del documento ejecutivo de la APA de 2020 sobre la prolongación del QTc. En primer lugar, se espera que la interpretación básica del ECG forme parte de la competencia del psiquiatra. Una declaración relativa a competencia en electrocardiografía del ACC y la AHA de 2001, reconoce que los clínicos que no han recibido una formación formal en interpretación del ECG pueden proporcionar una interpretación preliminar, especialmente en situaciones clínicas delicadas o en ausencia de un médico con formación específica en la interpretación de ECG.²⁰

El segundo asunto se refiere al apoyo, educación y capacitación de los psiquiatras para adquirir la competencia de interpretar el ECG.

La declaración de competencia de la ACC/AHA recomienda que el médico de cualquier especialidad, cuyas interpretaciones contribuyan a tomar una decisión clínica, debe ser capaz de "definir, reconocer y comprender la fisiopatología básica de determinadas anomalías electrocardiográficas."²⁰ Es de lamentar que la competencia y seguridad del psiquiatra con el ECG varía grandemente, especialmente fuera de la práctica de psiquiatría de consultoría y enlace o el entorno de hospitales terciarios. La formación de los psiquiatras en interpretación del ECG representa una oportunidad única y muy necesaria para el desarrollo futuro de programas y planes curriculares.

Consideraciones finales

Es esencial que los psiquiatras sean expertos en los efectos cardíacos de los medicamentos psicotrópicos y sepan cuándo deben considerar realizar un ECG de cribado antes del tratamiento. Al prescribir ATC, estimulantes, clozapina, y fármacos con alto riesgo de prolongar el QTc, el psiquiatra debe obtener una historia clínica personal y familiar concienzuda de enfermedad cardíaca, y obtener un ECG o pedir una consulta cardiológica cuando se halle indicado. Las enfermedades cardíacas pre-mórbidas, especialmente el RCV, la enfermedad isquémica cardíaca y factores de riesgo de TdP, entre estos medicamentos concomitante que prolonga el QTc, trastornos electrolíticos y bradicardia, deben hacer sonar la alarma para extremar la vigilancia.

Dr. Funk: es director del programa de residencia y formación en Psiquiatría de Harvard South Shore en el departamento de Asuntos de Veteranos de EE.UU. (US Department of Veterans Affairs).

Dr. Stern: es profesor de psiquiatría Ned H. Cassem en el área de medicina psicosomática y consultoría en la escuela de medicina de Harvard y el Massachusetts General Hospital.

Referencias

1. Pamelor. Prescribing information. Mallinckrodt Pharmaceuticals; 2019. Accedido el 23 de diciembre de 2020. <https://www.mallinckrodt.com/products/brands/central-nervous-system-products/pamelor-nortriptyline-hcl-capsules-usp-50-mg/>
2. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered. *JAMA*. 1993; 269 (20): 2673-2675.
3. Glassman AH. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (suppl 15): 13-18.
4. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60(11): 1524-1534.
5. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006; 354 (14): 1445-1448.
6. Ritalin. Prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2019. Accedido el 23 de diciembre de 2020. https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/ritalin_ritalin-sr.pdf

7. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, Wilens TE. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50 (10): 978-990.

8. Chen CY, Bussing R, Hartzema AG, et al. Stimulant use following the publicity of cardiovascular safety and the introduction of patient medication guides. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25 (6): 678-686.

9. Vetter VA, Elia J, Erickson C, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008; 117 (18): 2407-2423.

10. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011; 365 (20): 1896-904.

11. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011; 306 (24): 2673-2683.

12. Michielsen M, Kleef D, Bijlenga D, et al. Response and side effects using stimulant medication in older adults with ADHD: an observational archive study. *J Atten Disord*. Published online June 8, 2020.

13. Kanniah G, Kumar S. Clozapine associated cardiotoxicity: issues, challenges and way forward. *Asian J Psychiatry*. 2020; 50: 101950.

14. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999;354(9193):1841-1845.

15. Curto M, Girardi N, Lionetto L et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep*. 2016; 18 (7): 68.

16. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):240-241.

17. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, et al. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (8): 976-981.

18. Munshi TA, Volochniuk D, Hassan T, Mazhar N. Clozapine-induced myocarditis: is mandatory monitoring warranted for its early recognition? *Case Rep Psychiatry*. 2014; 2014: 513108.

19. Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, et al. QTc prolongation and psychotropic medications. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(3): 273-274.

20. Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL, et al. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (7): 2091-2100.

Venlafaxina

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Venlafaxina retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Venlafaxina retard 75 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlafaxina retard 150 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlafaxina retard 225 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido de liberación prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Excipientes con efecto conocido: Venlafaxina retard 75 mg: 3,4 mg de lactosa por comprimido Venlafaxina retard 150 mg: 5,7 mg de lactosa por comprimido Venlafaxina retard 225 mg: 6,5 mg de lactosa por comprimido. Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: 8,8 mg de lactosa por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos redondos, biconvexos, blancos. Comprimidos de 75 mg de liberación prolongada con un diámetro de 7,5 mm. Comprimidos de 150 mg de liberación prolongada con un diámetro de 9,5 mm. Comprimidos de 225 mg de liberación prolongada con un diámetro de 11 mm. Comprimidos de 300 mg de liberación prolongada con un diámetro de 12,8 mm. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. Venlafaxina 75 mg, 150 mg y 225 mg: tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. **4.2. Posología y forma de administración:** Posología. *Episodios depresivos mayores:* Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada se recomienda para pacientes que no responden a dosis bajas iniciales de venlafaxina. La dosis inicial recomendada de Venlafaxina Retard comprimidos de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse incrementando en 300 mg/día la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días. Se dispone de dosis más bajas para ajustar individualmente la dosificación tanto al inicio como en el transcurso del tratamiento. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual. Debe continuarse con la medicación antidepressiva durante al menos seis meses tras la remisión. *Pacientes de edad avanzada:* No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis. *Población pediátrica:* No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes. Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y 4.8). No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años. *Pacientes con insuficiencia hepática:* En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave. *Pacientes con insuficiencia renal:* Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación. *Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina:* Debe evitarse la interrupción repentina. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). Sin embargo, el tiempo requerido para la reducción gradual de la dosis y la cantidad de reducción de la dosis pueden depender de la dosis, la duración del tratamiento y el paciente individual. En algunos pacientes, la interrupción puede que tenga que producirse muy gradualmente durante meses o más. Si se producen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o con la interrupción del tratamiento, puede considerarse entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero a una tasa más gradual. Venlafaxina 75 mg, 150 mg y 225 mg: *Trastorno de ansiedad generalizada:* La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Trastorno de pánico:* Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. Entonces debe aumentarse la dosificación hasta 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Trastorno de pánico:* Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. Entonces debe aumentarse la dosificación hasta 75 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un MAO irreversible. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un MAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:* La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad. La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. Población pediátrica: Venlafaxina retard no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepressivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual. *Síndrome serotoninérgico:* Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento de venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanes, ISRS, IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina, St. Hierba de San Juan [Hypericum perforatum], fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO, por ejemplo azul de metileno), con precusores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo,

hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su manifestación más grave puede asemejarse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en el estado mental. Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar al sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda la cautelosa observación del paciente, particularmente durante el tratamiento inicial y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precusores de serotonina (como suplementos de triptófano). *Glaucoma de ángulo estrecho:* Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado). *Tensión arterial:* Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo postcomercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Deberá controlarse la tensión arterial de forma periódica tras el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con función cardíaca afectada. *Frecuencia cardíaca:* Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. *Cardiopatía y riesgo de arritmia:* No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc/TdP. Se debe considerar el balance de riesgos y beneficios antes de recetar venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas graves o la prolongación del intervalo QTc. *Convulsiones:* Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepressivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis. *Hiponatremia:* Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento. *Sangrado anormal:* Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los casos de sangrado relacionados con el uso de ISRS y IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). *Colecterol sérico:* Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colecterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colecterol sérico durante el tratamiento a largo plazo. *Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso:* No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos. *Manía/hipomanía:* Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepressivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepressivos, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar. *Agresividad:* Puede producirse agresividad en algunos pacientes que han recibido antidepressivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado en el inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepressivos, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con historial de agresión. *Interrupción del tratamiento:* Se pueden producir efectos de interrupción con los antidepressivos, y algunos veces estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios/pensamientos suicidas y agresividad en pacientes durante los cambios en la pauta posológica de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se reduce la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron aproximadamente en el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, en muy raras ocasiones se han comunicado casos de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de venlafaxina cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la interrupción puede llevar meses o más. *Disfunción sexual:* Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del IRSN. Acatasia/agitación psicomotor: El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatasia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de estar en movimiento frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis. Seguridad bucal: Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal. Diabetes: En pacientes con diabetes, el tratamiento con ISRS o Venlafaxina puede alterar el control glucémico. La dosis de Insulina y/o de antidiabéticos orales puede que necesite ser ajustada. *Fármaco-Pruebas de interacción del laboratorio:* En pacientes que toman venlafaxina, se han notificado falsos positivos en orina en cuanto a fenclidina (PCP) y anfetaminas con pruebas de detección inmunoenzimática. Se pueden esperar resultados falsos positivos durante varios días después de suspender el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y la anfetamina. Potencial de obstrucción gastrointestinal: Debido a que los comprimidos de liberación prolongada de Venlafaxina retard no son deformables y no cambian apreciablemente de forma en el tracto gastrointestinal (GI), no se deberían administrar habitualmente a pacientes con obstrucción intestinal grave pre-existente (patológica o iatrogénica) o a pacientes con disfgia o dificultades para tragar comprimidos. Raramente se han notificado casos de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis intestinales conocidas asociadas a la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina retard comprimidos de liberación prolongada sólo debe utilizarse en pacientes que son capaces de tragar el comprimido entero (ver sección 4.2). Venlafaxina retard comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOs): MAOs irreversibles no selectivos: Venlafaxina no debe usarse en combinación con MAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un MAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3 y 4.4). Inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible (moclobemida): Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un MAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpe la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un MAO reversible (ver sección 4.4). MAO no selectivo, reversible (linezolid): El antibiótico linezolid es un MAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un MAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con MAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. Síndrome serotoninérgico: Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, IRSN, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [Hypericum perforatum]), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina) con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO por ejemplo azul de metileno) con precusores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos o otros antagonistas dopaminérgicos (ver sección 4.3 y 4.4). Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precusores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4). Sustancias activas sobre el SNC: El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC. Etanol: Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de capacidades mentales y motoras producido por el etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol. Fármacos que prolongan el intervalo QT: El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Debe evitarse la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.4). Se incluyen las clases relevantes: antiarrítmicos de clase IA y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), algunos antibióticos (por ejemplo, tioridazina), algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), algunos antihistamínicos, algunos antiácidos (por ejemplo, mofloxacino). La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros

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

medicamentos individuales que se conocen que aumentan significativamente el intervalo QT. Efectos de otros medicamentos sobre venlafaxina: Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4): Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante. Efectos de venlafaxina sobre otros medicamentos: Litio: Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver Síndrome serotoninérgico). Diazepam: Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas. Imipramina: Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina. Haloperidol: Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{max}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Risperidona: Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxirisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Metoprolol: La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α-hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol. Idinavir: Un estudio farmacocinético realizado con idinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la C_{max} para idinavir. Idinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Venlafaxina Retard 75, 150 y 225 mg: Efecto de venlafaxina en otros medicamentos metabolizados por las isoenzimas del Citocromo P450: los estudios in vivo indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil del CYP2D6. Venlafaxina no inhibió in vivo al CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam). Antidepresivos orales: en la experiencia post-comercialización, se ha informado de embarazos no deseados en sujetos en tratamiento con anticonceptivos orales mientras tomaban venlafaxina. No hay evidencias claras de que esos embarazos se produjeran como resultado de la interacción del medicamento con venlafaxina. No se han llevado a cabo

estudios de interacción con anticonceptivos hormonales. Venlafaxina retard 300 mg: Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450: Los estudios in vivo indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. La venlafaxina no inhibió CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam) in vivo. Anticonceptivos orales: Se informó de embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina, una vez comercializado el producto. No hay pruebas claras de que estos embarazos fueran el resultado de la interacción farmacológica con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales. 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo: No hay datos adecuados del uso de venlafaxina en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto. Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en último periodo del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPRN). Aunque no hay estudios que hayan investigado la asociación de HPPRN y el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), este riesgo potencial no puede descartarse con el uso de Venlafaxina Retard teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (Inhibición de la recaptación de serotonina). Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8). Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/IRSN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto. Lactancia: Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Existen informes post comercialización de lactantes que han experimentado lloros, irritabilidad y patrones de sueño anormales. Se han reportado también los síntomas consecuencia de la discontinuación de venlafaxina una vez interrumpida la lactancia materna. Por tanto debe tomarse una decisión sobre si continuar / interrumpir la lactancia o continuar/ interrumpir el tratamiento con Venlafaxina Retard teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Venlafaxina Retard para la mujer. Fertilidad: En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3). 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa. b) Ver sección 4.4. c) En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar. Interrupción del tratamiento: La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones comunicadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresividad grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.2 y 4.4). Población pediátrica: En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados por placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17) fue similar al observado para los adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor de autoagresión. Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. 4.8. Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad: En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos). Tabla de reacciones adversas: A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles). * Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización. **Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.8). a) Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.). 4.9. Sobredosis: En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte. Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidalidad que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. Las prescripciones para venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad de medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis. Tratamiento recomendado: Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomático; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. 6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes: Nucleo: Manitol (E421), povidona K-90, Macrogol 400, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro y estearato de magnesio. Recubrimiento: Acetato de celulosa, Macrogol 400, Opadry II Y 30 18037 (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). Venlafaxina retard 300 mg: Nucleo: Manitol, povidona, Macrogol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidro. Recubrimiento: Acetato de celulosa Macrogol 400, Opadry II Y-30-18037 blanco (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). 6.2. Incompatibilidades: No procede. 6.3. Periodo de validez: 3 años. Venlafaxina 300 mg: 2 años 6.4. Precauciones especiales de conservación: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frasco PEAD: no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Venlafaxina 300 mg: no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener en el envase original para proteger de la humedad. 6.5. Naturaleza y contenido del envase: Venlafaxina retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones: Ninguna especial. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: EXELTIS HEALTHCARE, S.L. Avda de Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Venlafaxina retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.752 Venlafaxina retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.751 Venlafaxina retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.750 Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 84.300 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: abril 2008. Venlafaxina 300 mg: septiembre 2019. 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Junio 2021. 11. PRESENTACIÓN Y PRECIO: Venlafaxina retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 9,22 €; PVP IVA 9,59 €. Venlafaxina retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 18,42 €; PVP IVA 19,15 €. Venlafaxina retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 27,63 €; PVP IVA 28,74 €. Venlafaxina retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 36,84 €; PVP IVA 38,31 €. 12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Reembolsado por el SNS.



enlabrain retard

Venlafaxina COMPRIMIDOS de liberación prolongada

RESPUESTA por ósmosis 300mg



NUEVA
PRESENTACIÓN



300 mg

Ahora, dosis de **300 mg**
en **1 solo comprimido**¹



VENL-ANUN-0821 (julio 2021)