

Psychiatric Times

www.PsychiatricTimes.com

NÚMERO 7 - Año 2023

Experiencia sobre las dosis altas de venlafaxina en pacientes con trastorno depresivo mayor

Por Dr. Pedro Sánchez Gómez*



Adherencia, aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento de venlafaxina XR a dosis de 300 mg/día

*Bioaraba, Grupo de Nuevos Tratamientos en Salud Mental Vitoria-Gasteiz; Osakidetza Servicio Vasco de Salud. Red de Salud Mental de Araba, Hospital Psiquiátrico de Álava, Vitoria-Gasteiz. Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Deusto, Bilbao.

La farmacoterapia, principalmente los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), sigue siendo la opción más frecuente para tratar la depresión.

La venlafaxina a altas dosis (≥ 300 mg/día) es un IRSN especialmente formulado para el tratamiento de trastorno depresivo mayor (TDM) o para la prevención de la recurrencia de los síntomas¹. La venlafaxina tiene un inicio de acción rápido; algunos estudios han demostrado que muestra un efecto antidepresivo a partir de la segunda semana de tratamiento². La remisión rápida de la depresión es un predictor importante de remisión de los síntomas depresivos a largo plazo³.

Se ha demostrado que su perfil farmacológico cambia a partir de la dosis de 225 mg, en el que además de ser un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina comienza también a ser un inhibidor de la recaptación de

Informe especial

Explorar la nueva era de esperanza y posibilidades para los pacientes con demencia

Horacio A. Capote, MD

COVID-19 y salud mental. Consecuencias globales y enfoques de la Medicina Complementaria y Alternativa

James Lake, MD

Las dimensiones transculturales de la psicosis

Neil Krishan Aggarwal, MD, MBA, MA

noradrenalina⁴. Este perfil ubica a la venlafaxina en el grupo farmacológico de antidepresivos de acción dual y le confiere mayor eficacia potencial a dosis altas⁵.

La administración de venlafaxina XR a dosis altas en pacientes no respondedores o intolerantes a tratamiento con antidepresivos ISRS de primera línea o en tratamiento con venlafaxina a dosis estándar ha demostrado eficacia

a la octava semana, según la Escala de Impresión global de mejoría². Se ha observado que el tratamiento con venlafaxina a dosis altas disminuye la probabilidad de recurrencia de TDM en el 71,9% de los pacientes⁶.

La venlafaxina XR o retard presenta un alto índice de tolerabilidad^{7,8}. Solo el 4,7% de los pacientes que recibieron dosis entre 75 y 325 mg/día discontinuaron el tratamiento por efectos adversos leves como mareo, náuseas, ansiedad o sudoración³.

Las guías de práctica clínica recomiendan prescribir los antidepresivos en la dosis adecuada en los pacientes en los que se requiere una remisión efectiva rápida de los síntomas de depresión mayor grave en función de la duración del episodio y la evolución de los síntomas⁹. Hay estudios que sugieren que existe una relación dosis-respuesta para venlafaxina¹⁰. Hasta hace poco tiempo no era fácil cumplir con esta recomendación en el tratamiento de TDM con venlafaxina XR en España, debido probablemente a que las presentaciones comercializadas alcanzaban únicamente la dosis de 225 mg, lo que dificultaba la prescripción. Por ejemplo, en el caso de necesitar una dosis de 300 mg era necesario tomar dos comprimidos de 150 mg, lo que podría suponer un motivo de baja adherencia al tratamiento¹¹ debido a que las preferencias y la satisfacción del paciente desempeñan un papel importante en la adherencia al tratamiento y el mayor número de tomas diarias es un factor favorecedor de incumplimiento¹².

En este número

Psychiatric Times

Portada

Experiencia sobre las dosis altas de venlafaxina en pacientes con trastorno depresivo mayor

Página 5

TDAH y uso patológico de internet

Página 11

Avances y desafíos del TDAH del adulto

Página 14

Pensar más allá de las directrices. Nuevas terapias basadas en pruebas para la depresión bipolar

Página 21

DEL EDITOR

Una mirada atrás: hace 100 años

Página 22

Lo más importante que debe saber sobre los meta-análisis

Página 25

Exploración de los meta-análisis

Página 26

INFORME ESPECIAL

Explorar la nueva era de esperanza y posibilidades para los pacientes con demencia

Página 27

COVID-19 y salud mental. Consecuencias globales y enfoques de la Medicina Complementaria y Alternativa (MCA)

Página 34

Las dimensiones transculturales de la psicosis

Página 37

Puesta al día en trastorno bipolar. Efectos adversos cardíacos del litio y cuándo hacer un ECG /

Capital intelectual

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

STAFF

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

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

TABLA 2

Cuestionario de Morisky-Green. Adherencia al tratamiento. Respuesta: "nunca/raramente"

	Muestra total (n= 590)	Tratamiento con venlafaxina XR 300mg	
		1 comp. (n= 361)	2 comp. (n= 229)
1. ¿A veces se olvida de tomar su medicamento?	344 (58,3 %)	224 (62,0 %)	120 (52,4 %)
2. La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas dos semanas, ¿hubo algún día que no tomara su medicamento?	404 (68,5 %)	257 (71,2 %)	147 (64,2 %)
3. ¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?	408 (69,2 %)	261 (72,3 %)	147 (64,2 %)
4. Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar su medicina?	392 (66,4 %)	250 (69,3 %)	142 (62,0 %)
5. Ayer, ¿tomó todos los medicamentos? (Sí)	549 (93,1 %)	340 (94,2 %)	(91,3 %)
6. Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar su medicamento?	376 (63,7 %)	238 (65,9 %)	138 (60,3 %)
7. Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a apegarse a su plan de tratamiento?	300 (50,8 %)	193 (53,5 %)	107 (46,7 %)
8. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?	326 (55,3 %)	206 (57,1 %)	120 (52,4 %)

En la actualidad, si disponemos de una presentación de 300 mg de venlafaxina XR, y realizamos un estudio cuyo objetivo fue obtener información sobre adherencia, aceptabilidad, satisfacción y tolerabilidad al tratamiento previamente indicado con venlafaxina XR de 300 mg/día, tras un período de uso de 6 ± 2 meses, comparando la toma de la dosis en un solo comprimido frente a dos comprimidos de venlafaxina XR.

Resultados de un estudio con dosis de 300mg de Venlafaxina XR

Realizamos un estudio observacional, transversal, de práctica clínica habitual en el que participaron 590 pacientes con TDM que asistían a consultas de centros públicos o privados de toda España, de los cuales 361 y 229 recibieron uno o dos comprimidos de venlafaxina XR, respectivamente. Los datos del estudio se obtuvieron de la entrevista con el paciente, de la historia clínica y de cuestionarios validados.

Los procedimientos y cuestionarios completados por los médicos fueron: Método de Haynes-Sackett¹³ para la valoración de la adherencia al tratamiento, cuestionario Montgomery

Asberg Depression Scale (MADRS)¹⁴ y escala de impresión clínica global de mejoría (ICG-M) para valorar la depresión, además del registro de reacciones adversas y signos vitales. Los pacientes completaron el cuestionario de Morisky-Green¹⁵, el de satisfacción con el tratamiento (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM-9)¹⁶, el cuestionario de impacto de la depresión (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)¹⁷ y la escala de impresión clínica global de mejoría (ICG-M).

El 58,8% (n=361) de los pacientes tomaba un comprimido de 300 mg venlafaxina XR, y el resto, igual dosis diaria, pero en dos comprimidos.

Adherencia al tratamiento

El resultado de la prueba de Haynes-Sackett mostró una ventaja en la adherencia al tratamiento con 300 mg/día de venlafaxina en un comprimido, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El porcentaje de cumplidores del tratamiento de ambos grupos fue similar (p=0,356) según el cuestionario autocumplimentado de Morisky-Green. En la TABLA 2



se puede observar que un porcentaje importante de pacientes a veces olvida o deja de tomar el medicamento cuando siente que sus síntomas están controlados. Aproximadamente la mitad de los pacientes respondieron que a veces se sienten presionados a cumplir el tratamiento y, además, que tienen dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos.

Satisfacción con el tratamiento. Cuestionario TSQM-9

Este cuestionario cuenta con 9 ítems en escala de Likert de 1 a 7 y de 1 a 5 que evalúan tres dominios: eficacia (ítems 1 a 3), comodidad (ítems 4 a 6) y satisfacción global (ítems 7 a 9) del paciente con el fármaco en estudio. La mayoría de los pacientes marcaron las puntuaciones más altas de la escala de Likert en los tres dominios. Las puntuaciones que indican satisfacción con el tratamiento resultaron ser mayores en los tres ítems de comodidad (4 a 6) y en dos de los tres ítems de satisfacción global en los pacientes que tomaron un comprimido de 300 mg en comparación con los que tomaron la misma dosis de venlafaxina en dos comprimidos. (FIGURA 1)

* $p < 0,0001$; ** $p = 0,033$; *** $p = 0,002$ calculado con T de Student.

Valoración de la depresión

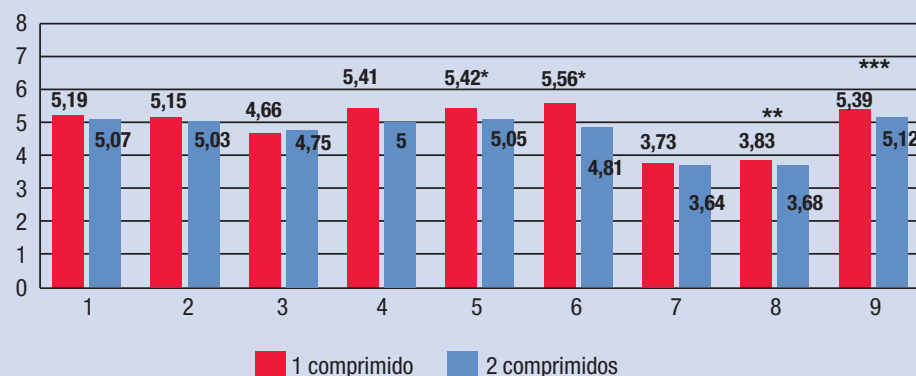
Después de 6 ± 2 meses de tratamiento, según la escala MADRS, el TDM había remitido totalmente en el 23% de los pacientes, solo el 9% de los pacientes presentaba depresión grave, el 26%, moderada y el 42% leve. (Fig. 2).

El cuestionario de autocumplimiento de salud del paciente (PHQ-9) que determina la impresión de los pacientes sobre la gravedad de su depresión durante las últimas dos semanas demostró que la mayoría de los pacientes (71,7%) presentaban depresión mínima o leve (Fig. 3).

Según la valoración del investigador y después de completar la escala de impresión clínica global de mejoría (CGI-M), la mayoría de los pacientes (76,4%) estaba mucho mejor o moderadamente mejor (46,6% y 29,8%, respectivamente), en comparación con el momento inicial del tratamiento. No se observó diferencia entre los pacientes que tomaron uno o dos comprimidos ($\chi^2 p = 0,107$).

FIGURA 1

Puntuación media del Cuestionario TSQM-9
Satisfacción del tratamiento



1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.

2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.

3. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.

4. ¿Hasta qué punto fue fácil o difícil usar/tomar el medicamento en su forma actual?

5. ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planear cada vez que debe usar/tomar el medicamento?

6. ¿Hasta qué punto es o no práctico tomar el medicamento tal como se indica?

7. En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?

8. ¿Hasta qué punto está convencido(a) de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?

9. Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

Se ha observado
que el tratamiento con
venlafaxina a dosis altas
disminuye la probabilidad
de recurrencia de TDM en
el 71,9% de los pacientes.

Tolerabilidad

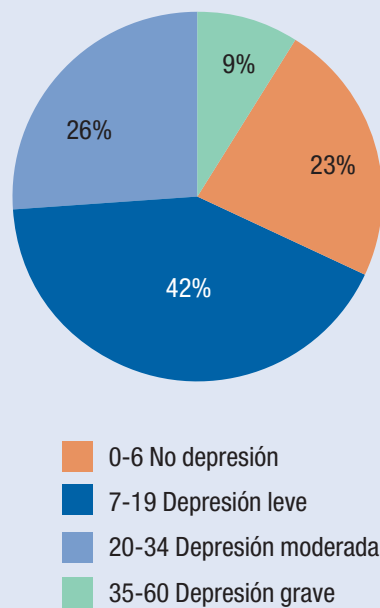
Los efectos adversos registrados por los médicos fueron principalmente de carácter leve, ninguno de ellos fue motivo de suspensión del tratamiento. Los más frecuentes fueron disfunción sexual, sudoración y estreñimiento. Solo el 7,5% de los pacientes que recibieron venlafaxina mostraron hipertensión leve, por lo tanto, no parece que las cifras de presión arterial se hayan incrementado con el uso de venlafaxina.

Consideraciones finales

Según definiciones basadas en teorías psicosociales, la satisfacción con el tratamiento enfatiza la importancia de la actitud del paciente frente a su tratamiento¹⁸ y tiene relación con la adherencia a este¹⁹ por lo que es necesario conocer las preferencias del paciente. Si existe la posibilidad, el paciente debe poder elegir. Según Badía, “un paciente más satisfecho toma la medicación correctamente durante el tiempo prescrito, lo que hace que se consiga el resultado terapéutico deseado”¹⁹. En el actual estudio, el 81% de los pacientes que tomaban la dosis de 300 mg de venlafaxina en un comprimido mostró buena adherencia y mayor satisfacción al tratamiento que los pacientes que tomaban igual dosis en dos comprimidos probablemente porque, según sus respuestas al cuestionario TSQM-9, lo consideraban más fácil, práctico y declaraban estar convencidos de que las ventajas del medicamento superan las desventajas.

Aunque no era un objetivo de este estudio, se observó eficacia del tratamiento con venlafaxina. La puntuación de la escala de MADRS

FIGURA 2. Escala MADRS. Valoración de la depresión



era baja en la mayoría de los pacientes, así como también la impresión de los pacientes sobre la gravedad de la depresión valorada mediante el cuestionario PHQ-9. La escala ICG-M mostró que el 76,4% de los pacientes estaba mucho mejor (46,6%) o moderadamente mejor (29,8%), respectivamente, que antes de comenzar el tratamiento.

En este estudio, la dosis de 300 mg/día de venlafaxina XR mostró buena tolerabilidad, una baja tasa de efectos adversos y muy bajo potencial de cardiotoxicidad reflejado en que el número de personas con hipertensión fue similar al de la población y concordante con algunos resultados publicados anteriormente³. Incluso, otros efectos adversos como las náuseas mostraron una tasa menor que la publicada en otro estudio en el que se utilizó venlafaxina en dosis de hasta 225 mg/día como control activo²⁰. Los efectos secundarios fueron generalmente derivados de su acción serotoninérgica, de carácter leve y autolimitados al comienzo del tratamiento, tal como describen algunos autores^{21,22}.

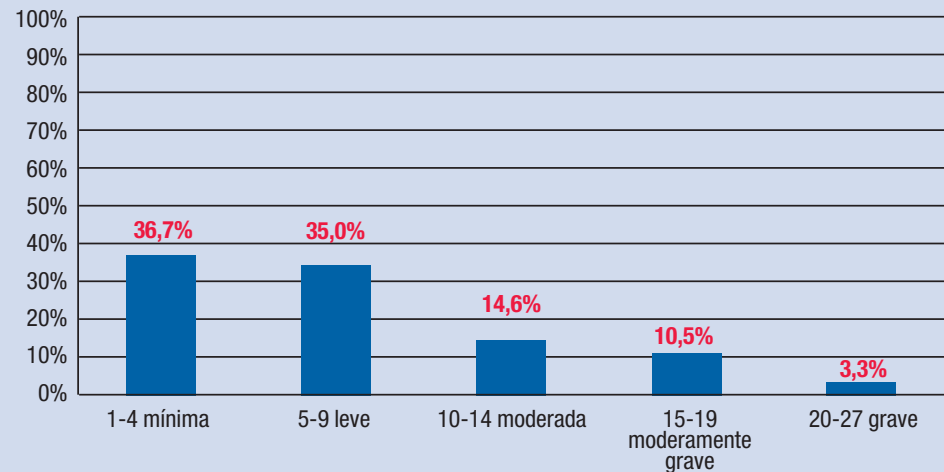
Se puede concluir que venlafaxina XR 300 mg/día es eficaz y bien tolerada, y mostró una alta tasa de remisión de síntomas depresivos en pacientes ambulatorios con depresión. La satisfacción de los pacientes es significativamente mayor con la dosis diaria en un solo comprimido comparado con dos comprimidos.

Referencias

1. AEMPS, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica Venlabrain retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. Accedido el 11 de noviembre de 2020. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84300/P_84300.html.
2. Thase ME, Shelton RC, Khan A. "Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies". *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Jun; 26(3):250-8.

FIGURA 3

Cuestionario PHQ-9. Valoración de la depresión



3. Kores Pleniscar B. "Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder". *Psychiatr Danub*. 2010; 22(3):413-7.

4. Debonnel G, Saint-André E, Hebert C, Montigny C, Lavoie N, Blier P. "Differential physiological effects of a low dose and a high dose of venlafaxine in major depression". *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10:51-61.

5. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. "Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression". *Biol Psychiatry*. 2002; 52:1166-74.

6. Thase M, Gelenberg A, Kornstein AG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan P, et al. "Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: Results from the PREVENT study". *J Psychiatric Res*. 2011; 45:412-20.

7. Kienke AS, Rosenbaum JF. "Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression". *Depress Anxiety*. 2000; 12 Suppl 1:50-4.

8. Ruiz-Doblado S, Rueda-Villar T, Casillas-Lara L. "High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients. *J Psychopharmacology*". 2009; 23 (7): 859-60.

9. National Institute for Clinical Excellence, NICE. "Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE Guidance". London, UK: *The British Psychological Society & the Royal College of Psychiatrists*. NICE, 2010.

10. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. "Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255:387-400.

11. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro M, Berck M, et al. "How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations". *Braz J Psychiatry*. 2020. Accesible en: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0935>

12. Rigueira AI. "Revisión de los estudios realizados en España de información sobre medicamentos y cumplimiento terapéutico". p. 8-23. En: Codina C. 28. Monografías Dr. Antonio Esteve. *Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos*. Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona,

2000. Accesible en: <https://www.esteve.org/publicaciones/monografias/>.

13. Gil Guillen VF. "Métodos para medir el cumplimiento". En: Codina C. 28. Monografías Dr. Antonio Esteve. *Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos*. Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona, 2000. Accesible en: <https://www.esteve.org/publicaciones/monografias/>.

14. Martínez R, Bourgeois M, Peyre F, Lobo A. "Estudio de validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg". *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1991; 11:9-14.

15. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. "Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico anti-hipertensivo y validación del test de Morisky y Green". *Atención Primaria*. 1992; 10:767-70.

16. Atkinson MJ, Sinha A, Hass S, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. "Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease". *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2:12.

17. Díez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. "Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients". *Psychosom Med*. 2001; 63: 679-86.

18. López-Torres J, Párraga I, Del Campo JM, Villena A, ADSCAMFYC Group. "Follow up patients who start treatment with antidepressants: treatment satisfaction, treatment compliance, efficacy and safety". *BMC Psychiatry*. 2013; 13:65.

19. Badía X. "La satisfacción con el tratamiento". *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(3):98-9.

20. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, Brisard C, Rosas G, Padmanabhan K, et al. "A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder". *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23:188-97.

21. Rickels K, Gallop R, Cleary S. "The course of adverse events in venlafaxine XR treatment in generalized anxiety disorder". *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(3): 258-60.

22. Ruiz-Doblado S, Ruiz-Arcos A. "Depresión melancólica, grave o psicótica, y dosis altas de venlafaxina". *Psychiatric Times*. 2021; 4. Disponible en: www.PsychiatricTimes.com.

TDAH y uso patológico de internet



Por Dr. Francisco Montañés Rada

Definiciones

Antes de entrar en las relaciones entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y las adicciones a internet, necesitamos brindar unos apuntes sobre el concepto y las definiciones de dichos trastornos.

Definición de TDAH y “adicciones a internet”

Es fácil definir el TDAH: nos vale la definición de la clasificación DSM-5 (ver más adelante)¹. Sin embargo, el DSM-5 aún no ha definido todas las adicciones a internet (solo algunas y de forma tentativa).

Y es que, antes de que un cambio se incorpore a la clasificación, por un lado se acumulan datos y por otro se crea un estado de opinión a nivel conceptual que finalmente modulan los cambios que se incorporan a la clasificación. Un ejemplo de este proceso de “modulación” relacionado con nuestro tema es la elevación por la “Task Force” de 5 a 6 síntomas para la hiperactividad en la DSM-4, desoyendo las conclusiones del “Work Group” basado en los “Field Trials” (McBurnett)². En el caso de las adicciones a internet, aún estamos muy lejos siquiera de esto.

Concepto de TDAH

Respecto a lo conceptual, en el caso del TDAH el cambio más importante en el DSM-5 ha sido hacer explícito que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo. Anteriormente estaba incluido entre los trastornos del comportamiento, junto al trastorno disocial y el negativista desafiante, lo cual facilitó un cierto estigma respecto al TDAH, al confundirse su diagnóstico con los de su grupo.

Este cambio conceptual para el TDAH se ha acompañado de cambios mayores, como el de desmontar la falacia de que los trastornos de “psiquiatría infantil” son algo diferente de los de “adultos”. La realidad es que hay trastornos que suelen aparecer en edad infantojuvenil y tienen cierta patoplastia (expresión sintomática) asociada a la edad que desaparece o se transforma al llegar a vida adulta.

Concepto de adicción a internet y adicciones comportamentales

Hay muchas preguntas pendientes de contestar sobre el fenómeno de abuso o adicción vía pantallas e internet de ciertas conductas ¿Hay adicción a internet? ¿A aplicaciones? ¿A dispositivos? ¿A pantallas? ¿Se pueden definir y medir? ¿Creamos una categoría global, o tantas categorías como conductas? ¿Qué nos puede enseñar la primera adicción

comportamental existente y reconocida por el DSM-5, como fue la ludopatía? ¿Es solo un abuso, o es una adicción?

El reconocimiento de que existen las adicciones comportamentales es el antecedente que facilitó la inclusión del trastorno por juego patológico (TJP), antigua ludopatía, en la DSM-5 dentro de la categoría de adicciones. Una justificación que da el DSM-5 al respecto es que se hizo porque había pruebas suficientes de que compartían la misma neurobiología.

Respecto a las llamadas “adicciones a internet” (término más popular), la mayoría de la literatura habla solo del medio por el que se producen estas conductas. Así, se habla de “adicción a nuevas tecnologías” o “adicción a pantallas”, al “móvil” y en definitiva el término más usado: “adicción a internet”. Sin embargo, a nuestro juicio, para el DSM y la CIE-11 lo importante es la conducta, aunque se menciona el medio (internet).

En esta revisión, usaremos el término adicción a internet (AI) o “tiempo de uso de internet”, cuando la bibliografía a la que hagamos referencia lo haya usado así. Nosotros proponemos el término “uso patológico de conductas vía internet” (UPCI) para referirnos a todos ellos, es decir, al terreno más ambiguo en el que sería tanto correcto como dudoso hablar de patología.

El DSM-5 aborda el problema de las AI en el capítulo “Afecciones que necesitan más estudio”, proponiendo inicialmente el denominado “Trastorno de juego por internet” (TJI, en inglés IGD) por ser del que más datos se dispone. El TJI se define por un patrón de uso excesivo y prolongado de juegos por internet (se refiere a videojuegos online). El diagnóstico diferencial del TJI, según el DSM, se ha de hacer con “otros usos excesivos de internet”, tales como el uso excesivo de los medios sociales (como Facebook), ver pornografía online o realizar actividades requeridas en un negocio o profesión. Este tipo de actividades no se considera análogo a TJI.

Aquí el DSM nos señala implícitamente, al excluir esos “otros usos”, que el problema de uso patológico de internet no se ciñe solo a los videojuegos. El propio manual consciente de la intensa repercusión de esos “otros usos”, pero presionado por la demora en su publicación, no lo aborda, pero como corolario final dice: “las investigaciones futuras de los otros usos de internet deberían seguir directrices similares a las que se recogen aquí”.

Los nueve criterios que definen al TJI son prácticamente los mismos a nivel conceptual y descriptivo que los nueve criterios del TJP (ludopatía), sustituyendo solo el término “juego patológico” por “juego online”. De nuevo: esto es asumir igual neurobiología para todas las adiciones comportamentales (compartida a su vez con las “no comportamentales”).

Por su parte la CIE-11 (en inglés ICD-11) establece tres criterios que deben cumplirse durante al menos 12 meses (<https://icd.who.int/en>, consultado el 3 de julio de 2023). Estos tres criterios son (a) escaso control del juego, (b) el juego ocupa el lugar de otras actividades y se convierte en una prioridad, y (c) ocupación constante del juego a pesar de sus consecuencias negativas.

Aunque el DSM-5 solo se refiere al (video) juego online como patológico (TJP), la CIE-11 define el TJP como un diagnóstico global que incluye tanto el juego online como el offline. Paradójicamente, el DSM incluye las apuestas online como una posible ludopatía (TJP).

Aquí el DSM genera una discordancia entre el recién definido TJI y el más establecido TJP, que seguramente corregirá, pero que en suma nos habla del problema conceptual de si creemos que internet es solo un medio o algo más. Nosotros creemos que es algo más que un medio y que por ello es relevante usar el término internet en cualquier futura definición^{3,4}.

Para estudiar las AI o UPI se han usado hasta ahora escalas como la de Young^{5,6} o Chen^{7,8}. Nosotros publicamos un artículo hace tiempo proponiendo el uso de dichas escalas en población española⁹, y recientemente una revisión ha mostrado que las que propusimos en su día son hoy las más usadas en la literatura¹⁰.

Actualización del TDAH

El corpus del conocimiento del TDAH se renueva constantemente^{11,12}. Sin embargo, afortunadamente los conocimientos básicos se han establecido en forma de consensos como

el de nuestro grupo GEITADH^{13,14}. Esto ha tenido efectos positivos en la mejora de la información que se encuentra en internet, que es donde miran los usuarios.

El diagnóstico del TDAH se hace por la presencia de un síndrome inatencional (con o sin el síndrome de hiperactividad-impulsividad) que genera discapacidad para la edad y el nivel de desarrollo¹⁵. La fisiopatología es por disfunción del circuito frontoestriado con implicación de los neurotransmisores de la dopamina y noradrenalina^{16, 17, 18}. La heredabilidad del trastorno (parte de la carga genética que explica la transmisión en familias) supera el 74%^{19,20}. La implicación ambiental existe en menor grado²¹. Según la edad cambian los

El uso patológico de conductas vía internet (UPCI) es un problema creciente, que afecta a toda la sociedad.

subtipos, siendo el combinado el más frecuente (80%). Todos los síntomas mejoran con el tiempo, primero los de hiperactividad. Los síntomas del TDAH pueden persistir en vida adulta en un 60% de casos con algún grado de discapacidad^{22, 23} y se puede llegar a diagnosticar de TDAH al 2,5% (95% CI: 2.1–3.1) de los adultos y al 15% de los casos infantiles en las series menores^{24, 25, 26}.

La prevalencia del TDAH es de alrededor de un 5,3% (95% CI: 5.01–5.56)²⁷. Es más frecuente en los niños que en las niñas cuanto menor es la edad, igualándose la proporción al llegar a vida adulta (4:1 en población clínica 2,5:1 población general)²⁸.

El TDAH se presenta asociado a otros trastornos, especialmente otros trastornos del neurodesarrollo. El más frecuente es el trastorno negativista desafiante, seguido de los trastornos del aprendizaje (lectura y escritura y torpeza motora especialmente), tics tipo Guilles de la Tourette, ansiedad y depresión. En vida adulta se asocia a trastorno de pánico²⁹, y especialmente a depresión (sobre todo si en la infancia hubo desregulación emocional). La controvertida relación con la bipolaridad puede ser un artificio de confundir la irritabilidad persistente propia de la desregulación emocional con la irritabilidad episódica propia del trastorno bipolar (el lector interesado puede profundizar en esta controversia a partir de los artículos de Leibenluft, Leigh y Stringaris^{30, 31}).

El pronóstico a largo plazo es negativo si no se sigue ninguna terapia³². Sin tratamiento aparecen con mayor frecuencia falta de adquisiciones académicas, expulsiones del sistema educativo, problemas de interacción con compañeros³³, conductas de riesgo asociadas a

impulsividad y consumo de sustancias³⁴, conducción temeraria, comportamiento sexual de riesgo³⁵, patología comórbida y toxicidad psicosocial que se genera contra ellos.

El tratamiento farmacológico de primera línea en el TDAH (metilfenidato) suele generar respuesta en el 80% de casos. Mejoran más, obviamente, los síntomas de hiperactividad seguidos de los de impulsividad, siendo menos exitoso o al menos más difícil de evaluar la mejoría para los síntomas nucleares (síntomas de inatención). Existen diferencias en eficacia y tolerabilidad según el evaluador (padres profesores o clínicos) y según la edad¹². Por sus escasos efectos secundarios, el estimulante más utilizado en niños es metilfenidato.

La irrupción de internet

La irrupción de internet en nuestras vidas ha supuesto un cambio profundo tanto cuantitativo como cualitativo, modificando tecnologías previas y creando nuevas, cambiando nuestros hábitos individuales y por tanto los de la sociedad.

El uso patológico de conductas vía internet (UPCI) es un problema creciente, que afecta a toda la sociedad, pero que muestra un impacto preocupante en los niños. Una revisión del año 2020 de 53 estudios en 17 países sugiere una prevalencia del TJI del 3.05%³⁶.

Se vislumbran ya en algunas de las publicaciones científicas las consecuencias de las llamadas Nuevas Tecnologías (NNT), como los incrementos de patología física, psíquica e incluso cambios neuroestructurales, que revisaremos a continuación.

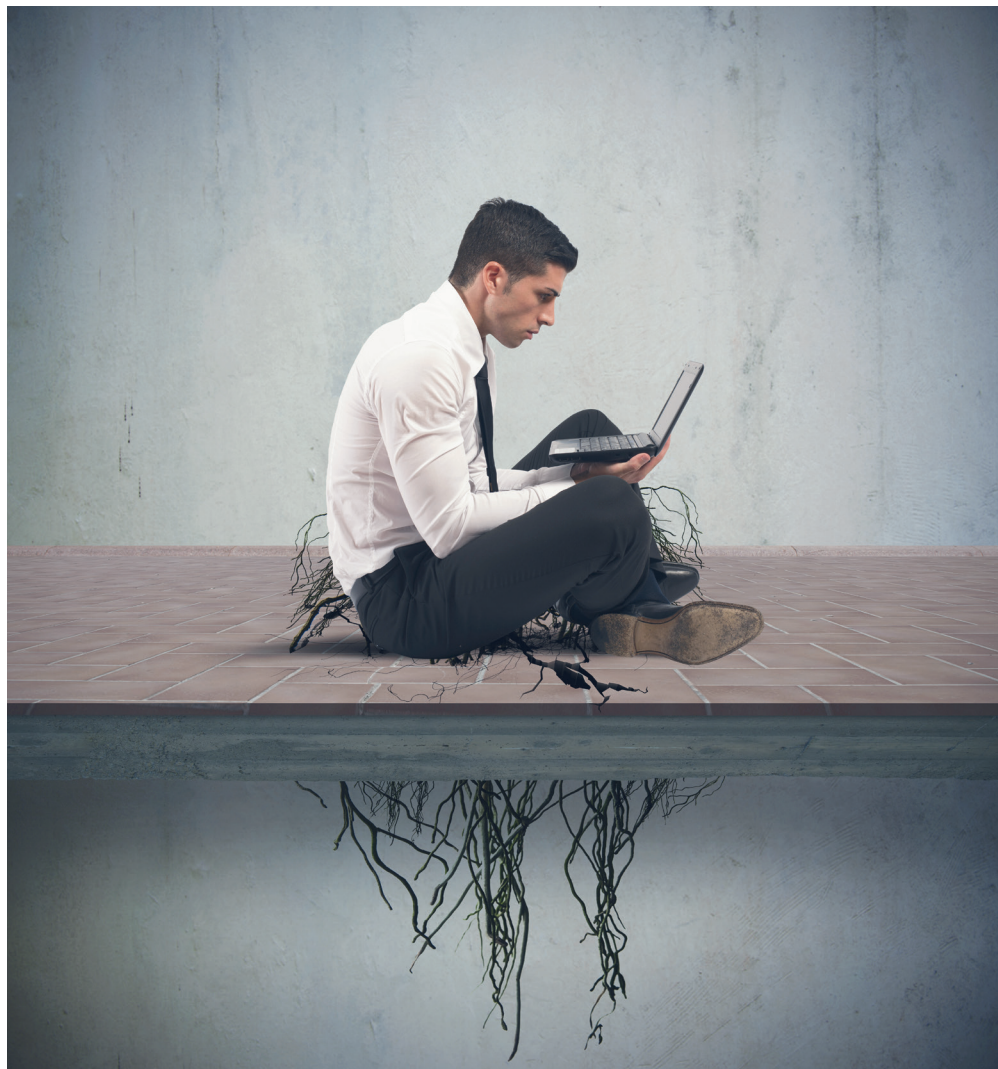
Las primeras alarmas provinieron del campo de la lectura comprensora, especialmente obvio en el grupo de los nacidos en los años 60, puesto que han podido vivir con y sin NNT. Los estudios muestran que hay un 30% de ineficiencia en lectura vía medios digitales^{37,38}, cambios cognitivos asociados a la exposición digital (superficialidad en la comprensión lectora y forma de aprehender información), empeoramiento de cuadros psiquiátricos en determinados ámbitos (siendo la exposición a Facebook la más estudiada³⁹) y otros efectos preocupantes como el ciberbullying⁴⁰.

Los adolescentes y los pacientes con ciertas patologías psiquiátricas son más vulnerables al impacto de un excesivo tiempo de uso de internet^{41, 42, 43}. Los adolescentes carecen, aún más que los adultos, de estrategias cognitivas suficientes para regular su uso.

El impacto es claramente muy diferente según el sexo (medios sociales usados en abuso más por mujeres y videojuegos o instrumental por varones), los varones más que las mujeres y la edad /mayor pico de riesgo entre los 12 y 15 años⁴⁴.

El otro factor que más influye, como ya hemos mencionado, en los efectos nocivos del uso patológico de internet (UPI) son las vulnerabilidades psicológicas.

Se encuentran asociados al UPI la presencia de TDAH⁴⁵, trastorno obsesivo compulsivo



(TOC), ansiedad^{46,47}, depresión⁴⁸, sueño deficiente⁴⁹, sobrepeso y obesidad⁵⁰, alta intolerancia a la frustración⁵¹ o empeoramiento de los rasgos del espectro autista con o sin TDAH asociado⁵². Los síntomas depresivos y la tendencia al suicidio se asocian al tiempo de uso de las pantallas, el uso nocturno de dispositivos digitales y la dependencia del teléfono móvil.

De todas las asociaciones, el TDAH es el factor de mayor riesgo independientemente de la edad⁴.

La UPI o la adicción a internet parecen generar problemas atencionales⁵³, hablándonos de una relación bidireccional que parece ser debida a tener similar sustrato neurobiológico⁵⁴. La desregulación emocional asociada a varios de los trastornos previos es, junto a la impulsividad, un factor contribuyente común⁵⁵. Otra patología en la que parece haber una relación bidireccional de causa efecto es la depresión y el UPI^{56,57}.

Hay otros muchos factores que pueden modular el efecto del tiempo frente a la pantalla: la duración, el contenido, el uso después del anochecer, el tipo de medio y el número de dispositivos⁵⁸.

Respecto a los efectos sobre la salud física: el tiempo excesivo frente a la pantalla se asocia a un sueño deficiente y a factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, obesidad, colesterol HDL bajo, alta excitación simpática, desregulación del cortisol y resistencia a la insulina. Otras consecuencias para la salud física incluyen problemas de visión y reducción de la densidad ósea⁵⁸.

Los contenidos violentos y de ritmo rápido activan la dopamina y las vías de recompensa afectando la neurobiología vulnerable subyacente, alterando aún más la regulación emocional, la impulsividad y el control cognitivo que pudiera estar presente. La exposición temprana y prolongada a contenidos violentos también está vinculada al riesgo de comportamiento antisocial y un menor comportamiento prosocial⁵⁸.

Empieza a haber a la vez estudios neuroestructurales sobre los efectos del uso de medios audiovisuales vía internet. En niños de 5 años hay asociación entre UPI y reducción de la integridad estructural de los tractos de la materia blanca, todo ello asociado a problemas con habilidades lingüísticas⁵⁹.

El Brain Cognitive Development Study detectó una disminución del grosor cortical conforme más tiempo de uso de internet se hacía en 4.277 adolescentes⁶⁰, sugiriendo para algunos autores un envejecimiento prematuro cerebral⁶¹.

Una revisión de todos los artículos recientes muestra que hay alteraciones estructurales que podemos encontrar en otras adicciones no comportamentales (activación ante recompensa vía dopamina, disminución de actividad relacionada con control de impulsos o toma de decisiones y menor conectividad relacionada con control cognitivo, funciones ejecutivas), especialmente si van asociadas a TDAH, acompañado todo ello de reducción de tamaño de áreas de sustancia blanca y gris⁶¹.

Los efectos estructurales pueden afectarse sin embargo por el tipo de uso y no solo por el tiempo de uso. Así, la búsqueda sencilla online puede reforzar circuitos⁶². Sin embargo, la actividad multitarea persistente puede generar fallo en el funcionamiento cognitivo⁶³.

El tratamiento del TDAH se ha demostrado tan eficaz en el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH como sus comorbilidades⁴. Sin embargo, faltan estudios similares de mejora en el UPI o el trastorno por (vídeo) juego online (TJI). La revisión más reciente de Zajac et al muestra que hay demasiados estudios con problemas metodológicos en esta área, con muchas propuestas de todo tipo: terapia familiar, terapias integradoras, cognitivas (CBT) con o sin medicación, incluso terapias de corte campamento militar. De todas ellas la mejor terapia, especialmente en pacientes con comorbilidad, es la combinación de CBT con medicación. De todas las medicaciones, el uso de metilfenidato no solo mejoró los síntomas del TDAH, sino que también redujo el tiempo que se pasaba online⁶⁴. Otra medicación que ha mostrado su eficacia para el TJI es la atomoxetina, aunque comparada con metilfenidato controla peor los síntomas del TDAH⁶⁵. Ha habido ensayos, pero con peores resultados, con medicación glutamatérgica (memantina), estabilizadores del humor (litio, antiepilépticos), bupropion y alfa 2 agonistas⁶⁶.

Como conclusión

Se está avanzando en la conceptualización del uso patológico de internet (UPI), como una adicción comportamental. De momento tenemos una definición tentadora en la DSM-5 y CIE-11 de uno de sus trastornos, el trastorno por (vídeo)juego online (TJI), superando en parte la fase de usar solo escalas sin sustento conceptual como aproximación al problema.

El problema, según se ha reseñado, es mayor en jóvenes, más en adolescentes y más en pacientes con vulnerabilidad psiquiátrica. De todas ellas la más asociada bidireccionalmente con el UPI es el TDAH.

En consultas específicas de TDAH, el uso patológico de internet ha pasado de un hallazgo a ser la norma y a condicionar el tratamiento, puesto que empeora claramente el pronóstico, asociando discapacidades propias a las del TDAH.

Si asociamos la prevalencia del TJI (3,5%), que es solo un subtipo de UPI, a la del TDAH (5%), y recordamos todos los efectos negativos en el largo plazo de ambas condiciones, queda clara la necesidad de valorar siempre la presencia de UPI o TJI en consultas de TDAH y de profundizar en estudios sobre el impacto de terapias como la CBT y el tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes.

Dr. Francisco Montañés Rada es el jefe de Unidad Hospital Universitario Fundación Alcorcón, responsable del programa de TDAH y profesor de Psiquiatría en la Universidad Rey Juan Carlos.



Referencias

- American Psychiatric Association, APA. (2014). "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5" (5a. ed.). Madrid: *Editorial Médica Panamericana American Psychiatric Association* (2013). "Diagnostic and statistical manual of mental disorders". 5th ed. Washington: *American Psychiatric Publishing*.
- McBurnett K, Lahey BB, Pfiffner LJ. "Exceptional Children", Vol. 60, No.2, pp. 108-117.
- Pontes H, Schivinski B, Sindermann C, et al. "Measurement and conceptualization of gaming disorder according to the World Health Organization framework: the development of the gaming disorder test". *International Journal of Mental Health and Addiction* 2019. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s11469-019-00088-z.
- Lampropoulou P, Siomos K, Floros G, Christodoulou N. "Effectiveness of Available Treatments for Gaming Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review". *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2022 Jan;25(1):5-13. doi: 10.1089/cyber.2021.0067. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34665018.
- Young, K., 1998. "Internet Addiction: The Emergence of a New Clinical Disorder". *CyberPsychology & Behavior*, 1(3), pp.237-244.
- Puerta-Cortés D. X., C.X., Chamarro A. "Análisis de las propiedades psicométricas de la versión en español del Internet Addiction Test". *Trastornos Adictivos*, 2012; 14(4): p. 99-104.
- Chen SH, W.L., Su YJ, et al. "Development of Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study". *Chin J Psychol*, 2003. 45: p. 279-94.
- Ko, C.H., et al. "Screening for Internet addiction: an empirical study on cut-off points for the Chen Internet Addiction Scale". *Kaohsiung J Med Sci*, 2005. 21(12): p. 545-51.
- Ruiz-Manrique G, Tajima-Pozo K, Montañés-Rada F. "Propuesta de escalas en población española para adicción a internet [Scales for internet addiction in spanish population: A proposal]". *Vertex*. 2017 Mar;28(132):98-103. Spanish. PMID: 29522628.
- Marin MG, Nuñez X, de Almeida RMM. "Internet Addiction and Attention in Adolescents: A Systematic Review". *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2021 Apr;24(4):237-249. doi: 10.1089/cyber.2019.0698. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33121255.
- Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, et al. "The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder". *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Sep; 128:789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549739; PMCID: PMC8328933.
- Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen HC, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A. "Comparative efficacy and tolerability of medications for attention deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis". *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30097390; PMCID: PMC6109107.
- Sasot-Llevadot J, Ibáñez-Bordas RM, Soto-López A, Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Alda-Díez JA, Cantó-Díez T, Catalá MA, Ferrin-Erdozáin M, García-Giral M, Graell-Bernal M, Granada-Jiménez O, Herreros-Rodríguez Ó, Mardomingo-Sanz MJ, Mojarro-Práxedes D, Morey-Canyelles J, Ortiz-Guerra J, Pàmies-Massana M, Rey-Sánchez F, Romera-Torrens M, Rubio-Morell B, Ruiz-Lázaro PM, Ruiz-Sanz F; Grupo de Especial Interés en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (GEITDAH). "Consenso del GEITDAH sobre los trastornos de conducta en niños y adolescentes [GEITDAH consensus on conduct disorders in children and adolescents]". *Rev Neurol*. 2015 Aug 16;61(4):167-82. Spanish. PMID: 26204088.
- Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Catalá MA, Ruiz-Sanz F, Ruiz-Lázaro PM, Herreros-Rodríguez O, García-Giral M, Ortiz-Guerra J, Alda-Díez JA, Mojarro-Práxedes D, Cantó-Díez T, Mardomingo-Sanz MJ, Sasot-Llevadot J, Pàmies M, Rey-Sánchez F; Grupo de Especial Interés En El Tdah (GEITDAH). "Consenso del GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad [GEITDAH consensus on attention deficit hyperactivity disorder]". *Rev Neurol*. 2010 Nov 16;51(10):633-7. Spanish. PMID: 21069642.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. "Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type". *Am J Psychiatry*. 2000; 157:816-818.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. "Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder". *JAMA* 2002; 288(14): 1740-8.
- Castellanos FX, Acosta MT. "Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad". *Rev Neurol* 2004; 38(Suppl 1): S131-6.
- Lazar JW, Frank Y. "Frontal systems dysfunction in children with attention deficit/ hyperactivity disorder and learning disabilities". *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1998; 10(2): 160-7.
- Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. "Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype". *Psychol Med* 1997;27(2):291-300.
- Faraone SV, Larsson H. "Genetics of attention deficit hyperactivity disorder". *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):562-575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889.
- Robson AL, Pederson DR. "Predictors of individual differences in attention among low birth weight children". *J Dev Behav Pediatr* 1997; 18(1): 13-21.

NUEVO

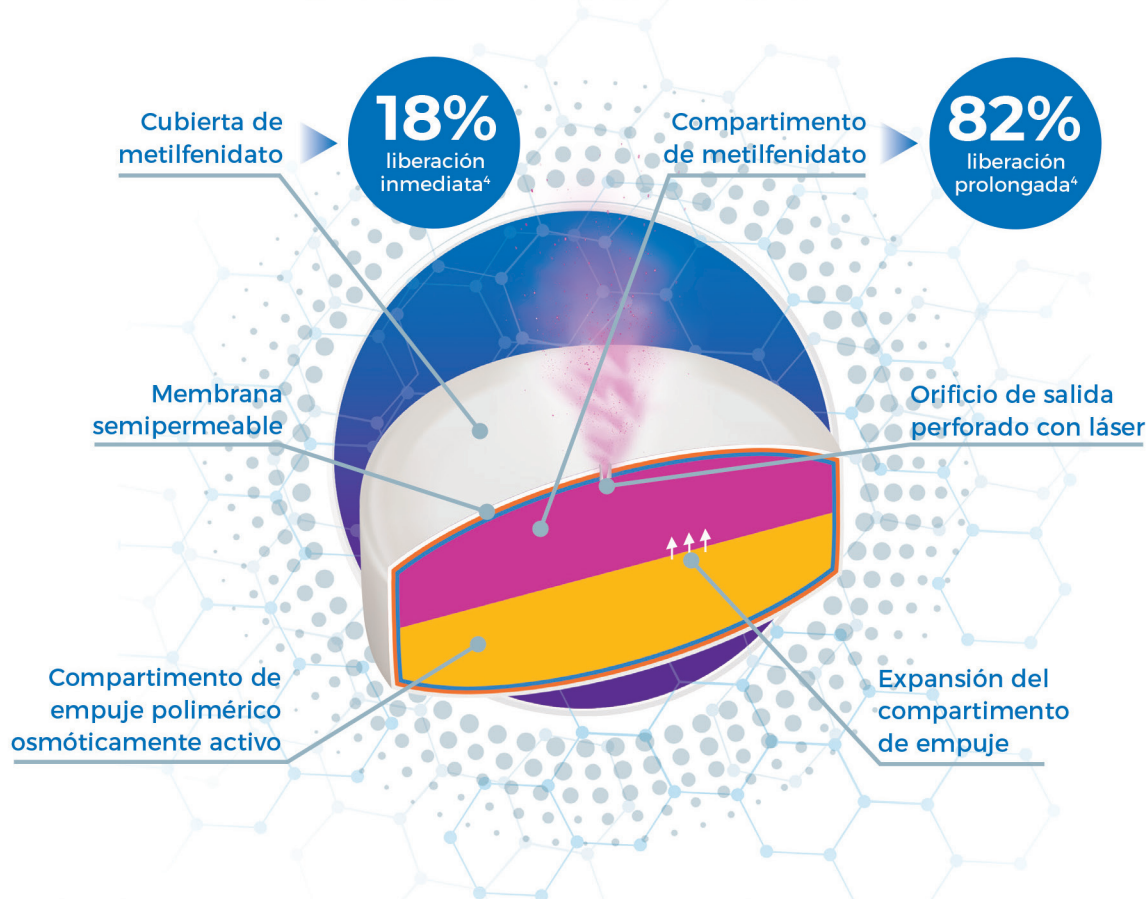


Atenza
Comprimidos de liberación prolongada EFG Metilfenidato hidrocloreuro



En TDAH en niños a partir de 6 años¹

Liberación prolongada con tecnología osmótica
OROS® "Push-Pull"^{1,2}



- Comprimidos redondos¹
- Menos longitud^{1,3}
- Menos lactosa^{1,3}



Atenza 18 mg

Comprimidos de liberación prolongada EFG (30 comp.)
C.N. 732784.4



Atenza 27 mg

Comprimidos de liberación prolongada EFG (30 comp.)
C.N. 732782.0



Atenza 36 mg

Comprimidos de liberación prolongada EFG (30 comp.)
C.N. 732783.7



Atenza 54 mg

Comprimidos de liberación prolongada EFG (30 comp.)
C.N. 732781.3

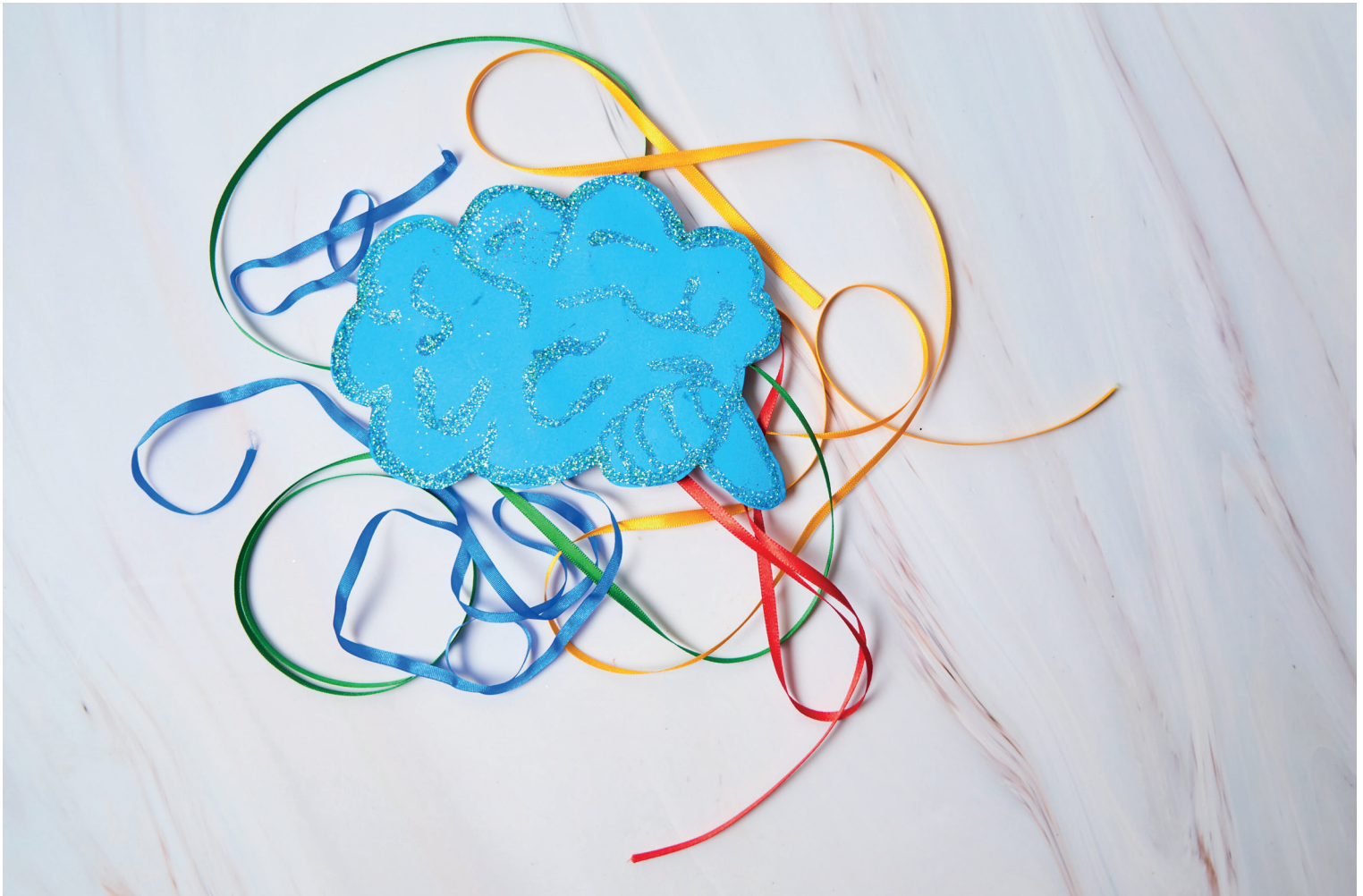


Exeltis
Rethinking healthcare

22. Faraone, S. V., Biederman, J. & Mick, E. "The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies". *Psychol. Med.* 36, 159–165 (2006).
23. Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. "Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type". *Am. J. Psychiatry* 157, 816–818 (2000).
24. Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A. & BiYer, I. "Prevalence and correlates of adult attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis". *Br. J. Psychiatry* 194, 204–211 (2009).
25. Michielsen, M. et al. "Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands". *Br. J. Psychiatry* 201, 298–305 (2012).
26. Guldberg-Kjar, T. & Johansson, B. "Old people reporting childhood AD/HD symptoms: retrospectively self-rated AD/HD symptoms in a population-based Swedish sample aged 65–80". *Nord. J. Psychiatry* 63, 375–382 (2009).
27. Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis". *Am. J. Psychiatry* 164, 942–948 (2007).
28. Matte, B. et al. "ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults". *Psychol. Med.* 45, 361–373 (2015).
29. Biederman, J., Newcorn, J. & Sprich, S. "Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders". *Am. J. Psychiatry* 148, 564–577 (1991).
30. Leibenluft, E. (2012). "Severe Mood Dysregulation, Irritability, and the Diagnostic Boundaries of Bipolar Disorder in Youths". *The American Journal of Psychiatry*. 168(2): 129–142.
31. Stringaris, A et al. (2009). "Adult Outcomes of Youth Irritability: A 20-Year Prospective Community-Based Study". *The American Journal of Psychiatry*. 166(9): 1048–1054.
32. Biederman, J. et al. "Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder". *Am. J. Psychiatry* 150, 1792–1798 (1993).
33. Feldman, H.M.; Reiff, M.I. "Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents". *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 838–846.
34. Franke, B.; Michelini, G.; Asherson, P.; Banaschewski, T.; Bilbow, A.; Buitelaar, J.K.; Cormand, B.; Faraone, S.V.; Ginsberg, Y.; Haavik, J.; et al. "Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan". *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2018, 28, 1059–1088.
35. Barkley, R.A.; Fischer, M.; Smallish, L.; Fletcher, K. "Young adult outcome of hyperactive children: Adaptive functioning in major life activities". *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 2006, 45, 192–202.
36. Stevens, M., Dorstyn D, Delfabbro P, et al. "Global prevalence of gaming disorder: a systematic review and metaanalysis". *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2020, 000486742096285. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1177/0004867420962851.
37. Delgado, Pablo and Ladislao Salmerón. 2021. "The Inattentive on-Screen Reading: Reading Medium Affects Attention and Reading Comprehension Under Time Pressure." *Learning and Instruction* 71: 101396. doi:10.1016/j.learninstruc.2020.101396. https://dx.doi.org/10.1016/j.learninstruc.2020.101396.
38. Fontaine, Guillaume, Ivry Zagury-Orly, Simon de Denus, Marie Lordkipanidzé, Marie-France Beauchesne, Marc-André Maheu-Cadotte, Michel White, Nicolas Thibodeau-Jarry, and Patrick Lavoie. 2020. "Effects of Reading Media on Reading Comprehension in Health Professional Education: A Systematic Review Protocol." *JBIR Evidence Synthesis* 18 (12): 2633–2639. doi:10.11124/JBIR-D-19-00348. https://search.proquest.com/docview/2435530130.
39. Settanni M, Marengo D, Fabris MA, et al. "The interplay between ADHD symptoms and time perspective in addictive social media use: a study on adolescent Facebook users". *Children and Youth Services Review* 2018; 89:165–170.
40. Yen C, Chou W, Liu T, et al. "Cyberbullying among male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence, correlates, and association with poor mental health status". *Research in Developmental Disabilities* 2014; 35:3543–3553.
41. Blinka L, S ˇ kar ˇ upova ˇ K, S ˇ ev ˇ c ˇ i ˇ kova ˇ A, et al. "Excessive internet use in European adolescents: what determines differences in severity?". *International Journal of Public Health* 2015; 60:249–256.
42. Kaltiala-Heino R, Lintonen T, Rimpela A. "Internet addiction? Potentially problematic use of the Internet in a population of 12–18 year-old adolescents". *Addiction Research and Theory* 2004; 12:89–96.
43. Yang J, Guo Y, Du X, et al. "Association between problematic internet use and sleep disturbance among 50. Adolescents: the role of the child's sex". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018; 15:2682
44. Floros G, Siomos K. "Patterns of choices on video game genres and Internet addiction". *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 2012; 15:417–424.
45. Lu WH, Chou WJ, Hsiao RC, et al. "Correlations of internet addiction severity with reinforcement sensitivity and frustration intolerance in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder: the moderating effect of medications". *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10:268.
46. Floros G, Siomos K. "The relationship between optimal parenting, Internet addiction and motives for social networking in adolescence". *Psychiatry Research* 2013; 209: 529–534.
47. Siomos K. (2020) Chapter 42 "Gaming disorder". In: Gerasimos A. Kolaitis et al., ed. *Modern psychiatry of children and adolescents*. Beta, pp. 269–273. ISBN: 978-960-452- 300-9.
48. Jeong H, Yim H, Lee S, et al. "Reciprocal relationship between depression and Internet gaming disorder in children: a 12-month follow-up of the iCURE study using crosslagged path analysis". *Journal of Behavioral Addictions* 2019; 8:725–732.
49. Yang J, Guo Y, Du X, et al. "Association between problematic internet use and sleep disturbance among 50. adolescents: the role of the child's sex". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018; 15:2682
50. Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T, et al. "Association between problematic internet use, sociodemographic variables and obesity among European adolescents". *The European Journal of Public Health* 2016; 26:617–622.
51. Lu WH, Chou WJ, Hsiao RC, et al. "Correlations of internet addiction severity with reinforcement sensitivity and frustration intolerance in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder: the moderating effect of medications". *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10:268.
52. Chen Y, Chen S, Gau SS. "ADHD and autistic traits, family function, parenting style, and social adjustment for Internet addiction among children and adolescents in Taiwan: a longitudinal study". *Research in Developmental Disabilities* 2015; 39:20–31.
53. Wang B, Yao N, Zhou X, et al. "The association between attention deficit/hyperactivity disorder and internet addiction: a systematic review and meta-analysis". *BMC Psychiatry* 2017; 17. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1186/s12888-017-1408-x.
54. Paulus F, Sinzig J, Mayer H, et al. "Computer gaming disorder and ADHD in young children—a population-based study". *International Journal of Mental Health and Addiction* 2017; 16:1193–1207
55. Chang C, Chang Y, Cheng H, et al. "Treatment efficacy of internet gaming disorder with attention deficit hyperactivity disorder and emotional dysregulation". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2020; 23:349–355.
56. Chou, Wen-Jiun, Tai-Ling Liu, Pinchen Yang, Cheng-Fang Yen, and Huei-Fan Hu. 2014. "Multi-Dimensional Correlates of Internet Addiction Symptoms in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Psychiatry Research* 225 (1): 122–128. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.003. https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0165178114008555.
57. Aboujaoude E. "Problematic Internet use: an overview". *World Psychiatry* 2010;9:85–90.
58. Lissak G. "Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study". *Environ Res.* 2018 Jul;164:149–157. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.015. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29499467.
59. HuYon JS, Dudley J, Horowitz-Kraus T, et al. "Associations between screen-based media use and brain white matter integrity in preschool-aged children". *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):e193869.
60. Paulus MP, Squeglia LM, Bagot K, et al. "Screen media activity and brain structure in youth: evidence for diverse structural correlation networks from the ABCD study". *Neuroimage.* 2019;185:140–153.
61. Weinstein A, Lejoyeux M. "Neurobiological mechanisms underlying internet gaming disorder". *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Jun;22(2):113–126. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.2/aweinstein. PMID: 32699511; PMCID: PMC7366941.
62. Small GW, Moody TD, Siddarth P, Bookheimer SY. "Your brain on Google: patterns of cerebral activation during Internet searching". *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17:116–126.
63. Bohle H, Rimpel J, Schauenburg G, et al. "Behavioral and neural correlates of cognitive-motor interference during multitasking in young and old adults". *Neural Plast.* 2019;2019:9478656. doi:10.1155/2019/9478656.
64. Zajac K, Ginley M, Chang R. "Treatments of internet gaming disorder: a systematic review of the evidence". *Expert Review of Neurotherapeutics* 2019; 20:85–93.
65. Park J, Lee Y, Sohn J, et al. "Effectiveness of atomoxetine and methylphenidate for problematic online gaming in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder". *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2016; 31:427–432.
66. Łukawski K, Rusek M, Czuczwar S. "Can pharmacotherapy play a role in treating internet addiction disorder?" *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2019; 20:1299–1301.

PROGRAMA PERSONALIZADO PSYCHVIEW

Avances y desafíos del TDAH del adulto



Por Heidi Anne Duerr, MPH

Teresa Cerulli MD y Anthony L. Rostain MD, MA, explican los muchos avances que se han realizado en los últimos 20 años en el campo del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) del adulto, en un reciente programa personalizado de video de PsychView.

“Las buenas noticias son que gracias a nuestros esfuerzos para educar, tanto al público como a los profesionales de la salud, sobre el hecho de que el TDAH existe en el adulto, este se ha convertido en algo cada vez más reconocido por un número creciente de personas,” comenta Rostain, director fundador del Programa de Investigación y Tratamiento del TDAH del Adulto (*Adult ADHD Treatment and Research Program*) y profesor emérito de psiquiatría y pediatría de la Escuela de Medicina Perelman de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia. No obstante, tanto Rostain como Cerulli, presidente y director médico de Cerulli & Associates en North Andover, Massachusetts, y docente y supervisor clínico en la Escuela de Medicina de Harvard y del Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston,

están de acuerdo con que siguen existiendo dificultades en la práctica clínica, tales como prejuicios, así como una respuesta incompleta al tratamiento.

Reconocer y enfrentarse a los prejuicios y a las barreras

Los prejuicios que se asocian con la etiqueta de TDAH han levantado barreras para la atención de estas personas, según la opinión de Cerulli y Rostain. Rostain señala que la desconfianza en aquellas comunidades más desfavorecidas propicia una falta de diagnóstico de los casos. Prejuicios no conscientes pueden también influenciar el juicio de los profesionales clínicos, lo que les hace confundir el TDAH con ansiedad o depresión.

Otra posibilidad que indica Rostain “es confundir la discapacidad social que se asocia con el TDAH del adulto con un trastorno de personalidad narcisista u otro tipo de trastornos del Cluster B cuando, de hecho, la auto-regulación de base lleva a estas personas a tener dificultades para comportarse de una manera que, o bien consideraríamos que es socialmente adecuada, o no suficientemente madura para su edad”.

Cerulli añade “el otro prejuicio que yo veo, especialmente en el TDAH del adulto, es que muchas personas no se acercan a causa de que

tienen miedo de que la gente vaya a pensar que solo están intentando obtener sustancias”, lo que retrasa su diagnóstico. “El estigma que se crea alrededor de los estimulantes sigue siendo probablemente uno de los mayores obstáculos a los que nos enfrentamos”, dice Rostain. “Oyes la misma historia una y otra vez”. Comenta que los pacientes le han dicho que “yo sabía que lo tenía desde joven, pero mis padres no estaban dispuestos en absoluto a llevarme al médico, porque no querían que empezara a tomar medicación estimulante”.

Siempre buscando el lado positivo, ambos están de acuerdo en que esto también supone una importante oportunidad para el clínico. “Es la labor del psiquiatra y de otros profesionales de salud mental el decir: ‘el TDAH no se deber equiparar con tomar estimulantes’. El TDAH es una enfermedad que necesitamos comprender. Produce un impacto crónico y bastante importante sobre el funcionamiento, por lo que debemos abordarlo de muy diversas maneras”, apostilla Rostain.

El impacto de la alteración funcional

Rostain y Cerulli coinciden en que las pruebas de imagen funcional juegan un papel fundamental en las vidas de sus pacientes. Dice Rostain: “pienso que el TDAH se está volviendo cada vez más discapacitante conforme

evoluciona nuestra sociedad”. “Esta discapacidad afecta a muchos aspectos de las vidas de los pacientes, más allá de los problemas en el trabajo y en la educación”, añade Cerulli.

Explica Rostain que: “la mayor parte de las personas adultas con TDAH tiene problemas con todo, desde controlar el tiempo, hacer las cosas y seguir las indicaciones”. “También está el asunto de la impulsividad, el control de las emociones y ser capaces de pensar antes de hablar y no simplemente ir saltando en un millón de direcciones, sino, por ejemplo, ser realmente capaces de manejar la frustración. Y no sufrir demasiados accidentes de coche o que les pongan muchas multas por exceso de velocidad.”

El manejo de las relaciones personales y profesionales puede ser igualmente complicado. A las personas con TDAH suele calificárselas como poco consideradas cuando olvidan citas importantes o interrumpen a la gente. Rostain señala que: “continúa habiendo mucho rechazo social”. “Cuando se examinan los datos de los estudios epidemiológicos nacionales, resulta muy obvio que la comorbilidad número uno de las personas adultas con TDAH sea el trastorno de ansiedad social. Y yo pienso que esto se produce por las experiencias repetidas de rechazo social o fracaso social.”

Cerulli coincide con este punto de vista: “supone un problema muy grande para los pacientes”. “Las tasas de divorcio llegan a ser el doble cuando uno de los cónyuges padece TDAH. Sinceramente, confío en que los que ven esto reciban el mensaje y comprendan que el TDAH supone un problema de la regulación de la atención, de la auto-regulación del comportamiento y del control de los propios pensamientos, en términos de organización, planificación y gestión del tiempo: influye en todo.”

Según Rostain, todo esto acaba sumando y puede conducir a provocar una baja autoestima. “Tienen un sentimiento persistente de falta de adecuación, efectividad y, de alguna forma, de no cumplir con las expectativas de las personas. Esto puede llevarles a que desarrollen mecanismos de afrontamientos poco afortunados, tales como una mayor dependencia del alcohol o de otras sustancias, así como la tendencia a asumir compromisos excesivos que luego no son realmente capaces de cumplir, con un sentimiento persistente de estar estresados.”

Psicoeducación y toma de decisión compartida

Ambos señalan que el primer paso para el tratamiento es la psicoeducación. Esto incluye tanto al paciente como a su pareja, así como a otros miembros cercanos de la familia, y debe contribuir a definir las expectativas. Conforme el paciente entiende lo que sus cerebros saben hacer bien y lo que no, es importante ayudarle enseñándole habilidades que le apoyen, tales como el hacer ajustes en su entorno y en la programación de sus actividades. También indican que las habilidades de comunicación pueden mejorar las relaciones,

especialmente si surgen conflictos. Rostain resume el concepto diciendo: “las pastillas no enseñan habilidades.”

Cerulli y Rostain apoyan asimismo la toma de decisiones compartidas. Así, Cerulli habla con sus pacientes sobre su tratamiento y sobre qué es lo más importante para ellos. Le gusta dar a los pacientes diferentes opciones y, en ocasiones, les hace saber cuál sería su propia elección. En sus palabras: “la toma de decisión compartida le da poder a una persona que, de otro modo, probablemente tendría una baja autoestima para prestar atención a los detalles”.

“El estigma que se crea alrededor de los estimulantes sigue siendo probablemente uno de los mayores obstáculos a los que nos enfrentamos”.

Rostain también emplea la toma de decisión compartida para fijar los objetivos, los métodos para lograrlos y el marco temporal para conseguirlos. Explica: “hay que ser realista, en el sentido de que esto constituye un proceso en el que nos embarcamos juntos. Vamos a intentar distintas cosas según las prioridades que tú marques”. “El fin del tratamiento es ayudar a las personas a que funcionen mejor. No se trata solo de reducir los síntomas, sino de mejorar el funcionamiento en diversas esferas de la vida. Y por eso es importante, para que sea una toma de decisión compartida, tener una conversación real”.

Cerulli muestra su acuerdo y señala que, dado que los criterios de DSM y las listas de comprobación solo ayudan en lo que ayudan, es por lo tanto crucial descubrir qué es lo importante para el paciente. “Para algunos de ellos es: ‘quiero ser capaz de tener una

conversación con mis hijos, o con mi pareja, sin enfurecerme’, algo así. O, para otro: ‘quiero completar mi jornada de trabajo de un modo más efectivo o más eficiente’. Para otro: ‘quiero ser capaz de sentarme a leer un libro y disfrutar de él’. Existen diferentes prioridades para cada persona.”

Sopesar y decidir sobre opciones de tratamiento

Aunque los estimulantes han sido habitualmente la primera línea de tratamiento, existen otras opciones diferentes a considerar. Rostain y Cerulli afirman: “Los estimulantes pueden ser efectivos, pero también pueden ser objeto de abuso y poseen connotaciones negativas asociadas a su uso”. “Además, no funcionan en todo momento”, dice Rostain y añade que los fármacos no estimulantes tienen la ventaja de que su efecto es para las 24 horas del día y que carecen de potencial de abuso, pese a que los datos sobre su eficacia no sean tan sólidos. A diferencia de los estimulantes, para los que se pueden tomar “vacaciones de medicación”, los fármacos no estimulantes deben tomarse todos los días. En las personas adultas con TDAH, Rostain suele considerar el empleo de estimulantes en formulaciones de efecto prolongado, ya que los días de dichas personas son más largos. “El gran cambio que se ha producido es en cómo hemos pasado a considerar los estimulantes en la última década. Ha sido realmente examinar los datos y decir: ‘efectivamente, tenemos mejor adherencia y menos problemas cuando se recetan formulaciones de efecto prolongado de las medicaciones”.

Por lo tanto, ¿cómo elegir entre las opciones de anfetamina y metilfenidato? Rostain comenta que “siempre digo que hay que hablar con el paciente sobre las diferencias en el perfil de los dos. Investiga si ya han recibido alguna de ellas. Muchos de nuestros pacientes adultos han recibido tratamiento de niños y pueden recordar qué fue lo que funcionó y lo que no, o si otros miembros de su familia han estado mejor con metilfenidato o con anfetaminas. “No obstante, si se considera que determinado paciente no



Para ver este programa de PsychView, visite la página psychiatrictimes.com/psych-view/novel-delivery-systems-utilized-in-the-treatment-of-adult-adhd



desea más que un único intento de tratamiento con medicación, pudiera ser mejor empezar con una anfetamina, ya que posee un tamaño del efecto ligeramente mayor en comparación con el de metilfenidato. Pero también hay que advertirle de que hay un mayor riesgo de efectos adversos (por ejemplo, supresión del apetito, insomnio o un sentimiento de inquietud o de nerviosismo).

Cerulli asiente y añade: “Hay una pregunta que les hago a los pacientes, habiendo conocido sus secretos durante años y sabiendo que muchos de ellos han probado la medicación de alguno de sus hermanos. Les pregunto, guiñando un ojo y asintiendo con la cabeza, si han probado la medicación de alguien”.

En términos de potencial de abuso, Rostain comparte las impresiones de colegas del campo de abuso de sustancias: “Muchos me han puntualizado que el uso adecuado de los estimulantes puede de hecho mejorar ciertas formas de trastorno por abuso de sustancias.” Por ello, en lugar de desechar un tipo de medicación, es importante asegurarse de que se está poniendo en marcha un plan de tratamiento integral y que se sigue al paciente.

Los siguientes pasos a considerar cuando la mejoría se atasca

Rostain recomienda usar algún instrumento de medición (por ejemplo, la Escala Autoadministrada de TDAH del Adulto, *Adult ADHD Self-Report Scale*) para objetivar la mejora hacia la consecución del objetivo. Si a pesar de tomar un estimulante a la mayor dosis segura el paciente permanece con síntomas, Rostain prueba otro estimulante de una clase diferente, o considera la aumentación (*augmentation*) con un fármaco no estimulante. Señala: “creo que se deben seguir las directrices siempre que sea posible, aunque frecuentemente los pacientes pueden precisar de una dosis diaria algo mayor, mientras se benefician de ella y tenga consecuencias favorables en su funcionamiento”.

Por contra, indica Rostain, que se produce un fallo del tratamiento cuando los pacientes

son incapaces de mantener el régimen de medicación a causa de los efectos adversos. Es en ese momento cuando “debes jugar tanto con los cambios del tiempo de la toma de la medicación como, quizás, el cambio de formulación o el añadir un fármaco no estimulante como ‘aumentación’ del efecto”.

En estos casos, y tanto Rostain como Cerulli están de acuerdo, es importante comentar los efectos adversos con los pacientes. Rostain comenta que pregunta a sus pacientes: “¿Qué es lo que le impide o dificulta tomar la medicación? ¿Cómo sabe que son los efectos adversos los que realmente les están causando molestias, de modo que podamos arreglar eso? Porque si odian lo que están tomando, va a ser difícil que a la larga continúen con la medicación”.

Cerulli añade que algunos de los efectos adversos de antes ya no se ven con los nuevos medicamentos, algunos de los cuales le indicaban al paciente que la medicación estaba funcionando. Como consecuencia, les tiene que recordar a los pacientes que no deben de sentirse “bajo los efectos de la medicación” sino que, en cambio, deben sentir los efectos sobre la cognición.

También señala que la agencia reguladora de Estados Unidos (Food and Drug Administration) ha aprobado recientemente un medicamento en combinación (Azstarys) que contiene un 70% de serdexmetilfenidato (sustancia incluida en el Título IV, *Schedule IV*) y un 30% de dextmetilfenidato (sustancia incluida en el Título II), lo cual ella denomina un mecanismo nuevo. Explica que serdexmetilfenidato es inerte y que no se activa hasta que alcanza el tubo digestivo distal. Esto le convierte en que sea poco proclive al abuso. Por otra parte, dextmetilfenidato de liberación inmediata permite que el paciente empiece bien el día. Como dice ella: “Por eso, si consideras la combinación de los dos, la curva farmacocinética de niveles sanguíneos que se obtiene indica que estos suben al cabo de 30 minutos de administrar Azstarys, debido a dextmetilfenidato de liberación inmediata. Entonces, cuando están a punto de bajar,

incluso solo un poquito, tienes suficiente fármaco a partir de serdexmetilfenidato, la parte de profármaco, para que vuelvan a subir justo en ese momento.”

Cerulli ha tenido la ocasión de recetar el fármaco a algunos de sus pacientes y está contenta con el resultado. Empezó en pacientes que habían respondido a dextmetilfenidato de liberación prolongada, pero en los que los efectos no eran lo suficientemente duraderos. En otro paciente que estaba sufriendo de aumento de la frecuencia cardíaca, Cerulli le recetó la combinación de serdexmetilfenidato/dextmetilfenidato atendiendo a la pendiente más suave de la curva farmacocinética, lo cual permitía predecir que tuviera un resultado fisiológico diferente. “Ha sido estupendo”, nos dice, “me alegro de poder decir que no ha vuelto a tener aceleración de la frecuencia cardíaca, lo cual está muy bien. Lo que me cuenta es que está encantado de que el efecto dure más, y que tiene la eficacia de siempre, pero que ahora no tiene que lidiar con el problema que antes le provocaba el aumento de la frecuencia cardíaca”.

Rostain señala que también las intervenciones no farmacológicas están proliferando: “Por ejemplo, se ha aprobado la estimulación del nervio trigémino”. Y hay algunos datos interesantes sobre la utilización de algunos videojuegos que ayudan a mejorar la memoria de trabajo y reducir los síntomas de TDAH. “Creo que vamos a ver que se les presta mucha más atención a las intervenciones no médicas”. Añade que hay también interés en otros tratamientos basados en tecnología, tales como la realidad virtual y la estimulación magnética transcraneal.

Como indica Rostain: “Una de las hipótesis acerca de la fisiopatología que da lugar a TDAH, y que resulta bastante atractiva, es que la red neural por defecto se halla hiperactiva y que no es capaz de ser contenida lo suficiente cuando intervienen los sistemas ejecutivos de control. Por lo tanto, de algún modo, están compitiendo en el cerebro dos circuitos diferentes. Quizás podamos obtener mejores resultados empleando alguno de estos enfoques alternativos. Les puede ayudar a las personas pasar de una forma más fácil al control atencional ejecutivo, con menos distracciones del modo por defecto”.

Consideraciones finales

Rostain apunta que el principal mensaje es que tenemos una gran esperanza y contamos con nuevos enfoques para tratar a las personas adultas con TDAH. Tal como resalta: “Pero, sobre todo, son importantes las intervenciones médicas con otro tipo de métodos para ayudar a las personas a enfrentarse mejor a su enfermedad, ayudarles a tener una mejor gestión del tiempo y facilitarles el aprendizaje y desarrollo de nuevas habilidades que pueden tener infra-desarrolladas, a la vez que se reducen los mecanismos de afrontamiento negativos en los que muchas personas confían”.

Cerulli está de acuerdo: “ha habido tantos avances desde que yo me inicié en este campo hace 20 años, tantos avances...”. Como dice: “Realmente es muy gratificante ser capaz de poder cambiar las cosas.”

NEUROPSIQUIATRÍA

Revisión por pares

Pensar más allá de las directrices. Nuevas terapias basadas en pruebas para la depresión bipolar



Lyons Hardy, MS, PMHNP, RN;
Brian McCarthy, MS, PMHNP, RN

El trastorno bipolar (TB) puede ser difícil de tratar a causa de diferentes factores, por lo que la elección del abordaje terapéutico más apropiado debe sustentarse en factores específicos del paciente (por ejemplo, comorbilidades y preferencias). Existen diversas modalidades de terapias no farmacológicas y opciones farmacológicas nuevas que cabe considerar como parte del plan de tratamiento, sobre la base de la respuesta a este y de cuestiones específicas del paciente.

Intervenciones no farmacológicas

A pesar de que muchos clínicos centran su atención en los tratamientos farmacológicos de la depresión bipolar, las intervenciones no farmacológicas han demostrado ser efectivas. Muchas de ellas, además, contribuyen a un estilo de vida saludable general y pueden recomendarse junto con la medicación (**Tabla 1**). Más aún, algunas de estas intervenciones

solo conllevan un riesgo pequeño y su uso puede ser preferible al de los medicamentos para determinados pacientes. Las barreras que limitan su aplicación son su coste y el acceso a ellas. Conviene que los clínicos se familiaricen con las siguientes intervenciones para que las recomienden a sus pacientes cuando sea posible.

Tratamientos de cronoterapia

La Sociedad Internacional para el Trastorno Bipolar (International Society for Bipolar Disorder) recomienda la utilización de tratamientos cronoterapéuticos¹. Sus directrices recomiendan el uso de terapia con luz brillante (*bright light therapy*) y de la terapia de privación de sueño-vigilia para el tratamiento de la depresión bipolar, así como de la terapia de oscuridad forzada (*dark therapy*) en la manía. Varios meta-análisis y revisiones sistemáticas han encontrado resultados positivos con la terapia de luz brillante en depresión bipolar²⁻⁴. Pese a que los estudios son relativamente pequeños, la luz brillante tiene pocos o ningún efecto adverso, y debe de ser considerada

en los pacientes que cuentan con los recursos para adquirir un dispositivo luminoso (*light box*). En los distintos meta-análisis, varía la intensidad luminosa y la duración de exposición utilizadas. En la mayoría de los ensayos, la intensidad lumínica oscilaba entre 2.500 y 10.000 lux, y el tiempo de administración iba de 7,5 a 60 minutos por la mañana, al levantarse²⁻⁴. Los participantes en estos estudios mantenían su medicación. Los profesionales clínicos deben estar al tanto del riesgo hipotético de un virado afectivo. No obstante, sobre la base de los estudios existentes tal riesgo es mínimo.

Se cuenta con ciertas pruebas, aunque limitadas, de que la privación de sueño y la terapia lumínica, aplicadas conjuntamente, pueden ser efectivas en el tratamiento de la depresión bipolar Sikkens, y colaboradores estudiaron a 60 personas participantes con depresión bipolar resistente a las terapias a las que se sometió a periodos de privación de sueño junto con sesiones diarias de terapia de luz brillante⁵. Al cabo de una semana de tratamiento, el 44% de los pacientes mostró una

mejoría significativa. El 17% de este grupo permaneció eutímico al año de seguimiento. Veale ha desarrollado un método fácil de seguir para aquellos lectores que estén interesados en esta intervención (Tabla 2⁶). A pesar de que las instrucciones son relativamente sencillas, este protocolo puede ser bastante demandante para muchos pacientes, por las restricciones del sueño que impone.

El empleo, por la tarde, de gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul reduce los síntomas depresivos y maníacos⁴. En el caso de que los pacientes tengan dificultades para seguir los protocolos de privación de sueño y terapia lumínica, una medida intermedia podría ser que llevaran gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul por las tardes, a partir de las siete, y que recibieran terapia lumínica intensa cada mañana. Se pueden adquirir las gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul por unos 10 dólares; los dispositivos de estimulación lumínica pueden adquirirse por entre 100 y 200 dólares. La intensidad de brillo debe estar entre 2.500 y 10.000 lux y los pacientes deben exponerse durante unos 30 minutos al día, si es posible tan pronto como se levanten. Cuando se utilice, el dispositivo de estimulación lumínica debe colocarse a un nivel por encima de los ojos y no deben llevarse gafas de sol.

El dispositivo de estimulación lumínica puede resultar prohibitivo para algunos pacientes. En estos casos, el profesional clínico debe adaptar las intervenciones recomendadas para conseguir resolver las necesidades de estos. Por ejemplo, los pacientes pueden ser capaces de sentarse fuera, con luz solar intensa, de 15 a 30 minutos por la mañana.

Ejercicio físico

Se ha comprobado que el ejercicio reduce los marcadores de inflamación y que la actividad física puede ser beneficiosa para la depresión bipolar. Así, por ejemplo, Paolucci y colaboradores evaluaron a 61 estudiantes universitarios que realizaban ejercicio de diversos grados de intensidad⁷. Los investigadores encontraron que el ejercicio moderado y continuado es el que producía mejores resultados. Los participantes comunicaron reducción de la depresión y la ansiedad y presentaron niveles más bajos de marcadores de inflamación. Es de destacar que el entrenamiento de alta intensidad, a intervalos, también mejoró la depresión, aunque aumentó la percepción de estrés en los participantes y elevó los marcadores de inflamación TNF- α e interleucina-6.

Según la literatura de la que disponemos sobre el efecto del ejercicio en diversas alteraciones psiquiátricas, este mejora los síntomas depresivos, reduce el estrés, disminuye los marcadores de inflamación y promueve la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos en pacientes con trastorno bipolar^{8,9}. A pesar de que el ejercicio de por sí no lleve a una remisión, proporciona claros beneficios y debe recomendarse a un nivel moderado. Las modalidades de ejercicio fácilmente asequibles, tales como caminar, pueden ser las que con más

TABLA 1

Tratamientos no farmacológicos para la depresión bipolar

- Tratamientos de cronoterapia
- Ejercicio físico
- Abstinencia tabáquica
- Dietas antiinflamatorias (por ejemplo, dieta mediterránea, MIND, cetogénica)
- Suplementos y nutracéuticos
- Estimulación cerebral

facilidad practiquen los pacientes. Para aquellos pacientes con problemas de movilidad, o que vivan en zonas donde no es posible caminar, los ejercicios que se realizan sentado o el yoga pueden ser buenas alternativas. A otros pacientes les puede resultar más fácil realizarlo con un entrenador personal. Por lo general, la mejor opción es aquella con la que el paciente tenga más probabilidad de continuar.

Abstinencia tabáquica

Los datos sobre fumar cigarrillos y salud mental muestran un claro efecto negativo de este hábito sobre los síntomas de depresión bipolar⁸. De hecho, fumar es un factor de riesgo para desarrollar depresión bipolar. Se conoce bien el efecto negativo de fumar cigarrillos sobre los marcadores de inflamación¹⁰. A pesar de que no se cuenta con pruebas de que

la abstinencia tabáquica trate con éxito la depresión bipolar, tiene sentido animar a todos los pacientes a que dejen de fumar. Se cuenta con diversos tratamientos, farmacológicos y no farmacológicos, para ayudar a conseguir este objetivo.

Las pruebas iniciales indican que vareniclina puede empeorar el estado de ánimo y aumentar el riesgo de ideación suicida, aunque análisis más recientes no han evidenciado un aumento de los efectos adversos con la toma de vareniclina, bupropión o con la terapia de sustitución de nicotina¹¹.

No hay interacciones farmacológicas preocupantes entre vareniclina o bupropión y los medicamentos que generalmente se utilizan para tratar la depresión bipolar, aunque los profesionales clínicos deben ser conscientes de que fumar es un inductor del citocromo P450. Así, si el paciente deja de fumar, el nivel en sangre de algunos fármacos psicotrópicos puede verse aumentado. Dado que este efecto se relaciona exclusivamente con fumar, no se ve tal interacción con la terapia de sustitución de nicotina.

Intervenciones dietéticas

Los patrones dietéticos saludables mejoran la salud general y reducen los síntomas de las enfermedades psiquiátricas^{8,12-15}. Más específicamente, los resultados de numerosos estudios indican que el seguir una dieta antiinflamatoria puede mejorar la salud general y, potencialmente, los síntomas psiquiátricos.

La dieta mediterránea y la dieta MIND (Propuesta de una dieta mediterránea para la hipertensión e intervención para el retraso neurodegenerativo; *Mediterranean-Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH] Intervention for Neurodegenerative Delay*) tienen propiedades antiinflamatorias.

TABLA 2

Pautas de terapia lumínica y guías de restricción del sueño⁶

Día 1	El paciente permanece despierto toda la noche. No se le permite la siesta en ningún momento durante el periodo de tratamiento.
Día 2	Se administra terapia de luz brillante con un dispositivo de estimulación lumínica, o por exposición solar directa, durante 30 minutos, entre las 6:45 y 9 horas de la mañana. Debe llevar las gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul desde las 2 de la tarde hasta que se acueste a las 5 de la tarde. El paciente se levanta a la 1 de la madrugada.
Día 3	El paciente permanece despierto todo el día. Se administra terapia de luz brillante a la misma hora que el día anterior. Se llevan de nuevo las gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul desde las 4 de la tarde hasta acostarse a las 7 de la tarde. El paciente se levanta a las 3 de la madrugada.
Día 4	El paciente permanece despierto todo el día. Se administra terapia de luz brillante a la misma hora que el día anterior. Se llevan de nuevo las gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul desde las 6 de la tarde. La hora de acostarse son las 9 de la noche.
Día 5	El paciente permanece despierto todo el día. Se administra terapia de luz brillante a la misma hora que el día anterior. Se llevan de nuevo las gafas de sol con barrera para la radiación lumínica azul desde las 7 de la tarde. La hora de acostarse son las 11 de la noche. El paciente se levanta a las 7 de la mañana.

La dieta mediterránea es rica en antioxidantes y flavonoides. Utiliza cantidades abundantes de grano integral, frutas, hortalizas, nueces, aceite de oliva y ácidos grasos omega-3, sobre todo por el consumo de pescado. La dieta MIND combina los beneficios de la dieta DASH, que se desarrolló para prevenir la enfermedad cardiovascular. Fomenta la reducción del consumo de grasas saturadas, sodio y azúcar proteínas saludables, grano integral, frutas y hortalizas. Todas estas dietas proporcionan diversos beneficios y poseen propiedades antiinflamatorias que pueden contribuir al alivio de los síntomas depresivos. Además, pueden ayudar a combatir los efectos metabólicos de numerosas medicaciones psiquiátricas.

Cuando se asesora a los pacientes para introducir cambios en la dieta, les puede resultar de utilidad a los profesionales clínicos el centrarse en unos cuantos ingredientes concretos que pueden añadir a su dieta actual. El aconsejar al paciente que trastorne por completo la forma que tiene de comer puede resultarle abrumador y no ser efectivo. Por ejemplo, en un primer paso, los pacientes pueden ser capaces de centrarse en añadir más hortalizas, nueces o marisco. Además, la mejor estrategia suele ser avanzar a pasos cortos con aquellos pacientes que consumen gran cantidad de alimentos inflamatorios, como el almidón o el azúcar. A estas personas les puede parecer menos agobiante el centrarse en un solo cambio cada vez (por ejemplo, pasar de refrescos gaseosos a agua o agua con sabor) y, a continuación, pasar a adoptar otros cambios. Los enfoques de entrevista motivacional son de utilidad para animar a cambiar de estilo de vida. Lo ideal es que los profesionales clínicos comprueben, en cada visita, los avances del paciente en poner en práctica los cambios en su estilo de vida.

Suplementos y nutraceúticos

Los resultados de diversos estudios indican que el empleo de algunos suplementos dietéticos puede ser beneficioso para los pacientes diagnosticados de depresión bipolar o unipolar. Procesos de la función inflamatoria, que reflejan alteraciones de la microbiota del sistema gastrointestinal, se hallan presentes en muchas enfermedades psiquiátricas, entre ellas la depresión bipolar¹⁶. Los probióticos modulan las hormonas relacionadas con el estrés, elevan el factor de neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) y la serotonina, así como reducen la inflamación¹⁷. Diversas vías constituyen el eje cerebro-intestino, entre las que se cuentan el sistema nervioso parasimpático, el sistema inmunitario, el sistema neuroendocrino del tubo digestivo y los neurotransmisores que produce el intestino¹⁷. Así, por ejemplo, una gran parte de la serotonina endógena se genera en el tubo digestivo. La serotonina modula la barrera hematoencefálica y la actividad vagal¹⁷.

En el momento actual, las pruebas con las que contamos en esta materia en el ser



humano quedan restringidas a las procedentes de estudios observacionales. Los suplementos probióticos pueden desempeñar un papel en mejorar la depresión bipolar, aunque la investigación actual se ve limitada por el pequeño tamaño de los ensayos y la variabilidad de la metodología empleada^{15,18,19}. Los ácidos grasos omega-3 poseen

Se ha comprobado que el
ejercicio reduce los
marcadores de inflamación
y que la actividad física
puede ser beneficiosa para
la depresión bipolar.

propiedades antiinflamatorias y pueden ser beneficiosos como apoyo en el tratamiento de la depresión bipolar^{13,20,21}. En una revisión sistemática, Sarris y colaboradores encontraron un papel positivo de los ácidos grasos omega-3 para la depresión²². Junto a esto, varios estudios han demostrado los efectos positivos de los ácidos grasos omega-3 en pacientes diagnosticados de depresión bipolar²⁰. Cuando se utilicen suplementos de aceite de pescado, los pacientes deben asegurarse de que el contenido en ácido eicosapentanoico (EPA) es de 1,5 veces el de la cantidad de ácido docosahexanoico (DHA). Además, los pacientes deben de tomar entre 1.000 y 3.000 mg al día²³. La mayoría de las personas no suele ingerir esta cantidad de EPA y DHA en la dieta, salvo que consuman mucho pescado rico en ácidos grasos omega-3.

Otros suplementos que se han estudiado para tratar la depresión bipolar y unipolar son la coenzima Q10, el inositol y varias

vitaminas y minerales^{13,21}. No obstante, las pruebas que tenemos sobre estas sustancias son muy escasas y los resultados son diversos. En este momento, no pueden hacerse recomendaciones sobre ellas basadas en datos de investigación.

El uso de L-metilfolato puede también considerarse como un tratamiento complementario^{24,25}. Cuando se combinaron en un estudio folato y lamotrigina, esta última resultó ser inefectiva clínicamente, aunque este hallazgo no ha sido replicado²⁶. No se conocen otras interacciones farmacológicas con estos suplementos.

Estimulación cerebral

Cabe considerar el empleo de la estimulación transcraneal magnética (*transcranial magnetic stimulation*, *TMS*) cuando fracasan los tratamientos habituales²⁷. Los clínicos deben estar al tanto del riesgo de agitación motora que puede aparecer en pacientes con depresión bipolar tratados con TMS. En la actualidad se están utilizando en pacientes con depresión bipolar varios aparatos aprobados por la FDA, y el empleo de la TMS es cada vez más frecuente en esta población de pacientes.

La estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, *DBS*) se ha estudiado en la depresión bipolar con resultados prometedores²⁸. Varios estudios de pequeño tamaño indican que la DBS proporciona una mejoría significativa de los síntomas depresivos en pacientes con depresión bipolar²⁸. Aunque los estudios no se han dirigido de modo consistente a un área cerebral de interés concreta para realizar el tratamiento por DBS, se ha seleccionado, por el otro lado, el córtex prefrontal dorsolateral para la estimulación mediante TMS. El viraje afectivo es un riesgo que se ha observado en un paciente en estos ensayos, aunque se redujeron los síntomas al ajustar los parámetros de estimulación. La aplicación de DBS no se realiza de modo habitual. Es un procedimiento quirúrgico invasivo y costoso, teniéndose que retirar el equipo si el tratamiento no tiene éxito.

TABLA 3 Agentes farmacológicos novedosos y con potencial terapéutico

Medicación	Mecanismo de acción	Objetivo de dosis, rango	Efectos adversos
Agentes dopaminérgicos			
Amantadina	Agonista de la dopamina; antagonista del receptor NMDA.	100-200 mg al día.	Anticolinérgicos, psicosis.
Memantina	Agonista de la dopamina; antagonista del receptor NMDA.	10-20 mg al día.	Anticolinérgicos, psicosis.
Pramipexol	Agonista de la dopamina.	Dosis objetivo: 1,5 mg al día.	Náuseas
Ropinirol	Agonista de la dopamina.	2 mg al día.	Náuseas
Armodafinilo	Agonista de la dopamina.	150-250 mg al día.	Supresión del apetito, cefalea, cambios de humor, psicosis.
Modafinilo	Agonista de la dopamina.	100-200 mg al día.	Supresión del apetito, cefalea, cambios de humor, psicosis.
Anfetamina (sales)	Agonista de la dopamina.	10-60 mg al día.	Supresión del apetito, hipertensión, agitación, cambios de humor, psicosis.
Metilfenidato	Agonista de la dopamina.	5-40 mg al día.	Supresión del apetito, hipertensión, agitación, cambios de humor, psicosis.
Agentes antiinflamatorios			
Celecoxib	Inhibidor de la COX-2.	400 mg al día.	Úlceras y sangrado gastrointestinal.
Minociclina	Derivado tetraciclínico.	5-300 mg al día.	Molestias gastrointestinales, fotosensibilidad.
N-acetilcisteína	Modulador de la producción de citoquinas y de glutatión.	600 mg dos veces al día.	Enfermedad autoinmune.
Ácidos grasos omega-3	Agente antiinflamatorio.	1.000-3.000 mg al día, el contenido de EPA debe ser 1,5 veces el de DHA.	Regusto a pescado, molestias gastrointestinales.
Inhibidores/moduladores glutamatérgicos y antagonistas del receptor NMDA			
Riluzol	Inhibidor glutamatérgico; antagonista del receptor NMDA.	50 mg al día.	Náuseas, mareo.
Dextrometorfano	Modulador glutamatérgico; antagonista del receptor NMDA.	30-60 mg al día.	Disociación, sedación.
Ketamina y esketamina	Antagonista del receptor NMDA; modulador glutamatérgico; promotor de la plasticidad sináptica.	Varía según el método de administración.	Disociación, confusión, psicosis, cambios de humor.
Agentes antiglucocorticoides			
Metirapona, fluconazol, mifepristona	Inhibidor del receptor de glucocorticoides (el mecanismo de acción varía según el fármaco).	Varía según el fármaco.	Varía según el fármaco.
Miscelánea			
Pioglitazona	Tiazolidinediona; reductor de la resistencia a la insulina.	15-45 mg al día.	Hipoglucemia
Pindolol	β -bloqueante, antagonista 5HT _{1A} .	2.5-5 mg tres veces al día.	Hipotensión, bradycardia.
T ₃ y T ₄	Hormona tiroidea; posible modulador de los niveles y de la actividad de las monoaminas corticales.	50-100 μ g al día, aunque se han estudiado dosis de hasta 300-600 μ g al día.	Temblor, cefalea, náuseas, pérdida de peso, pérdida de densidad ósea.

La terapia electroconvulsiva continúa siendo una de las intervenciones más potentes para tratar los trastornos depresivos, entre ellos la depresión bipolar²⁹. La duración de un determinado episodio es un predictor significativo de la respuesta al tratamiento, y hay recomendaciones que señalan que se debe considerar el uso de la terapia electroconvulsiva de forma más temprana en el curso del tratamiento. Por desgracia, muchos profesionales clínicos la consideran como un tratamiento a emplear como último recurso. Esta actitud puede prolongar la duración de un episodio de depresión bipolar y reducir la probabilidad de respuesta.

Asimismo, la terapia de convulsión magnética (*magnetic seizure therapy*) constituye una prometedora opción de tratamiento³⁰. Provoca la descarga de energía procedente de un campo magnético de alta intensidad a través de una bobina para inducir actividad crítica en el cerebro. Este tratamiento no está en la actualidad generalmente accesible.

Intervenciones farmacológicas novedosas

Se cuenta con pruebas que apoyan el uso fuera de indicación de diversos fármacos en el tratamiento de la depresión bipolar (Tabla 3). Las medicaciones fuera de indicación no suelen incluirse en las directrices de tratamiento publicadas, en parte porque se realiza menos investigación con medicamentos genéricos más antiguos. Los estudios de medicamentos fuera de indicación pueden arrojar hallazgos no consistentes a causa de muestras pequeñas y de variaciones en la metodología. Junto a esto, la mayoría de las revisiones sistemáticas y meta-análisis de estos estudios no proporcionan información sobre los rangos de dosis empleados, lo cual limita su generalización y utilidad clínica. Al considerar estas medicaciones novedosas, los profesionales clínicos deben de tratarlas como opciones de segunda, tercera o cuarta línea en el mejor de los casos. Es muy importante que estos profesionales consideren los factores específicos del paciente que pueden influir en la selección del tratamiento.

Agentes dopaminérgicos

El empleo de agentes dopaminérgicos (por ejemplo, de antagonistas de la dopamina, inhibidores de la recaptación de la dopamina) se encuentra bien establecido en el tratamiento de los trastornos depresivos. De hecho, los antagonistas constituyen el pilar del tratamiento conforme a las directrices de tratamiento publicadas. También se han estudiado otros agentes que poseen diversos mecanismos de acción. La amantadina y la memantina son fármacos similares que se cree que tienen acción agonista dopaminérgica y antagonista sobre los receptores NMDA³¹. Habitualmente estos fármacos se utilizan en la enfermedad de Parkinson, discinesias y deterioro cognitivo.

Pese a que un pequeño meta-análisis no encontró beneficio con memantina sobre placebo en el tratamiento de la depresión³², otra



revisión encontró varios estudios que demuestran un efecto positivo³³. Además, una serie de casos indica beneficio con amantadina administrada para la depresión bipolar³⁴. La investigación sobre estos fármacos continúa siendo escasa, aunque pudieran ser una opción para los pacientes con depresión bipolar, especialmente si el paciente en cuestión presenta síntomas neurocognitivos asociados. En la mayor

Se cuenta con diversas opciones emergentes de tratamiento no farmacológico y farmacológico en la depresión bipolar para cuando fracasan los tratamientos estándar.

parte de los estudios, estos fármacos se utilizaron como tratamiento adyuvante junto con estabilizadores del ánimo³²⁻³⁴.

Se ha estudiado el uso de agonistas de la dopamina y de anfetaminas en la depresión bipolar. Su eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ensayos clínicos abiertos y series de informes de casos³⁵. Con todo, estos fármacos conllevan el riesgo de inducir síntomas maníacos o psicóticos, por lo que el profesional clínico debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por si surgen estas manifestaciones.

Modafinilo y armodafinilo son fármacos que se usan habitualmente para tratar la narcolepsia y los trastornos del ciclo sueño-vigilia. Los resultados del meta-análisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados demuestran que el uso en combinación de modafinilo o armodafinilo se asoció con tasas significativamente más altas de respuesta al tratamiento en pacientes con depresión bipolar³⁶.

Los agonistas dopaminérgicos, pramipexol y ropinirol, están indicados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del síndrome de piernas inquietas. Una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados, y ocho ensayos clínicos abiertos o estudios observacionales, mostró un resultado positivo con el empleo de pramipexol en depresión unipolar o bipolar³⁷. Dos estudios pequeños encontraron un efecto positivo con el empleo de ropinirol para tratar la depresión bipolar o unipolar^{38,39}. Las náuseas son un efecto adverso frecuente asociado con la administración de pramipexol, y puede ser aconsejable utilizar un antiemético de manera profiláctica al empezar el tratamiento con este fármaco. Como algo positivo, pramipexol no ha aumentado el riesgo de viraje del estado de ánimo³⁷.

Agentes antiinflamatorios

Tal como se comentó antes, la inflamación crónica y aguda puede relacionarse con síntomas depresivos. Se cuenta con pruebas preliminares de que los biomarcadores (por ejemplo, PCR, otras citoquinas inflamatorias) pueden estar elevados en las personas con trastorno bipolar y en otros trastornos que afectan el estado de ánimo⁴⁰. Un meta-análisis de cuatro estudios de infliximab, un inhibidor de TNF, no encontró efectos positivos al administrar el fármaco a pacientes con depresión unipolar resistente al tratamiento⁴¹. Pese a ello, el uso de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de depresión bipolar presenta cierto apoyo de investigación. Por ejemplo, varios estudios con celecoxib, un inhibidor de la COX-2, han mostrado resultados positivos, cuando se añade a los tratamientos estándar⁴²⁻⁴⁴. Importante a destacar es que debe recetarse junto con celecoxib un inhibidor de la bomba de protones para proteger el sistema digestivo.

Minociclina es un derivado de los antibióticos tetraciclínicos que posee igualmente propiedades antiinflamatorias. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado tuvo resultados positivos al usarlo en depresión unipolar⁴³. Una revisión sistemática halló efectos

positivos en el tratamiento de la esquizofrenia, aunque no en la depresión unipolar y bipolar. Se incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, aunque solo uno fue en depresión bipolar, y tres en depresión unipolar⁴⁵. Además, se vio una amplia gama de dosificación en los estudios (50-300 mg), así como variabilidad metodológica, lo cual complica el poder generalizar las conclusiones.

Se cuenta con diversas opciones emergentes de tratamiento no farmacológico y farmacológico en la depresión bipolar para cuando fracasan los tratamientos estándar.

La N-acetilcisteína (NAC) es otro agente antiinflamatorio que se ha estudiado para tratar la depresión bipolar. Este fármaco se utilizó en un principio para tratar lesiones hepáticas agudas, aunque también se puede obtener como suplemento de venta libre. Se piensa que los efectos antiinflamatorios que produce obedecen a la regulación que ejerce sobre la producción de citoquinas y de glutatión. Este último es un antioxidante que modula los receptores de NMDA, lo cual puede estar relacionado con la eficacia de NAC. Diferentes revisiones que incluyen ensayos clínicos demuestran la eficacia de NAC en el tratamiento de depresión bipolar^{20,42,43}.

Las estatinas, fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, también ejercen un efecto antiinflamatorio. La investigación acerca de estos agentes para tratar alteraciones psiquiátricas es, sin embargo, muy limitada. No obstante, hay resultados potencialmente prometedores en esquizofrenia, depresión unipolar y demencia²⁶.

Inhibidores glutamatérgicos y antagonistas del receptor NMDA

Se piensa que riluzol actúa como inhibidor glutamatérgico y antagonista del receptor NMDA. Su indicación es el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Lamotrigina es igualmente un inhibidor glutamatérgico, de empleo frecuente en psiquiatría. Una revisión de la literatura proporciona pruebas preliminares que apoyan el uso de riluzol en pacientes con depresión y varios otros trastornos psiquiátricos⁴⁶. De modo similar, un pequeño estudio abierto sobre la neurotransmisión glutamatérgica en la depresión bipolar muestra una mejoría de los síntomas depresivos con el empleo de riluzol⁴⁷.

Dextrometorfano es otro modulador glutamatérgico y antagonista del receptor de NMDA. Existen pruebas para su uso asociado a los tratamientos farmacológicos habituales en los trastornos del estado de ánimo^{48,49}. Se ha estudiado dextrometorfano en tratamiento combinado con quinidina, así como en monoterapia.

Se considera que ketamina y esketamina actúan como antagonistas sobre el receptor NMDA y que también aumentan la plasticidad sináptica. Estos fármacos poseen a la vez actividad glutamatérgica. A pesar de que mucha de la investigación realizada se ha centrado en la depresión unipolar, hay también



pruebas de que pueden ser efectivos para tratar la depresión bipolar^{50,51}. Es de lamentar que la investigación de ketamina sea difícil de realizar por problemas de financiación y de reclutamiento. Esketamina se halla actualmente autorizada por la FDA para el tratamiento de la depresión unipolar y todavía no se ha investigado su uso en depresión bipolar.

Agentes antiglucocorticoides

Los fármacos antiglucocorticoides que se han investigado en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo han sido metirapona, ketoconazol y mifepristona⁴⁹. Como indica un meta-análisis, las personas con síntomas por depresión unipolar y niveles basales elevados de cortisol responden a metirapona y a ketoconazol⁵². También se trata en esta revisión del empleo de mifepristona para pacientes con depresión psicótica y depresión bipolar⁵². Las pruebas con mifepristona en depresión bipolar son escasas, y aunque su utilización en pacientes afectados por esta enfermedad ha proporcionado resultados prometedores, los niveles basales de cortisol fueron similares en respondedores y no respondedores. Una vez más, estos estudios de pequeño tamaño sufren de variabilidad metodológica.

Agentes misceláneos

Otros agentes misceláneos que se han estudiado en la depresión bipolar son pioglitazona (un fármaco antidiabético), pindolol (un beta-bloqueante que asimismo bloquea los receptores de 5-hidroxitriptamina 1A y su efecto antidepresivo posiblemente obedezca a este último mecanismo), y las hormonas sustitutivas liotironina sódica (T_3) y levotiroxina sódica (T_4). Los resultados con estos agentes son mixtos. Por ejemplo, aunque un ensayo clínico aleatorizado y controlado encontró efectos positivos con pioglitazona, otro no encontró beneficios^{53,54}. Pindolol se ha estudiado en combinación con terapia de oscuridad forzada y ha mejorado de forma significativa los efectos antidepresivos de la privación de sueño^{1,55}. Además, hay pruebas que apoyan el uso de T_3 y T_4 como estrategia de aumentación^{56,57}. Está bien implantada la

utilización de aumentación mediante hormonas tiroideas en la depresión unipolar, aunque su investigación en depresión bipolar es más limitada. En la práctica, suele preferirse T_4 debido a su coste y disponibilidad, aunque hay pruebas de que T_3 pudiera tener una mayor efectividad⁵⁸.

Consideraciones finales

A pesar de que haya un buen número de fármacos aprobados por la FDA, así como de directrices publicadas sobre el tratamiento de la depresión bipolar, las medicaciones establecidas son, con frecuencia, inefectivas o no se llegan a tolerar. Se cuenta con diversas opciones emergentes de tratamiento no farmacológico y farmacológico en la depresión bipolar para cuando fracasan los tratamientos estándar. La mayor parte de los tratamientos no farmacológicos tienen unos efectos adversos mínimos o carecen de ellos, así como contribuyen a un estilo de vida general saludable. El ejercicio físico, el tratamiento con dispositivos luminosos o una dieta antiinflamatoria pueden considerarse como excelentes opciones terapéuticas para algunos pacientes. Las medicaciones con mecanismos de acción diferentes a los de los tratamientos farmacológicos estándar pueden ser una opción razonable como tercera o cuarta línea. Les vendría bien a los profesionales clínicos de la psiquiatría familiarizarse con los tratamientos novedosos de la depresión bipolar y aplicar un enfoque individualizado para mejorar los resultados en sus pacientes.

Lyons Hardy es profesional de enfermería psiquiátrica y de salud mental, así como profesor clínico asistente de la Escuela de Enfermería de la Virginia Commonwealth University, en EE.UU.

Brian McCarthy es profesional de enfermería psiquiátrica y de salud mental del Mood Treatment Center, en Winston-Salem, Carolina del Norte, EE.UU.

Referencias

- Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA, et al. "The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: a systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology". *Bipolar Disord.* 2019;21(8):741-773.
- Hirakawa H, Terao T, Murogami M, Ishii N. "Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Brain Behav.* 2020;10(12):e01876.
- Lam RW, Teng MY, Jung YE, et al. "Light therapy for patients with bipolar depression: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Can J Psychiatry.* 2020;65(5):290-300.
- Bisdounis L, Saunders KEA, Farley HJ, et al. "Psychological and behavioural interventions in bipolar disorder that target sleep and circadian rhythms: a systematic review of randomized controlled trials". *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:378-390.
- Sikkens D, Riemersma-Van der Lek RF, Meesters Y, et al. "Combined sleep deprivation and light therapy:

clinical treatment outcomes in patients with complex unipolar and bipolar depression". *J Affect Disord*. 2019;246:727-730.

6. Veale D. Wake and light therapy. David Veale. 2020. Accedido el 19 de julio de 2022. <https://www.veale.co.uk/wake-and-light-therapy/#>

7. Paolucci EM, Loukov D, Bowdish DME, Heisz JJ. "Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters". *Biol Psychol*. 2018;133:79-84.

8. Firth J, Solmi M, Wootton RE, et al. "A meta-review of 'lifestyle psychiatry': the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders". *World Psychiatry*. 2020;19(3):360-380.

9. Sá Filho AS, Cheniaux E, de Paula CC, et al. "Exercise is medicine: a new perspective for health promotion in bipolar disorder". *Expert Rev Neurother*. 2020;20(11):1099-1107.

10. Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. "Cigarette smoking and inflammation revisited". *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(1):5-10.

11. Evins AE, Benowitz NL, West R, et al. "Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with psychotic, anxiety and mood disorders in the EAGLES trial". *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(2):108-116.

12. Martins LB, Braga Tibães JR, Sanches M, et al. "Nutrition-based interventions for mood disorders". *Expert Rev Neurother*. 2021;21(3):303-315.

13. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. "Nutritional psychiatry: the present state of the evidence". *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):427-436.

14. Norwitz NG, Dalai SS, Palmer CM. "Ketogenic diet as a metabolic treatment for mental illness". *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(5):269-274.

15. Gabriel FC, Oliveira M, Martella BDM, et al. "Nutrition and bipolar disorder: a systematic review". *Nutr Neurosci*. 2022;73(11):1-15.

16. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. "Gut microbiota in autism and mood disorders". *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361-368.

17. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. "Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases". *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(6):651-660.

18. Zhang P, Kong L, Huang H, et al. "Gut microbiota – a potential contributor in the pathogenesis of bipolar disorder". *Front Neurosci*. 2022;16:830748.

19. Borkent J, Ioannou M, Laman JD, et al. "Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders". *Psychol Med*. 2022;52(7):1222-1242.

20. Ayorech Z, Tracy DK, Baumeister D, Giaroli G. "Taking the fuel out of the fire: evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders". *J Affect Disord*. 2015;174:467-478.

21. Ashton MM, Kavanagh BE, Marx W, et al. "A systematic review of nutraceuticals for the treatment of bipolar disorder". *Can J Psychiatry*. 2021;66(3):262-273.

22. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. "Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses". *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(3):328-340.

23. Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, et al. "How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence". *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(11):1684-1727.

24. Lam NSK, Long XX, Li X, et al. "The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: a systematic review". *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112541.

25. Nierenberg AA, Montana R, Kinrys G, et al. "L-methylfolate for bipolar I depressive episodes: an open trial proof-of-concept registry". *J Affect Disord*. 2017;207:429-433.

26. Kim SW, Kang HJ, Jhon M, et al. "Statins and inflammation: new therapeutic opportunities in psychiatry". *Front Psychiatry*. 2019;10:103.

27. Goldwaser EL, Daddario K, Aaronson ST. "A retrospective analysis of bipolar depression treated with transcranial magnetic stimulation". *Brain Behav*. 2020;10(12):e01805.

28. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. "Deep brain stimulation for bipolar disorder - review and outlook". *CNS Spectr*. 2017;22(3):254-257.

29. Perugi G, Medda P, Toni C, et al. "The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features". *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;15(3):359-371.

30. Diaz AP, Fernandes BS, Quevedo J, et al. "Treatment-resistant bipolar depression: concepts and challenges for novel interventions". *Braz J Psychiatry*. 2022;44(2):178-186.

31. Wilcox MR, Nigam A, Glasgow NG, et al. "Inhibition of NMDA receptors through a membrane-to-channel path". *Nat Commun*. 2022;13(1):4114.

32. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. "A meta-analysis of memantine for depression". *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):113-121.

33. Amidfar M, Réus GZ, Quevedo J, Kim YK. "The role of memantine in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy and mechanisms of action". *Eur J Pharmacol*. 2018;827:103-111.

34. Krzystanek M, Pałasz A. "Possibility of a new indication for amantadine in the treatment of bipolar depression—case series study". *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(10):326.

35. Perugi G, Vannucchi G, Bedani F, Favaretto E. "Use of stimulants in bipolar disorder". *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(1):7.

36. Nunez NA, Singh B, Romo-Nava F, et al. "Efficacy and tolerability of adjunctive modafinil/armodafinil in bipolar depression: a meta-analysis of randomized controlled trials". *Bipolar Disord*. 2020;22(2):109-120.

37. Tundo A, de Filippis R, De Crescenzo F. "Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis". *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(2):116-125.

38. Capote HA, Rainka M, Westphal ES, et al. "Ropinirole in bipolar disorder: rate of manic switching and change in disease severity". *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54(2):100-106.

39. Gershon AA, Amiaz R, Shem-David H, Grunhaus L. "Ropinirole augmentation for depression: a randomized controlled trial pilot study". *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):78-81.

40. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. "Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability". *Brain Behav Immun*. 2021;97:193-203.

41. Bavaresco DV, Uggioni MLR, Ferraz SD, et al. "Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis". *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;188:172838.

42. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. "Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis". *Bipolar Disord*. 2016;18(2):89-101.

43. Husain MI, Strawbridge R, Stokes PRA, Young AH. "Anti-inflammatory treatments for mood disorders: systematic review and meta-analysis". *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1137-1148.

44. Bavaresco DV, Colonetti T, Grande AJ, et al. "Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: systematic review and meta-analysis". *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(1):19-28.

45. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, et al. "Adjunctive minocycline for major mental disorders: a systematic review". *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1215-1226.

46. de Boer JN, Vingerhoets C, Hirdes M, et al. "Efficacy and tolerability of riluzole in psychiatric disorders: a systematic review and preliminary meta-analysis". *Psychiatry Res*. 2019;278:294-302.

47. Brennan BP, Hudson JL, Jensen JE, et al. "Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole". *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):834-846.

48. Henter ID, Park LT, Zarate CA. "Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status". *CNS Drugs*. 2021;35(5):527-543.

49. Henter ID, de Sousa RT, Gold PW, et al. "Mood therapeutics: novel pharmacological approaches for treating depression". *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):153-166.

50. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, et al. "Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review & meta-analysis". *J Psychiatr Res*. 2022;151:693-709.

51. Singh B, Vande Voort JL, Frye MA, Kung S. "Can ketamine be a safe option for treatment-resistant bipolar depression?". *Expert Opin Drug Saf*. 2022:1-4.

52. Lombardo G, Enache D, Gianotti L, et al. "Baseline cortisol and the efficacy of ant glucocorticoid treatment in mood disorders: a meta-analysis". *Psychoneuroendocrinology*. 2019;110:104420.

53. Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, et al. "Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *Depress Anxiety*. 2015;32(3):167-173.

54. Aftab A, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. "Double-blind, placebo-controlled trial of pioglitazone for bipolar depression". *J Affect Disord*. 2019;245:957-964.

55. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, et al. "Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial". *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(4):380-385.

56. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, et al. "Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):162-168.

57. Uhl I, Bez JA, Stamm T, et al. "Influence of levothyroxine in augmentation therapy for bipolar depression on central serotonergic function". *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(4-5):180-183.

58. Parmentier T, Sienaert P. "The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: a review of the literature". *J Affect Disord*. 2018;229:410-414.

DEL EDITOR

Una mirada atrás: hace 100 años

John J. Miller, MD, Director

Escribir una editorial en diciembre suele seguir dos caminos: revisar los acontecimientos importantes de los últimos doce meses, o especular sobre lo que nos traerá el nuevo año. Mientras reflexionaba sobre estas dos opciones, decidí mirar 100 años atrás a lo que sucedió en 1922, y considerar lo que nos parecen dichos acontecimientos al cabo de 100 años¹. Quisiera compartir con todos los hitos que me han parecido más destacables.

11 de enero de 1922

Se utiliza por primera vez la insulina para tratar a pacientes con diabetes. Impresiona recordar que la insulina lleva 100 años utilizándose para tratar la diabetes. Pero desanima ver que la incidencia de la diabetes tipo 2 continúa aumentando. La incidencia anual de casos de nuevo diagnóstico de diabetes se dobló y su prevalencia se triplicó².

19 de enero de 1922

Una prospección geológica anuncia que los EE.UU. van a quedarse sin petróleo en los próximos 20 años. ¡Bueno! Gracias a dios que la predicción resultó ser una equivocación. La magnitud de su falta de precisión es impresionante. Tras investigarlo, tengo la seguridad de poder anunciar que en algún momento en el futuro nos quedaremos sin petróleo. Pero no esperemos a que esto suceda antes de poner en marcha alternativas al petróleo. En un contexto de emisiones de carbón que aceleran el cambio climático, la comunidad mundial precisa dar grandes pasos para acelerar el desarrollo de energías renovables no dependientes de combustibles fósiles. Esto no solo será saludable para la tierra, sino que también será una acción esencial de medicina preventiva frente a los problemas de salud mental que aumentarán de forma exponencial si permanecemos apáticos frente a la crisis climática.

5 de febrero de 1922

Se publica por primera vez la revista *Reader's Digest*. Recuerdo que cuando era joven veía esta revista por todas partes. ¿Qué ha sido de ella? Según parece *Reader's Digest* sigue vivo y con buena salud. Continúa imprimiendo ejemplares, así como cuenta con una página web de acceso a contenidos digitales. *Psychiatric Times*TM ha aumentado de forma importante el material de la página web con materiales tales como puestas al día periódicas por correo electrónico, una colección diversificada de contenidos solo disponible en la web, retransmisiones



por internet (*webcasts*), educación médica continuada (EMC) y una conferencia anual de EMC.

27 de febrero de 1922

Defensa de la 19ª Enmienda (derecho de las mujeres a votar) por la Corte Suprema de EE.UU. Y 100 años más tarde, la Corte Suprema de EE.UU. anula el dictamen sobre *Roe v Wade* (1973) que garantizaba el aborto como un derecho constitucional.

18 de marzo de 1922

Se sentencia a Mahatma Gandhi a seis años de prisión por desobediencia en la India. Es evidente que el Imperio Británico no sabía con quién se la jugaba. La paciencia, perseverancia y compromiso de Gandhi con la desobediencia civil condujo al pueblo indio a lograr finalmente su independencia de la administración británica 25 años más tarde, en 1947.

30 de mayo de 1922

Se celebra la inauguración oficial del monumento conmemorativo a Lincoln. Este monumento es uno de mis favoritos. Con el tribalismo que impera en la política de nuestro gran país, me suelo preguntar: “¿Qué hubiera hecho Lincoln?”. Cierro los ojos y puedo ver la enorme estatua de Abraham Lincoln sentado y mirando hacia el Capitolio en actitud reflexiva. Empezando por nuestra profesión médica, vamos a cooperar, trabajar juntos y apoyarnos unos a otros en nuestras diferentes capacidades profesionales.

24 de junio de 1922

Adolf Hitler comienza a cumplir su sentencia de un mes en prisión. Y qué diferente hubiera sido la historia del mundo si se hubiera quedado allí.

22 septiembre de 1922

Se aprueba la ley Cable por el Congreso de EE.UU. También conocida como la ley de nacionalidad independiente de la mujer casada (*Married Women's Independent Nationality Act*), esta ley estadounidense inició el proceso de definición de la identidad nacional de la mujer con independencia de la nacionalidad de su marido. Tras algunas enmiendas, finalmente llevó a que se concediese la ciudadanía estadounidense a las mujeres de modo independiente.

10 de diciembre de 1922

Se le concede a Niels Bohr el premio Nobel de Física. Este premio Nobel se le concedió a Bohr por su investigación, que nos permitió entender la estructura del átomo, y que los electrones rotan en órbitas estables alrededor del núcleo del átomo, así como por su trabajo sobre la teoría cuántica. Tras la Segunda Guerra Mundial, Bohr abogó por una cooperación internacional en materia de energía nuclear.

30 de diciembre de 1922

Se anuncia oficialmente la constitución de la URSS en Moscú. Tal día como este, en 1922, nadie hubiera podido prever la evolución mundial hacia la Guerra Fría, ni la disolución final de la URSS en diciembre de 1991. La moraleja que debemos aprender de esto es lo rápido que una potencia mundial puede ascender y descender en tan corto tiempo.

Esto finaliza mi revisión de los acontecimientos más importantes que ocurrieron hace 100 años. Me gustaría poder seguir por aquí en el 2122 para poder leer la lista de acontecimientos importantes de este año pasado.

Dr. Miller es director médico de Brain Health, Exeter, New Hampshire, EE.UU., Director de Psychiatric TimesTM, psiquiatra del Seacoast Mental Health Center, Exeter, psiquiatra consultor del Exeter Hospital, Exeter, psiquiatra consultor de la Sociedad de Meditación Perceptiva (Insight Meditation Society), Barre, Massachusetts, EE.UU.

Referencias

1. Twitchen R. “A year in history: 1922 timeline”. Updated February 26, 2021. Accedido el 9 de noviembre de 2022. <https://www.historic-newspapers.com/blog/1922-events/>
2. Rowley WR, Bezold C, Arian Y, et al. “Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends”. *Popul Health Manag*. 2017;20(1):6-12.

RESULTADOS Y AVANCES

Lo más importante que debe saber sobre los meta-análisis

Por Randall F. Moore, MD, JD

Un clínico atareado no tiene tiempo para leer el enorme número de ensayos clínicos aleatorizados que se publican sobre diversos tratamientos. Sin embargo, los buenos meta-análisis nos ahorran tiempo al agregar y resumir los datos de los ensayos clínicos relevantes. Los ensayos clínicos individuales son frecuentemente de pequeño tamaño y sufren de defectos metodológicos. A menudo, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados se ven afectados por un error en el muestreo. Los buenos meta-análisis nos ayudan a adoptar nuestras decisiones sobre la base de un mayor número de individuos, reduciendo así el error de muestreo. Para aprovechar al máximo los meta-análisis, es necesario comprender la información más importante que proporciona un buen meta-análisis. Tal información es el “intervalo de predicción”. Aunque los meta-análisis se centren en otras cuestiones, este artículo trata de los meta-análisis de tratamientos.

Mediante reglas claras, una revisión sistemática busca estudios acerca de ciertas intervenciones en diversos problemas médicos. Los autores del estudio revisan los datos de los estudios relevantes para determinar si se pueden encontrar patrones que sean de utilidad.

Un meta-análisis consiste en una revisión sistemática que igualmente incluye una síntesis estadística de los datos y un cálculo general, o “resumen”, de los tamaños de los efectos. Por ello, los meta-análisis nos permiten basar las decisiones sobre tratamiento en las mejores pruebas posibles, determinadas a partir de la búsqueda completa de dichas pruebas.

El efecto resumen nos indica si el efecto promedio del tratamiento es significativo desde un punto de vista clínico. Esto es porque los diferentes pacientes y poblaciones responden de forma diferente. Algunos pacientes van a presentar un efecto por debajo del promedio, otros un efecto promedio y algunos más un efecto por encima del promedio. Más aún, los diferentes estudios arrojan tamaños promedio del efecto diferentes. Es preciso saber hasta qué punto los efectos son uniformes o no. En el meta-análisis, el grado de uniformidad, o falta de esta, se denomina “dispersión” o “heterogeneidad”

Dispersión

La dispersión se presenta por dos causas; dispersión de los verdaderos tamaños de los efectos y dispersión debida a errores de muestreo. La dispersión verdadera se produce porque los ensayos clínicos aleatorizados difieren entre sí



en, al menos, tres maneras. En primer lugar, los diferentes ensayos clínicos aleatorizados pueden incluir diferentes subgrupos de una población (por ejemplo, en un estudio se puede administrar un determinado fármaco a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 64 años, mientras que en otro ensayo clínico aleatorizado se puede administrar a pacientes mayores de 65 años). En segundo lugar, los ensayos clínicos aleatorizados pueden haberse realizado de acuerdo con protocolos diferentes (por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorizado puede haberse proporcionado un determi-

nado tipo de psicoterapia durante 12 semanas, mientras que en otro ensayo clínico aleatorizado diferente el mismo tipo de psicoterapia puede haberse administrado durante 20 semanas). En tercer lugar, los investigadores pueden diferir en el grado de capacidad para proporcionar el tratamiento o para llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados.

La dispersión que obedece a errores de muestreo puede ocurrir simplemente por azar. Puede que la muestra extraída no represente fielmente a la población. Por ejemplo, en una determinada población de personas con de-

FIGURA 1 Medias con distribución normal a nivel de estudios

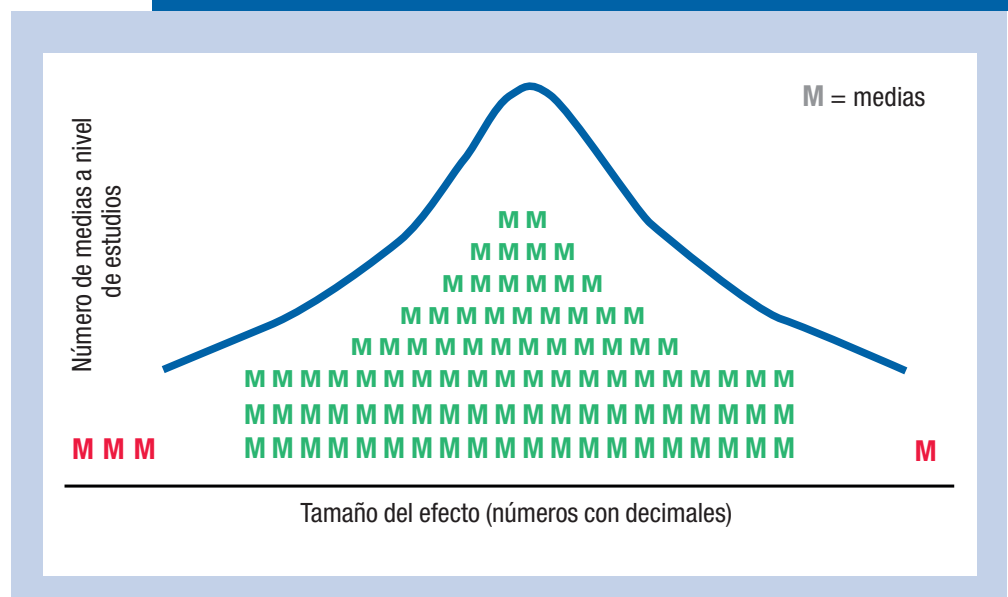
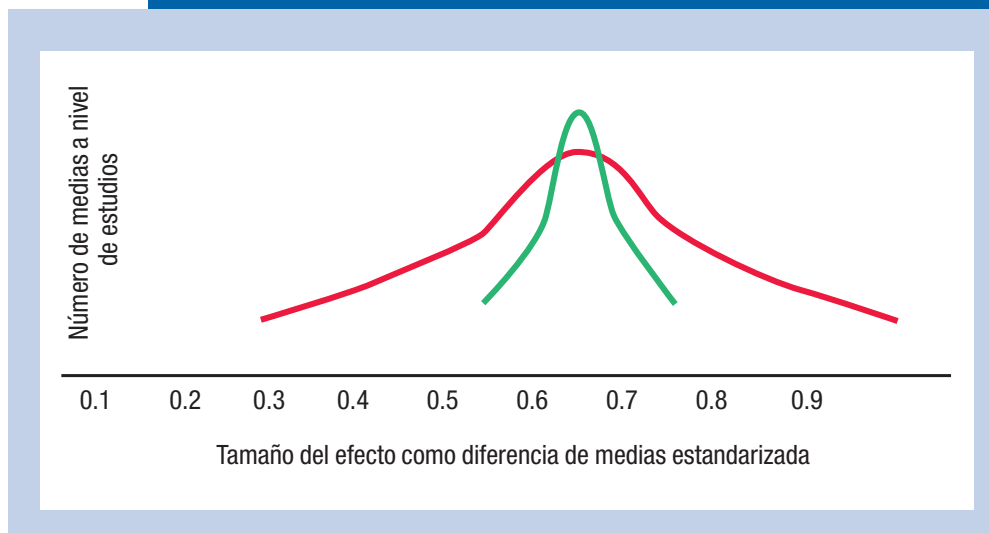
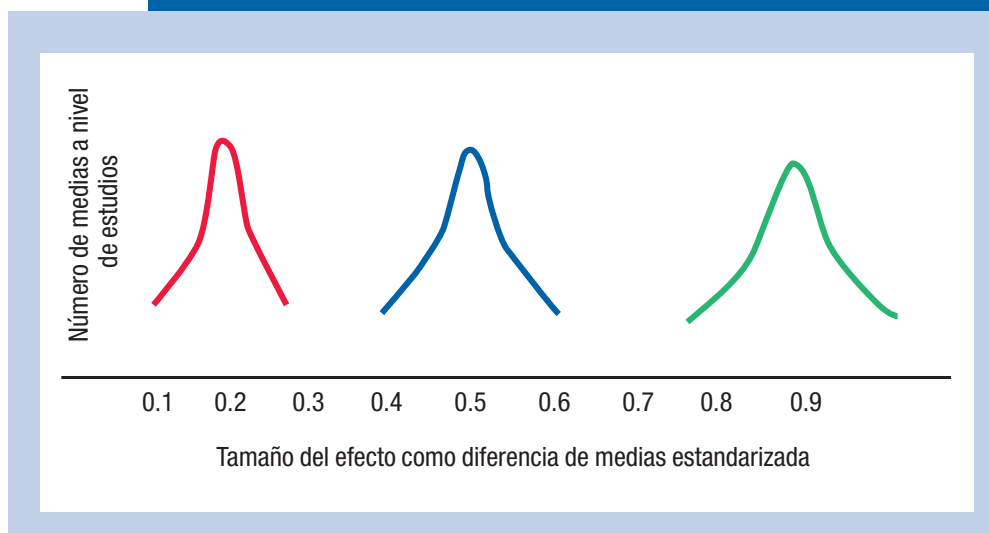


FIGURA 2 Uso del intervalo de predicción en la práctica clínica**FIGURA 3** Uso del intervalo de predicción para elegir entre 3 tratamientos

presión puede incluir un 30% de pacientes que tienen 65 años o más. No obstante, por mero azar, una muestra experimental de pacientes con depresión extraída de esa ciudad podría consistir en un 45% de pacientes con 65 o más años. Si el ensayo clínico aleatorizado supone el tratamiento de pacientes con un antidepresivo, el tamaño del efecto puede verse reducido por el error de muestreo, dado que los pacientes de más edad suelen responder en menor medida a los antidepresivos.

Nos gustaría eliminar por un método estadístico el efecto de los errores de muestreo y conocer la dispersión de los efectos verdaderos. El intervalo de predicción es el estadístico que nos permite hacerlo.

Intervalo de predicción

Para poder explicar en profundidad el intervalo de predicción tendríamos que considerar las ecuaciones y comentarlas en detalle. Carecemos de espacio para hacerlo, y la teoría matemática es complicada y requiere de diversos niveles de cálculo. En cambio, vamos a presentar el concepto y considerarlo de forma gráfica.

La ecuación para el intervalo de predicción se basa en la desviación estándar de los tamaños del efecto promedio de los estudios que se incluyen. Un intervalo de predicción se define

junto con su nivel de significación, por lo general una $p = 0,05$, en cuyo caso tendremos un intervalo de predicción del 95%. Supongamos que hemos realizado 100 estudios. Cada estudio tiene su propio tamaño de efecto promedio: m_1 , m_2 , m_3 , etc., hasta llegar a m_{100} .

**El efecto resumen nos
indica si el efecto promedio
del tratamiento es
significativo desde un punto
de vista clínico.**

Estos tamaños de efecto promedio, a nivel de los 100 estudios, pueden variar de un estudio a otro. Para un intervalo de predicción del 95%, 95 de todos los estudios van a tener un tamaño del efecto promedio, a nivel de estudios, que se coloca en algún punto entre el extremo más bajo y más alto del intervalo de predicción. Cinco de los 100 estudios tendrán un tamaño del efecto promedio, a nivel de estudios, que está por debajo o por encima del

intervalo de predicción. Si las medias a nivel de estudios presentaran una distribución normal, su distribución se asemejaría a lo que se indica en el gráfico de la **Figura 1**. La curva azul representa la campana de una curva de distribución normal de las medias a nivel de estudios. El intervalo de predicción se extiende desde el límite izquierdo de la curva en campana hasta el límite derecho de dicha curva. Habría 95 medias verdes, a nivel de estudios, que estarían comprendidas en el intervalo de predicción y cinco medias rojas, a nivel de estudios, que caerían fuera de este.

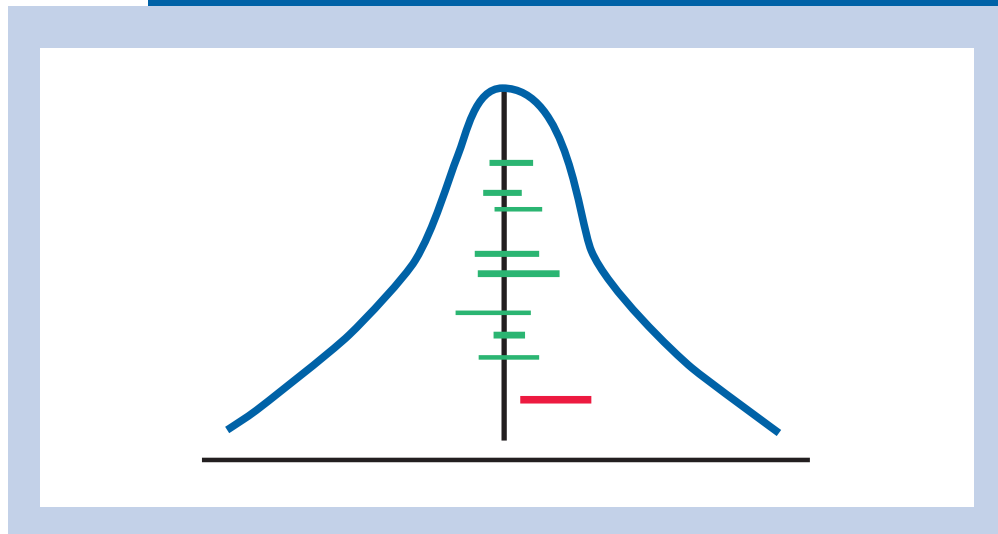
Vamos a continuar considerando el intervalo de predicción desde el punto de vista gráfico y ver cómo lo podemos utilizar en la práctica clínica. En la **Figura 2** vamos a suponer que las curvas indican tratamientos diferentes y que cada curva refleja la síntesis de un número de estudios estadísticamente suficiente: digamos que 10 o más. Vamos a suponer que las curvas indican la dispersión de los efectos verdaderos, ya que hemos eliminado los efectos del error de muestreo. Es decir, que las curvas representan los intervalos de predicción en una distribución normal. La curva verde y la curva roja poseen el mismo tamaño de efecto promedio. Consideremos que los tamaños de los efectos promedio tienen significación clínica a partir de 0,65 sobre el eje de las x, y que todo efecto por debajo de 0,5 no tiene significación clínica. La curva roja es mucho más ancha. Los efectos están muy dispersos y no son uniformes (heterogeneidad), y una parte considerable de la curva roja se extiende por debajo del tamaño del efecto clínicamente significativo de 0,5. Si realizáramos muchos estudios, un importante número de ellos habría encontrado un tamaño del efecto promedio verdadero por debajo de 0,5. Si administramos el tratamiento rojo tendremos una probabilidad considerable de que nuestro paciente no alcance una mejoría de, por lo menos, un 0,5.

Por contra, la curva verde es mucho más estrecha. Los resultados de los estudios incluidos son mucho más uniformes. Incluso la parte izquierda de la parte verde está por encima del tamaño del efecto clínicamente significativo de 0,5. Si administramos el tratamiento verde podemos tener mayor confianza en que mejore nuestro paciente.

Vamos a considerar algunos ejemplos más en la **Figura 3** para comprender cómo utilizar el intervalo de predicción. De nuevo, supongamos que cada curva representa el intervalo de predicción de un meta-análisis de 10 o más estudios. Supongamos que los estudios comprenden un número considerable de pacientes, tales como el paciente para el que usted tiene que desarrollar un plan de tratamiento. Ninguna de las curvas rojas cruza el tamaño del efecto clínicamente significativo de 0,5. No es probable que este tratamiento vaya a funcionar. La curva azul está a caballo sobre el tamaño del efecto clínicamente significativo. Este tratamiento puede, o no, que funcione. La totalidad de la curva verde está por encima del

FIGURA 4

Distinción entre el intervalo de predicción y el intervalo de confianza



efecto clínicamente significativo. Este tratamiento probablemente vaya a funcionar.

Por supuesto que no podemos únicamente fijarnos en las cifras de los efectos del tratamiento. Al tomar una decisión clínica debemos igualmente considerar otros factores, tales como la gravedad de la enfermedad médica de base, la severidad y probabilidad de efectos adversos potenciales, el coste económico, todos estos mismos factores de las alternativas terapéuticas y la probabilidad de que los tratamientos alternativos vayan a funcionar.

Intervalo de predicción frente al intervalo de confianza

Por desgracia, muchos –si no la mayoría– de los meta-análisis no indican el intervalo de predicción (IP). Esta omisión hace realmente difícil aplicar los resultados a la toma de decisiones clínicas. Muchos, si no es la mayoría, de los meta-análisis sí indican el intervalo de confianza (IC) y pretenden que este estadístico represente la dispersión o heterogeneidad de los tamaños de los efectos verdaderos. Sin embargo, esto es incorrecto.

Mientras que el intervalo de predicción se calcula a partir de la desviación estándar, el intervalo de confianza se obtiene de un estadístico diferente: el error estándar de la media. $IP\ 95\% = M_c \pm 1,96DE$, donde M_c es el efecto promedio de todos los estudios combinados y DE es la desviación estándar. $IC\ 95\% = M_c \pm 1,96EE$, donde EE es el error estándar. El intervalo de confianza refleja nuestro grado de confianza en la estimación del tamaño del efecto promedio combinado. Las diferencias que existen entre ellas quedan resumidas en la **Tabla**.

Vamos a examinar esto también gráficamente. Imaginemos que nuestra población de interés es toda persona con depresión en determinada ciudad, y que queremos tratar a todo paciente con depresión en un ensayo clínico controlado con placebo. Vamos a suponer que la curva en campana de la **Figura 4** muestra la dispersión del tamaño del efecto verdadero, sobre la base de haber tratado a todos los pacientes de la población. Ahora

El intervalo de confianza refleja nuestro grado de confianza en la estimación del tamaño del efecto promedio combinado.

imaginemos, de forma más realista, que hemos hecho un número de estudios sobre esta población. Un IC95% significa que si hicimos 100 estudios, en 95 de estos estudios el intervalo de confianza incluirá la media verdadera de la totalidad de la población, aunque en cinco de los intervalos de confianza no queda incluida la media verdadera. En la **Figura 4**, la línea vertical representa el efecto promedio verdadero de la población total de personas en la ciudad de nuestro interés. Las líneas horizontales representan los intervalos de confianza de los estudios individuales. Los intervalos de confianza difieren en anchura. Si hiciéramos 100 estudios, en 95 de ellos su intervalo de confianza cruzaría la línea vertical.

Cinco estudios no cruzarían la línea vertical. En la **Figura 4**, las líneas verdes representan los IC95 que incluyen el tamaño del efecto verdadero de la población. La línea roja representa los cinco intervalos de confianza que no incluyen el tamaño del efecto promedio verdadero de la población.

Conforme crece el número de estudios, el intervalo de confianza se estrecha, lo que significa que tenemos una mayor confianza en lo bien que hemos estimado el efecto promedio verdadero de tratar a la totalidad de la población. Pero solamente la mayor confianza en el tamaño del efecto promedio no nos dice cuán dispersos, o cuán uniformes, son estos efectos en su conjunto. Para tomar decisiones clínicas lo que queremos saber es cuán ancha es la base de la curva de campana y dónde se ajusta la curva de la campana en relación con un efecto clínicamente significativo. El intervalo de predicción nos proporciona esta información.

Muchos, si no la mayoría, de los meta-análisis proporcionan el estadístico de falta de uniformidad I^2 (también denominado estadístico de heterogeneidad o inconsistencia), con la pretensión de que este estadístico represente la dispersión o heterogeneidad de los tamaños del efecto verdadero. Sin embargo, esto es incorrecto. I^2 no es un número absoluto. I^2 es la siguiente proporción:

Dispersión total observada (que incluye el error de muestreo) – dispersión debida al error de muestreo

Dispersión total observada

Quizás la siguiente analogía nos ayude a comprender por qué queremos contar con una cantidad absoluta y no con una proporción. Imaginemos que me preguntas: “¿Cuál es la totalidad de tus recursos financieros?”. Yo contesto: “Mi casa supone el 25% de mis recursos totales”. Me preguntaste por una cantidad absoluta, pero te respondí en términos de una proporción. Mi casa puede valer 100.000 dólares, y mis recursos totales serían de

TABLA

Diferencias entre intervalo de predicción e intervalo de confianza

INTERVALO DE CONFIANZA	INTERVALO DE PREDICCIÓN
Se basa en el error estándar.	Se basa en la desviación estándar.
$IC\ 95\% = M_c \pm 1,96EE$	$IP\ 95\% = M_c \pm 1,96DE$
Se basa en la media combinada de todos los estudios y refleja nuestra confianza en la estimación de la media verdadera para toda la población de pacientes que podrían ser, en teoría, tratados.	Refleja la distribución de las medias a nivel de estudios; esto proporciona una estimación de la dispersión de los tamaños de los efectos verdaderos.
Utilidad limitada para tomar decisiones clínicas.	Muy importante a la hora de tomar decisiones clínicas.

400.000 dólares. O mi casa podría valer 500.000 dólares, y mis recursos financieros totales serían de 2.000.000 de dólares. En cualquiera de los casos, la proporción por sí misma no contesta a tu pregunta sobre el monto absoluto de mis recursos totales. I^2 se indica como un porcentaje. De acuerdo con diferentes puntos de corte, I^2 se describe como una heterogeneidad baja (alrededor del 25%), media (alrededor del 50%), o alta (alrededor del 75%). Esta práctica no es legítima, y debiera de abandonarse.

Consideraciones finales

Hay mucho más sobre lo que comentar acerca de los meta-análisis, pero es el intervalo de predicción el que mejor nos informa sobre la toma de decisiones clínicas. No se preocupe mucho por las matemáticas. Utilice el intervalo de predicción de forma intuitiva. Decida cuál cree que es un tamaño de efecto clínicamente significativo y dibuje a continuación el intervalo de predicción. Compare entonces la curva del intervalo de predicción con la del tamaño del efecto significativo. Finalmente,

estime si es probable que el tratamiento vaya a ayudar al paciente en cuestión.

Para obtener más información, consulte: Borenstein et al, *Introduction to Meta-Analysis (Introducción al meta-análisis)*, 2ª edición.

Dr Moore es profesor clínico asociado de psiquiatría en el Texas A&M University College of Medicine, y trabaja en la Baylor Scott & White Health Mental Health Clinic, en Temple, Texas, EE.UU.

UN EJEMPLO

Exploración de los meta-análisis

Por Randall F. Moore, MD, JD

(Este artículo trata de cuestiones metodológicas y estadísticas controvertidas en relación con el estudio reciente titulado: "The Serotonin Theory of Depression: A Systematic Umbrella Review of the Evidence."¹ (La teoría serotoninérgica de la depresión. Una revisión sistemática amplia de las pruebas). Para una discusión en mayor profundidad vea el análisis de Ron W. Pies, MD, y George Dawson, MD, en el número del pasado mes de *Psychiatric Times*^{TM,2}

El cerebro es lo más complicado del universo. Los problemas que afectan al cerebro, como la depresión, son igualmente complejos y comportan muchos factores entre los que se cuentan los genes, otras disposiciones biológicas, problemas médicos generales, exposiciones pasadas y presentes al entorno, así como fortalezas y debilidades psicológicas. La causalidad multifactorial implica que va a ser siempre difícil detectar la señal de una única causa contributiva. Una falta de prueba, o prueba imperfecta de que una alteración tenga un papel causal, no constituye prueba de falta de causalidad.

Una buena revisión debe basarse en una búsqueda exhaustiva de datos. La revisión de Moncrieff et al miró solo en tres bases de datos. En el caso de que los autores encontraran más de cinco revisiones o análisis amplios, solo incluyeron los cinco más recientes. Los investigadores no encontraron ningún meta-análisis o revisión sistemática de depleción serotoninérgica en los últimos 10 años, por lo que solo incluyeron los 10 estudios más recientes.

Desgraciadamente, la revisión tergiversa algunos de los análisis estadísticos.

PRIMERO, ver la **Tabla 2** de Moncrieff et al, en la que se indica "Sin efecto" sobre la base de los intervalos de confianza del 95%. Tal como se describe en el artículo acompañante de este número, los intervalos de confianza se reducen conforme aumenta el número de estudios incluidos. Más importante, los

intervalos de confianza miden solo lo bien que hemos estimado la media. Los intervalos de confianza no miden heterogeneidad, que es lo que queremos saber para interpretar si un resultado pudiera representar un efecto significativo en algunas poblaciones.

SEGUNDO, la revisión en cuestión no indica el intervalo de predicción, que es el estadístico que representa la heterogeneidad. Pudiera ser que los meta-análisis y estudios de partida no proporcionen, a veces, los intervalos de predicción. Si fuese así, esto debería de haberse indicado al tratar de la heterogeneidad.

TERCERO, en la **Tabla 1** de Moncrieff et al se indica el estadístico I^2 como medida de heterogeneidad, pero I^2 es una proporción, no una medida absoluta de heterogeneidad.

CUARTO, los tamaños del efecto son más importantes que la significación estadística. La revisión los desestima como insignificantes, desde un punto de vista estadístico, al calcular valores de p relativos a los intervalos de confianza. Sin embargo, como se ha indicado previamente, el intervalo de confianza no es siquiera el estadístico adecuado para comprobar. En la **Tabla 1** de Moncrieff et al, algunos de los tamaños del efecto, tal como los encontrados por Wang, Nikolaus, Kambeitz, Gryglewski y Ruhé, son de tamaño modesto o grande, si consideramos que cabe esperar que cualquiera de los factores sea solo uno de los muchos que contribuyen a una enfermedad como la depresión³⁻⁷.

Es de lamentar que los investigadores realizaran solo una revisión y no llevaran a cabo un análisis estadístico completo de los datos. Por tanto, lo máximo que podemos extraer de la revisión son impresiones no cuantificadas. Por desgracia, las impresiones no son fiables, dadas las interpretaciones erróneas de la estadística.

La revisión no dice nada sobre la posibilidad de que las alteraciones del funcionamiento de la serotonina pudieran ser un factor de entre los muchos que contribuyen a la pérdida de neuroplasticidad, lo cual puede

ser un importante principio unificador para entender la depresión.

Debemos confiar en los estudios y en las revisiones solo cuando sus métodos y análisis estadísticos sean sólidos. Cuando la metodología y la estadística no son sólidas, como en este caso, el estudio y sus conclusiones deben de tratarse, como mínimo, con escepticismo, y posiblemente, incluso, no tomarlas en consideración en absoluto.

Dr Moore es profesor clínico asociado de psiquiatría en el Texas A&M University College of Medicine, y trabaja en la Baylor Scott & White Health Mental Health Clinic, en Temple, Texas, EE.UU.

Referencias

1. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, et al. "The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence". *Mol Psychiatry*. 2022;10.1038/s41380-022-01661-0.
2. Pies RW, Dawson G. "The serotonin fixation: much ado about nothing new". *Psychiatric Times*. August 3, 2022. <https://www.psychiatrictimes.com/view/the-serotonin-fixation-much-ado-about-nothing-new>.
3. Wang L, Zhou C, Zhu D, et al. "Serotonin-1A receptor alterations in depression: a meta-analysis of molecular imaging studies". *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):319.
4. Nikolaus S, Müller H-W, Hautzel H. "Different patterns of 5-HT receptor and transporter dysfunction in neuropsychiatric disorders – a comparative analysis of in vivo imaging findings". *Rev Neurosci*. 2016; 27(1):27-59.
5. Kambeitz JP, Howes OD. "The serotonin transporter in depression: meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression". *J Affect Disord*. 2015;186: 358-366.
6. Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P. "Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression". *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(7):1096-1103.
7. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. "Mood is indirectly related to serotonin norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies". *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-359.

INFORME ESPECIAL SOBRE DEMENCIA

Explorar la nueva era de esperanza y posibilidades para los pacientes con demencia



Por Horacio A. Capote, MD

Una de las ventajas de haber trabajado en este campo durante mucho tiempo es la perspectiva que adquieres. Este ciertamente ha sido mi caso con la experiencia clínica de tratar a pacientes con demencia. Al comienzo, la dificultad estaba en el diagnóstico. La neurodegeneración comienza pronto y progresa antes de que ningún signo clínico se haga evidente. El paciente tipo con demencia alcanza un estadio intermedio antes de que se le diagnostique. Anteriormente parecía importante identificar los estadios iniciales, tales como el deterioro cognitivo leve. Hoy, vemos que se discute sobre las fases prodrómicas anteriores a este. Este cambio ha provocado que seamos capaces de reclutar participantes en estudios de investigación que nos lleven a tratamientos que pueden tener trascendencia.

En paralelo, la tecnología diagnóstica ha logrado importantes avances. La tomografía computarizada fue útil para identificar una manifiesta atrofia del volumen cerebral, aunque no proporcionaba una imagen particularmente detallada. La tecnología de la resonancia magnética, especialmente la más potente RM de 3T, puede mostrar mucho más. Ahora se puede cuantificar, de forma regular, el volumen del hipocampo, así como delinear el grado de neurodegeneración de las partes clave del cerebro. La RM funcional y el escáner con PET nos permiten

examinar el cerebro en acción y descubrir cómo sus partes se relacionan entre sí. El de los biomarcadores ha sido otro campo pujante, de importancia tanto en el diagnóstico como en la evaluación funcional.

No es de sorprender que el tratamiento también haya ido evolucionando a lo largo del

Es cierto que todavía
estamos en las etapas
iniciales del desarrollo
de un tratamiento. Sin
embargo, nuestro arsenal
terapéutico va creciendo
de forma continua.

tiempo. Las expectativas iniciales con los inhibidores de colinesterasa fueron evidentemente modestas. Consideraríamos un indicador de éxito a logros tales como el retrasar la progresión de la enfermedad o posponer el ingreso en una residencia. Es cierto que todavía estamos en los estadios incipientes del desarrollo de un tratamiento. Sin embargo, nuestro arsenal terapéutico va creciendo de forma continua. Diversos fármacos están

teniendo éxito en el control de la agitación con escasos acontecimientos adversos. Los mecanismos de acción singulares que están siendo ahora considerados hubieran sido difíciles de imaginar justo hace unos pocos años. Lo que es más, los tratamientos de neuroprotección y de modificación de la enfermedad ya no parecen tan inaprensibles como antes lo eran. Estos nuevos tratamientos se dirigen a la fisiopatología de base ciertas demencias: el depósito de amiloide en el cerebro. Nos desplazamos de tratamientos sintomáticos a tratamientos modificadores de enfermedad.

Se cuenta con personas creativas y motivadas que trabajan en este campo. Por supuesto que el envejecimiento de nuestra población no exige menos. Conforme revisamos la historia de esta área de conocimiento, podemos apreciar los beneficios de la tenacidad frente a retos descomunales. También podemos ver cómo los cambios incrementales continuados nos han conducido hasta la era actual, tan excitante, de posibilidades y esperanza para los pacientes. Estoy deseando alcanzar el momento en el que podamos también dirigirnos hacia la prevención.

Dr. Capote es director médico de la división de neuropsiquiatría del Instituto Dent de Neurología en Amherst, Nueva York, y director médico de los servicios de adicción del BryLin Hospital de Buffalo, Nueva York. Es también editor de la Sección de Neuropsiquiatría de Psychiatric Times.TM

REVISIÓN POR PARES

COVID-19 y salud mental

Consecuencias globales y enfoques de la Medicina Complementaria y Alternativa (MCA)

Por James Lake, MD

Mientras que se siguen produciendo mutaciones del virus del COVID-19 (SARS-CoV-2), persisten las tasas altas de enfermedad en la que se presentan síntomas neuropsiquiátricos concomitantes, tales como ánimo deprimido, ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), así como otros problemas de salud mental. Cabe esperar que la comorbilidad médica y psiquiátrica tenga consecuencias graves a largo plazo para la salud pública y mental mundiales.

A pesar de que se carece de pruebas de que los suplementos naturales u otras intervenciones de la Medicina Complementaria y Alternativa (MCA) prevengan o traten las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2, algunos hallazgos preliminares sugieren que determinados suplementos y ciertos enfoques de la MCA puedan tener un efecto beneficioso sobre los problemas de salud mental que se asocian con la pandemia (**Figura**)¹.

Impacto de la pandemia sobre la salud mental global

Millones de personas sufren de depresión, ansiedad y de un empeoramiento, o del inicio de trastornos por consumo de sustancias que se asocian al aislamiento social prolongado provocado por la pandemia². Una revisión sistemática de los estudios publicados entre el 1 de enero de 2020 y el 29 de enero de 2021 estima que se produjeron en todo el mundo 53 millones de casos más de trastorno depresivo mayor (TDM) –un aumento del 27%– y 75 millones de casos adicionales de trastornos de ansiedad, lo que supone un aumento del 25%².

El impacto de la pandemia sobre la salud mental ha sido mayor sobre las mujeres y personas jóvenes que sobre los hombres y personas mayores. De forma global, los casos adicionales de TDM y trastornos de ansiedad atribuibles a la pandemia suponen aproximadamente 50 millones de años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life years - DALYs*) a causa del TDM, y de aproximadamente 45 millones de años de vida ajustados por discapacidad por los trastornos de ansiedad. Todo ello representa pérdidas de ingresos personales de miles de millones de dólares y un retroceso del producto interior bruto de muchas naciones.

En los niños y adolescentes el impacto de la pandemia sobre la salud mental ha sido especialmente grave. Por ejemplo, en una revisión sistemática de los estudios publicados en



inglés entre el 1 de enero de 2020 y el 22 de febrero de 2021 (N = 116 artículos; n total = 127.923 niños y adolescentes), los autores encontraron tasas altas de miedo, ánimo deprimido y ansiedad relacionados con COVID, en comparación con las estimaciones anteriores a la pandemia³. La revisión igualmente halló que tanto los adolescentes más mayores como las niñas que presentaban problemas físicos de salud tenían un mayor riesgo de sufrir consecuencias negativas para su salud mental. La realización de ejercicio y el acceso a actividades de entretenimiento, así como las relaciones familiares positivas y el apoyo social, se asociaron con unos mejores resultados de salud mental.

Se ha comunicado el empeoramiento de los síntomas de las personas con problemas de salud mental ya existentes, en un contexto de aislamiento social prolongado durante la pandemia. Así, por ejemplo, una encuesta en personas adultas (n = 272) realizada durante los primeros meses de la pandemia descubrió que aquellas con ansiedad o ánimo depresivo preexistentes experimentaron un empeoramiento sintomático algo mayor que la población general⁴. Las personas respondedoras a la encuesta atribuyeron su ansiedad y ánimo depresivo al aislamiento social prolongado de

sus amigos, familia y lugares de culto, así como por verse abrumados por la constante y negativa cobertura de los medios de comunicación. Junto a este aislamiento, las medidas adoptadas para reducir la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 (es decir, distanciamiento físico entre personas y restricción de los desplazamientos) hizo más difícil para los pacientes obtener tratamiento de estos problemas durante el pico de la pandemia. El resultado fue que muchas personas con problemas de salud mental relacionados con COVID no buscaron atención médica en el momento álgido de la pandemia. Pese a que todas estas cuestiones se vieron exacerbadas durante el pico de la pandemia por COVID-19, no se ha esclarecido aún si las personas con problemas de salud mental tenían menor propensión a buscar atención médica durante toda la pandemia, en general⁵.

Complicaciones neuropsiquiátricas del COVID-19

Los hallazgos de la investigación indican relaciones causales complejas entre la enfermedad mental y el COVID-19, pudiéndose agrupar los trastornos mentales en cuatro categorías (**Tabla 1**)⁶. El ánimo depresivo, los trastornos de ansiedad y las alteraciones psiquiátricas

son tanto factores de riesgo como consecuencias de la infección por COVID-19. Así, por ejemplo, en un gran estudio de cohorte de más de 60.000 casos de COVID-19 se encontró que las personas diagnosticadas de algún trastorno psiquiátrico presentaban un 65% más de riesgo de contraer COVID-19, en comparación con una cohorte emparejada que no presentaba alteraciones psiquiátricas preexistentes⁷.

Se piensa que las alteraciones neuropsiquiátricas de la infección por SARS-CoV-2 estarían mediadas por diversos factores biológicos y ambientales, entre los que se cuentan la inflamación sistémica, lesión directa cerebral por el virus, “tormenta” intensa de citoquinas que provoca una disrupción de la integridad de la barrera hematoencefálica, micro-infartos y trombos cerebrales, inflamación hepática, deterioro de la función renal, alteración de la oxigenación cerebral, reacciones inmunitarias inducidas por el virus y auto-inmunidad, así como aislamiento social prolongado⁸. En los casos de enfermedad agudos, dichos factores pueden manifestarse como delirio multifactorial⁸. Se ha comunicado delirio en aproximadamente el 30% de las personas hospitalizadas para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 grave⁹.

Las personas mayores tienen un riesgo más elevado de presentar delirio relacionado con la COVID-19, así como trastornos neuropsiquiátricos, agudos y a largo plazo, tras la enfermedad por COVID-19. Incluso infecciones leves o asintomáticas pueden provocar delirio, alteración cognitiva, fatiga extrema o ánimo depresivo. En un estudio en el que se realizó el seguimiento de personas adultas estadounidenses durante tres meses tras enfermedad aguda por COVID-19, se encontró que el 18% fueron diagnosticadas de un trastorno psiquiátrico, de las que un tercio suponía un nuevo diagnóstico^{10,11}.

Las personas adultas jóvenes, hispanicas y afroamericanas, así como las que presentan un trastorno psiquiátrico preexistente, tienen mayor riesgo de un empeoramiento de la salud mental tras una enfermedad aguda por COVID-19¹². Un estudio halló que alrededor de un tercio de los pacientes hospitalizados por enfermedad de COVID-19 grave sufrió de pérdida de memoria o alteración de la concentración a los tres meses del alta¹³.

La cuarta parte de las personas adultas ingresadas en la UCI con insuficiencia respiratoria o shock presentaron, tras el alta, alteraciones cognitivas globales de una gravedad equivalente a las de enfermedad de Alzheimer leve¹⁴. Paralelamente, los pacientes se quejan con frecuencia de una “niebla cerebral” (“*brain fog*”) tras enfermedad leve por COVID-19^{10,11}.

Al mes de una enfermedad aguda por COVID-19, los pacientes comunican ánimo depresivo en alrededor de la tercera parte de los casos, ansiedad entre un 20% y un 42% y hasta en el 20% comunican presentar pensamientos obsesivos y compulsiones¹⁵. Las mujeres, y las personas con enfermedad de

FIGURA

Ejemplos de intervenciones psicológicas, físicas y nutricionales de Salud Complementaria¹

“Productos naturales”		Productos nutricionales		
Fármacos	• Plantas medicinales y otros productos (ingestión, tópicos, inhalados, etc.).	• Probióticos • Prebióticos • Productos fitoquímicos • Plantas dietéticas, • Tratamientos de herbolario y especias		
	• Fármacos botánicos	• Suplementos dietéticos • Vitaminas y minerales		
			• Nutrientes esenciales • Alimentos como medicamentos • Alimentos y metabolitos del microbioma • Dieta y patrones dietéticos	

“Prácticas sobre la mente y el cuerpo”				
• Alimentación en hiperalerta (<i>Mindful Eating</i>)	• Psicológicas • Hiperalerta (<i>Mindfulness</i>) y prácticas espirituales • Psicoterapia	• Meditación • Técnicas de respiración y de relajamiento • Música • Danza	• Educación del movimiento • Yoga • Tai Chi	• Físicas • Terapias manuales • Calor/frío
		• Acupuntura • Aparatos de estimulación mediante luz/estimulación electromagnética		• Cirugía

COVID-19 más grave, malestar físico tras una enfermedad aguda, marcadores inflamatorios elevados e historia de enfermedad psiquiátrica, reportan con mayor frecuencia ánimo depresivo y ansiedad^{15,16}.

También es frecuente el TEPT. Alrededor de un 20% al 30% de las personas ingresadas para el tratamiento de síntomas graves de COVID-19 presenta TEPT¹⁷⁻²⁰. El riesgo mayor de TEPT se asocia con edad joven, sexo femenino, ingreso en UCI e historia previa de enfermedad mental²⁰. Tanto el TEPT como la COVID-19 comparten muchos de sus factores de riesgo; entre ellos, altas tasas de comorbilidad médica como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular y enfermedades auto-inmunes²¹⁻²³.

Se ha atribuido a múltiples factores la psicosis relacionada con la pandemia de COVID-19. Un pequeño porcentaje de personas hospitalizadas para el tratamiento de síntomas graves de COVID-19 desarrolla una psicosis de nueva presentación. Existen comunicaciones sobre el uso de dosis altas de corticoides (utilizados para tratar la enfermedad grave por COVID-19) como precipitante de psicosis^{24,25}.

La pandemia por COVID-19 ha dado lugar a un aumento importante de episodios de muerte súbita e inesperada¹². Las personas que

presentan una muerte súbita e inesperada tienen un mayor riesgo de contraer COVID-19, así como mayor probabilidad de precisar hospitalización y de presentar factores de riesgo de enfermedad grave por COVID-19 (por ejemplo, obesidad, diabetes tipo 2, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática crónica y enfermedad renal)²⁶.

Las tasas elevadas de prevalencia de muchos trastornos psiquiátricos requieren del estudio de las intervenciones, tanto las convencionales como las de MCA, utilizadas para reducir el riesgo de infección por COVID-19, el manejo de los problemas de salud mental asociados al aislamiento prolongado, el tratamiento de los problemas de salud mental que se presentan en la fase aguda de la infección, así como del manejo de los problemas de salud mental que ocurren semanas o meses después de la enfermedad aguda, el llamado “COVID prolongado” (Tabla 2)²⁷.

En respuesta a las secuelas complejas, médicas, neurológicas y psiquiátricas, de la enfermedad por COVID-19, están estableciéndose clínicas interdisciplinarias en los Estados Unidos para ofrecer asistencia médica y de salud mental a las personas con síndrome post-COVID^{9,28}.

Aunque el tema de esta revisión son las intervenciones de MCA, también se investigan los tratamientos generales con medicación

TABLA 1

Las cuatro categorías de problemas de salud mental asociados con el COVID-19⁶

- 1 Problemas que surgen en el contexto de un aislamiento social prolongado y que no están causados por el virus (por ejemplo, ánimo depresivo, ansiedad, insomnio y abuso de sustancias).
- 2 Problemas que se presentan durante la fase de infección aguda de la enfermedad por COVID-19, causados por el efecto deletéreo del SARS-CoV-2 sobre la función cerebral, o mediante la afectación de otros órganos, que se manifiesta por síntomas tales como ánimo depresivo, ansiedad, TEPT, psicosis, u otros trastornos psiquiátricos.
- 3 Problemas persistentes de salud mental tras la enfermedad aguda (es decir, "COVID prolongado"), que comprende el empeoramiento o la presentación inicial de enfermedad depresiva, TEPT, trastornos de ansiedad, psicosis y posibles efectos sobre la función cognitiva.
- 4 Síntomas o trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, insomnio, en personas no infectadas por efecto de la enfermedad, pérdida funcional o fallecimiento de un familiar o amigo.

psicotrópica y psicoterapia, como tratamientos potenciales de la totalidad de los problemas de salud mental asociados con COVID-19 de las cuatro categorías (Tabla 1)⁶.

La importancia de mejorar la resiliencia emocional

En un contexto de acceso limitado a la atención médica, los estudios indican que muchas personas que padecen problemas de salud mental relacionados con un aislamiento prolongado se benefician de prácticas mente-cuerpo, del ejercicio y de una nutrición adecuada. Estas actividades auto-dirigidas han evidenciado que mejoran la resiliencia durante periodos prolongados de aislamiento, y que disminuyen la gravedad de la ansiedad y de la depresión que están ligadas a la pandemia. La elección de estilos de vida positivos puede mejorar el estado de salud en general, reducir el riesgo de contraer la COVID-19 o disminuir la intensidad de los síntomas en las personas que contraen el virus.

En una revisión sistemática y meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evaluaron intervenciones dirigidas a mejorar los resultados de salud mental, durante y después, de enfermedades provocadas por coronavirus SARS-CoV-1: Síndrome Respiratorio Agudo Severo (*SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome*), Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (*MERS, Middle Eastern Respiratory Syndrome*), y SARS-CoV-2/COVID-19²⁹, los autores identificaron estudios relativos a una variedad de intervenciones sobre la salud mental, tanto convencionales como mediante MCA, la mayoría de las cuales se habían llevado a cabo en China o en Estados Unidos. La mayoría de las intervenciones se basaban en pruebas de baja calidad (es decir, opinión de experto o estudios transversales). Gran parte de ellas tenían como objetivo la prevención de TEPT. Los expertos recomendaron el uso de psicoterapia individual, "líneas calientes" y grupos de apoyo para personas con un diagnóstico de TEPT, un hecho concomitante frecuente en la enfermedad aguda causada por H1N1 y COVID-19.

Dado que se sabe que las benzodiacepinas empeoran los síntomas de TEPT, los expertos recomiendan que no se utilicen para tratar el estrés agudo relacionado con la enfermedad por COVID-19²⁹. Entre las intervenciones no farmacológicas más recomendadas están el yoga, la meditación y las técnicas de respiración. No obstante, los expertos previenen sobre que el *mindfulness* puede a veces empeorar la ansiedad, el ánimo depresivo y las tentativas de suicidio en personas con síntomas moderados a graves.

En todos los estudios se destacó la importancia de las elecciones de estilos de vida positivos para mantener una buena salud mental

TABLA 2

Algunos síntomas frecuentes del COVID prolongado²⁷

- 58% Fatiga
- 44% Cefalea
- 27% Déficit de atención
- 25% Alopecia
- 24% Dispnea
- 23% Ageusia
- 21% Anosmia
- 21% Polipnea
- 19% Tos
- 19% Dolor articular
- 17% Sudoración
- 16% Pérdida de memoria
- 16% Náuseas
- 16% Dolor torácico
- 15% Pérdida de audición

tras la pandemia; entre ellos, la realización de ejercicio, hábitos alimentarios saludables, higiene del sueño, moderación en el consumo de alcohol y el dedicar más tiempo a la familia y amigos. Algunos expertos recomiendan la relajación muscular y el yoga para reducir la ansiedad y tratar el insomnio relacionados con la pandemia. Pese a un extenso cuerpo de evidencia de los beneficios de la espiritualidad y religiosidad sobre la salud mental, solo unos cuantos expertos recomendaron tales prácticas como estrategias de afrontamiento durante la pandemia por COVID-19²⁹.

Los tratamientos convencionales de los problemas de salud mental relacionados con la COVID-19

Los tratamientos convencionales establecidos, tales como la medicación psicotrópica y la psicoterapia, son útiles para tratar los problemas de salud mental en la fase aguda de la enfermedad por COVID-19, así como en las semanas y meses siguientes tras ella y durante el COVID prolongado. Sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con guías sobre el tratamiento convencional de la ansiedad y el ánimo depresivo tras la infección por SARS-CoV-2³⁰.

Los tratamientos establecidos de las enfermedades psiquiátricas de pacientes con enfermedades médicas pueden ser adecuados para las personas afectadas por la COVID-19. Es adecuado el uso de los protocolos establecidos en psiquiatría hospitalaria para tratar los síntomas psiquiátricos de personas hospitalizadas con enfermedad aguda por COVID-19. Se deben seleccionar los fármacos psicótropos y las dosis que presenten el riesgo más bajo para el paciente, teniendo en cuenta los órganos que puedan haber resultado dañados por el virus.

Por ejemplo, gabapentina es un fármaco adecuado y seguro para tratar la ansiedad, pero solo en casos en los que no esté gravemente alterada la función renal⁸. En pacientes con una disminución del aclaramiento renal, la dosis de gabapentina debe de ser ajustada tal como corresponda³¹. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) representan una opción para las personas que se quejan tanto de ánimo depresivo como de ansiedad. No obstante, debe evitarse el uso de fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina por el mayor riesgo de que se presenten interacciones fármaco-fármaco. Se debe evitar, por otra parte, la utilización de paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina y desvenlafaxina a causa de sus semividas cortas, y por los síntomas desagradables de retirada que presentan⁸. Hallazgos preliminares indican que los ISRS, particularmente sertralina, pueden jugar un papel importante en el tratamiento de la infección por COVID-19 a través de mecanismos diferentes, entre los que se cuentan la mejoría del síndrome de tormenta de citoquinas al reducir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, elevar el número y mejorarla función de las células inmunitarias y, posiblemente, también mediante efectos antivirales directos³². Todavía

pendiente de su confirmación por estudios adicionales, sertralina y otros fármacos psicótropos pueden emerger como tratamientos importantes de la enfermedad por COVID-19.

Enfoques de la MCA para prevenir y tratar la enfermedad por COVID-19

La ausencia de disponibilidad de vacunas y fármacos efectivos hasta finales de 2021 para prevenir y tratar la COVID-19 llevó al empleo generalizado de intervenciones de MCA, tales como sustancias botánicas, *mindfulness* y tratamientos energizantes³³. Hasta la fecha se carece de pruebas de que los suplementos prevengan la enfermedad por COVID-19 o de que posean un efecto antiviral. Sin embargo, se están realizando ensayos clínicos para investigar el posible efecto antiviral o las propiedades de potenciación inmunitarias de algunos suplementos nutricionales, entre ellos la vitamina C, la vitamina D, el zinc, los probióticos y la NAC (N-acetilcisteína)³⁴. Aun así, en regiones del mundo menos desarrolladas, en las que el acceso a las vacunas y medicamentos se ve limitado a causa de problemas de disponibilidad o de coste, millones de personas siguen confiando en la MCA. De hecho, el enfoque de intervenciones de MCA para tratar la COVID-19 se promociona ampliamente en los medios de comunicación social y en blogs. No obstante, tales “curaciones” se basan en comunicaciones anecdóticas, a menudo en un contexto de opiniones altamente politizadas sobre la pandemia. En realidad, muy pocas intervenciones de MCA se han investigado mediante estudios controlados con placebo o procedimientos simulados (*sham* del inglés), y no se cuenta hasta el momento con pruebas de que los nutraceuticos, u otras intervenciones de MCA, eliminan el virus SARS-CoV-2 virus, prevengan la enfermedad por COVID-19 o alivien los síntomas asociados con la infección.

En un esfuerzo para corregir las afirmaciones erróneas sobre las “curaciones” de la COVID-19 por suplementos naturales, el Centro Nacional para la Medicina Complementaria e Integradora (National Center for Complementary and Integrative Medicine, NCCIM) de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) ha publicado una hoja informativa objetiva sobre las exageraciones acerca de que los suplementos dietéticos constituyan una prevención o tratamiento de la enfermedad por COVID-19. El portal del NCCIM, que ofrece enlaces a fichas técnicas detalladas para los consumidores y profesionales sanitarios, indica taxativamente que “no hay prueba científica de que ninguno de estos tratamientos alternativos puedan prevenir o curar el COVID-19”³⁵.

Al mes de una enfermedad aguda por COVID-19, los pacientes comunican ánimo depresivo en alrededor de la tercera parte de los casos, ansiedad entre un 20% y un 42% y hasta en el 20% comunican presentar pensamientos obsesivos y compulsivos¹⁵.

La necesidad mundial urgente de identificar tratamientos y medidas preventivas segu-



ras, efectivas y asequibles para la enfermedad por COVID-19 ha llevado a realizar estudios sobre diversas medidas de MCA. Un análisis de las revisiones sistemáticas de intervenciones de MCA sobre la enfermedad por COVID-19³⁶ identificó 24 revisiones sistemáticas (21 de tratamientos de herbolario de la medicina tradicional china, 2 de vitamina D y 1 de actividades domésticas). Se encontraron pruebas limitadas de que algunos tratamientos de herbolario de la medicina tradicional china pudieran retrasar el curso de la progresión de

Los tratamientos establecidos de las enfermedades psiquiátricas de pacientes con enfermedades médicas pueden ser adecuados para las personas afectadas por la COVID-19

la enfermedad, ninguna prueba de que la vitamina D mejore ninguno de los resultados importantes de salud y una prueba modesta de que el ejercicio, el yoga y las técnicas de relajación muscular puedan mejorar el bienestar emocional. Los autores previenen sobre el hecho de que los hallazgos se ven limitados por incluir solo aquellas intervenciones de MCA para las que se contaba con un número suficiente de estudios de calidad que permitiese la revisión sistemática, así como de la ausencia de una metodología estandarizada para trazar las pruebas.

Una revisión sistemática de intervenciones de MCA en pacientes con enfermedad por COVID-19 identificó 14 estudios (n total = 972) y encontró prueba de que la acupuntura reduce el dolor torácico, el Qigong aumenta la actividad física y la calidad de vida, y la rela-

jación de forma regular mejora el ánimo depresivo, el estrés, la ansiedad y la calidad del sueño. Una revisión de estudios sobre intervenciones de MCA auto-dirigidas utilizadas durante la pandemia encontró prueba de que el pasar tiempo en un entorno natural (“baño forestal”, “*forest bathing*”), así como mantener una dieta saludable, practicar *mindfulness*, y un sueño regular mejoran la respuesta inmunitaria al virus SARS-CoV-2, así como el bienestar emocional general³⁸.

El tratamiento de los problemas de salud mental asociados con la pandemia

Como consecuencia del acceso limitado, o falta de este, a las vacunas y fármacos antivirales en muchos países, así como la escasez de personal y de centros para hacer el *triage* de pacientes en la fase aguda de la enfermedad y con COVID prolongado, las intervenciones de MCA, si se demostrase su efectividad, podrían jugar un papel importante en la prevención y recuperación de la enfermedad por COVID-19, al aumentar la resiliencia, reducir el ánimo depresivo y la ansiedad, y mejorar la calidad del sueño. La identificación de intervenciones de MCA que resultan prometedoras supone una importante estrategia de salud pública mundial, ya que es posible que futuras pandemias provoquen también problemas generalizados de salud mental ante una limitación de los recursos en esta área. Finalmente, conviene subrayar que la búsqueda desesperada a nivel mundial de medidas curativas ha llevado a una verdadera epidemia de prácticas de MCA no fundamentadas y que pueden poner a riesgo de enfermedad, o muerte, a extensas poblaciones. Esto ha resultado ser especialmente problemático en regiones del mundo menos desarrolladas tales como África³⁹.

Pese a que en este momento no hay prueba de que los suplementos naturales puedan prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con COVID-19, se están investigando suplementos naturales seleccionados como tratamientos potenciales de los problemas de salud mental asociados con la pandemia. También se está investigando el potencial papel de otras modalidades de MCA, tales como *mindfulness*, ejercicio, yoga y *biofeedback*, para aumentar la resiliencia o mitigar la gravedad de los síntomas de ánimo depresivo, ansiedad u otros problemas de salud mental (Tabla 3).

Nutrición

Una óptima nutrición estimula la función inmunitaria y juega un papel importante en la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias, y no respiratorias, de moderadas a graves. Esto debe adoptarse como estrategia preventiva para reducir el riesgo de enfermedad grave por COVID-19, particularmente en personas mayores en residencias y en aquellos con trastornos médicos crónicos⁴⁰. Así, por ejemplo, hay pruebas de que las vitaminas A, complejo B, C, D y E, así como determinados elementos traza, tales como hierro, zinc, selenio, magnesio y cobre poseen propiedades estimulantes de la inmunidad. Asimismo,

TABLA 3

Tipos de tratamientos de MCA disponibles para problemas de salud mental relacionados con la COVID-19

- | | |
|---|------------------------------|
| • Nutrición | • Suplementos naturales |
| • Ejercicio | • Medicina tradicional china |
| • Mindfulness y prácticas de mente-cuerpo | • Biofeedback |

déficits dietéticos de estos micronutrientes pueden interferir con la función inmunitaria en respuesta a infecciones virales⁴¹.

Las personas mayores que viven en residencias presentan un mayor riesgo de contraer la COVID-19 y se les debe proporcionar un apoyo nutricional especializado que incluya un cribado nutricional regular, asesoramiento dietético y un suplemento de vitaminas y minerales esenciales, tales como las cantidades diarias recomendadas de vitaminas A, D, E, C, B6, y B12, hierro, zinc, selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Si está médicamente indicado, se les debe proporcionar a las personas mayores malnutridas un apoyo nutricional enteral y parenteral⁴². La nutrición escasa en comunidades de bajos ingresos, o países menos desarrollados, se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad general, y esta situación empeora en el contexto del grave impacto económico de la pandemia por COVID-19⁴³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) debe cooperar con los gobiernos de estos países de baja renta para desarrollar estrategias que aseguren el acceso de su población a una nutrición óptima que estimule la función inmunitaria, ante todo para las personas que se encuentran gravemente enfermas⁴⁴.

Ejercicio

Un análisis transversal multinacional, realizado en el Reino Unido, Irlanda, Nueva Zelanda y Australia, en las fases iniciales del confinamiento, determinó que las personas adultas que comunicaban realizar menos ejercicio, antes o durante las restricciones por la COVID-19, también comunicaron presentar una peor salud mental y bienestar⁴⁵. Este hallazgo se obtuvo de forma consistente en todos los países. Las mujeres comunicaron menos cambios positivos, y su correspondiente mejoría de la salud mental, por el ejercicio, en comparación con los hombres. Los jóvenes comunicaron más cambios negativos y peor salud mental general, en comparación con otros grupos etarios. Las personas que no comunicaron cambios o un cambio positivo en el ejercicio, previamente o durante las restricciones por la pandemia, comunicaron mejor salud mental, en comparación con las que comunicaron cambios negativos en sus hábitos de ejercicio.

Estos hallazgos son congruentes con los de un estudio estadounidense en el que personas adultas que no cumplían con las recomendaciones de las guías de actividad física regular y que pasaban más tiempo ante una pantalla, comunicaron más síntomas de ánimo depresivo y de estrés⁴⁶.

Mindfulness y prácticas de mente-cuerpo

Estudios llevados a cabo en China con personas hospitalizadas por COVID-19 han comunicado que la práctica de *mindfulness*, relajación y relajación muscular progresiva redujeron la gravedad de los síntomas de ansiedad y de depresión⁴⁷⁻⁴⁹. Un estudio observacional realizado *online* en China durante las fases iniciales de la pandemia encontró que la práctica regular de meditación mediante *mindfulness* se asoció con la mejoría de ánimo depresivo, ansiedad y estrés, asociados a la pandemia⁵⁰. En un estudio de 10 días de duración realizado durante la pandemia, las personas adultas sanas (n = 64) asignadas a un breve entrenamiento diario de *mindfulness* comunicaron un mayor bienestar y se vieron menos afectadas negativamente por las noticias sobre la

Hallazgos preliminares apoyan el uso de determinadas modalidades de medicina tradicional china para ayudar a reducir los síntomas de ánimo depresivo asociados con la COVID-19

COVID-19, en comparación con las personas asignadas a una lista de espera⁵¹. Los dos grupos no se diferenciaban en ninguna otra medición, entre las que estaban: afecto negativo, ansiedad o ánimo depresivo.

El tai chi tiene efectos beneficiosos sobre la salud mental y física, tales como un aumento de la capacidad aeróbica, mejoría del equilibrio y del sueño. Se cuenta con pruebas de que puede aumentar la función inmunitaria en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los resultados de pequeños estudios no clínicos indican que el tai chi puede reducir los síntomas de ansiedad y ánimo depresivo⁵². También hay estudios que han demostrado el efecto preventivo de la práctica de tai chi regular sobre el ánimo depresivo y la ansiedad^{53,54}.

Suplementos naturales

Una revisión narrativa sobre más de 50 remedios de herbolario —que se utilizan en diversas medicinas tradicionales para prevenir o tratar las complicaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad por COVID-19— encontró prue-

bas limitadas de estudios *in vitro*, o comunicaciones anecdóticas, de determinadas plantas o fórmulas de herbolario⁵⁵. Los autores recalcan que son necesarios estudios preclínicos para investigar los mecanismos de acción, así como confirmar la seguridad antes del adecuado uso de cualquier medicamento de herbolario para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con COVID. Previenen de las limitaciones de un uso seguro de los productos de herbolario debido a su frecuente adulteración, contaminación, riesgos de toxicidad, posibles interacciones fármaco-planta y falta de estandarización de muchos de estos productos de herbolario.

Al tiempo de escribir este artículo, no hay publicado ningún estudio controlado con placebo sobre productos de herbolario u otros suplementos naturales como tratamiento potencial de ánimo depresivo, ansiedad u otros síntomas neuropsiquiátricos asociados con la enfermedad por COVID-19. De aquí que no se pueda hacer recomendación alguna sobre ellos. Sin embargo, tal como se indicó previamente, están en marcha numerosos ensayos clínicos con determinados suplementos naturales, tales como la vitamina C, la vitamina D, el zinc, la curcumina, los omega-3, los probióticos y la N-acetilcisteína, para investigar su efecto en promover la función inmunitaria, reducir el riesgo de la infección viral y disminuir la gravedad y duración de la enfermedad³⁴.

Paralelamente a estos esfuerzos, los hallazgos de estudios controlados con placebo apoyan que determinados suplementos naturales tengan efectos antidepresivos. Debido a que los efectos del SARS-CoV-2 sobre la función cerebral, que se manifiesta como síntomas neuropsiquiátricos, estén mediados en parte por la inflamación, los suplementos naturales que tienen tanto propiedades antiinflamatorias como efectos antidepresivos (por ejemplo, la vitamina D, el zinc y los probióticos), debieran investigarse como candidatos para futuros tratamiento de las consecuencias médicas y neuropsiquiátricas de la enfermedad por COVID-19.

Medicina tradicional china

Hallazgos preliminares apoyan el uso de determinadas modalidades de medicina tradicional china para ayudar a reducir los síntomas de ánimo depresivo asociados con la COVID-19. Por desgracia, muchos de los enfoques de la medicina tradicional china para tratar el ánimo depresivo carecen de pruebas de alta calidad^{55,56}. Una revisión de las intervenciones de la medicina tradicional china en pacientes con COVID-19 (n = 972) halló pruebas de que la acupuntura, determinados productos de medicina de herbolario chino, Qigong, y otras terapias tradicionales de la medicina china pueden mejorar los síntomas físicos de la enfermedad por COVID-19, tales como el dolor torácico y la alteración de la función respiratoria, así como síntomas psicológicos, entre los que están el ánimo depresivo, ansiedad y calidad del sueño³⁷. Otro estudio encontró pruebas del uso de

un régimen combinado de auriculoterapia (es decir, acupuntura en la oreja) y Qigong del estilo Baduanjin para el insomnio, ánimo depresivo y ansiedad asociados con COVID-19²⁰. Las pruebas que apoyan los tratamientos de la medicina tradicional china no son congruentes con los hallazgos de algunos estudios con acupuntura y Qigong para el ánimo depresivo no asociado con la enfermedad COVID-19, los cuales comunican resultados que no son mejores de los que se encuentran con placebo^{57,52}. Es importante reseñar que cualquier consideración acerca de estas modalidades debe tener en cuenta desenlaces potencialmente negativos, y se deben comentar todos estos factores con los pacientes.

Biofeedback

Se utilizan diferentes métodos de *biofeedback* de modo generalizado para tratar el estrés y reducir la ansiedad. Los hallazgos que comienzan a conocerse indican que los supervivientes del COVID-19 presentan alteraciones autonómicas debidas a secuelas cardíacas que pueden mostrar un deterioro debido a trastornos médicos y psiquiátricos. El *biofeedback* basado en la variabilidad de la frecuencia cardíaca puede proporcionar información clínicamente útil acerca de los trastornos autonómicos relacionados con la enfermedad por COVID-19, a la vez que pudiera disminuir el posible impacto deletéreo de las secuelas autonómicas, físicas y psiquiátricas⁵⁸. Está en marcha un ensayo clínico que pretende determinar si el *biofeedback* basado en la variabilidad de la frecuencia cardíaca reduce la ansiedad en personas con COVID prolongado⁵⁹.

Se ha sugerido que el *biofeedback* basado en la variabilidad de la frecuencia cardíaca puede ser de utilidad para reducir el estrés en el personal sanitario de primera línea que trabaja con pacientes de COVID-19. Sin embargo, esto no se ha determinado mediante estudios hasta la fecha⁶⁰. Los hallazgos de un estudio pequeño (n = 55) con adolescentes sanos durante el periodo de confinamiento por el COVID-19 parecen indicar que el entrenamiento con *biofeedback* basado en EEG pudiera reducir de forma significativa la ansiedad, mejorar el estado de ánimo y aumentar la resiliencia emocional⁶¹⁻⁶³.

Recomendaciones

Se debería dirigir una campaña de comunicación, bien coordinada, a nivel internacional (es decir, por la OMS) y nacional (es decir, por los ministerios de salud pública) tanto al público general como a los profesionales sanitarios, con el fin de corregir la amplia desinformación y falsas pretensiones acerca de tratamientos de MCA. Asimismo, esta debe proporcionar información precisa y al día de las intervenciones de MCA que promueven resiliencia emocional y mitigan los trastornos psiquiátricos asociados a la enfermedad por COVID-19. Son necesarias reformas radicales de la asistencia sanitaria (por ejemplo, una mayor dependencia en las intervenciones auto-dirigidas para promover el bienestar y la resi-



liencia emocional, tales como *mindfulness*, nutrición adecuada y ejercicio) para reducir el impacto económico del confinamiento prolongado en epidemias futuras.

Se deben desarrollar aplicaciones de bajo coste para el móvil que orienten al público general sobre las elecciones positivas de estilo de vida y de entrenamiento de *mindfulness*⁶³. Se precisa de grandes estudios de cohorte para investigar las intervenciones de modificación del estilo de vida (por ejemplo, *mindfulness*, nutrición, ejercicio e higiene del sueño), e identificar aquellas que mejoren de forma óptima la resiliencia para futuras pandemias y otras crisis globales. Asimismo, se necesitan grandes ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo, para investigar los suplementos naturales (especialmente aquellos con propiedades antiinflamatorias y psicoactivas) como posibles tratamientos adyuvantes, o en monoterapia, del ánimo depresivo, la ansiedad y otros problemas de salud mental asociados con la fase aguda de la enfermedad por COVID-19 y COVID prolongado.

Dr. Lake es un psiquiatra de adultos con más de 25 años de experiencia clínica. Es *fellow* asociado del Instituto Nacional de Medicina Complementaria, Instituto de Investigación en Salud Mental (National Institute of Complementary Medicine, Mental Health Research Institute) de la Universidad de Western Sydney, en Penrith, Australia. Fundó y dirigió la junta de Psiquiatría de Medicina Complementaria, Alternativa e Integradora de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association's Caucus on Complementary, Alternative and Integrative Medicine) de 2004 a 2010. Ha presidido simposios y talleres en las conferencias de la Asociación Americana de Psiquiatría, así como otras conferencias nacionales e internacionales, sobre salud mental complementaria, alternativa e integradora. El Dr. Lake es autor o editor de cinco libros de texto y de una serie de 10 volúmenes de auto-ayuda sobre la asistencia en

salud mental alternativa e integradora en ánimo depresivo, ansiedad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno bipolar y otros problemas de salud mental.

Referencias

1. "Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name?". *National Center for Complementary and Integrative Health*. Updated April 2021. Accessed August 19, 2022. <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
2. "COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic". *Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712.
3. Samji H, Wu J, Ladak A, et al. "Review: mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth—a systematic review". *Child Adolesc Ment Health*. 2022;27(2):173-189.
4. Jonikas JA, Cook JA, Swarbrick M, et al. "The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health and daily life of adults with behavioral health disorders". *Transl Behav Med*. 2021;11(5):1162-1171.
5. Lueck JA. "Help-seeking intentions in the U.S. population during the COVID-19 pandemic: Examining the role of COVID-19 financial hardship, suicide risk, and stigma". *Psychiatry Res*. 2021;303:114069.
6. Li C, Liu J, Lin J, Shang H. "COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: a Mendelian randomization study". *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):283.
7. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. "Bi-directional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA". *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-140.
8. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. "Neuropsychiatric complications of COVID-19". *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25.
9. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. "Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients". *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-2230.
10. Rubin R. "As their numbers grow, COVID-19 'long haulers' stump experts". *JAMA*. 2020;324(14):1381-1383.
11. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, et al. "Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19". *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205.
12. 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.
13. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. "Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*". 2020;81(6):e4-e6.
14. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al; "BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness". *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306-1316.
15. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. "Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors". *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600.
16. Cai X, Hu X, Ekumi IO, et al. "Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors

- during early convalescence across age groups". *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(10):1030-1039.
17. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. "Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation". *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-1022.
 18. 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*. 2021;51(6):1052-1053.
 19. Chang MC, Park D. "Incidence of post-traumatic stress disorder after coronavirus disease". *Healthcare* (Basel). 2020;8(4):373.
 20. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. "Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak". *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e19.
 21. Michopoulos V, Vester A, Neigh G. "Posttraumatic stress disorder: a metabolic disorder in disguise?". *Exp Neurol*. 2016;284(Pt B):220-229.
 22. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, et al. "The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis". *Metabolism*. 2015;64(8):926-933.
 23. Vilchinsky N, Ginzburg K, Fait K, Foa EB. "Cardiac-disease-induced PTSD (CDI-PTSD): a systematic review". *Clin Psychol Rev*. 2017;55:92-106.
 24. Wada K, Yamada N, Sato T, et al. "Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures". *Psychosomatics*. 2001;42(6):461-466.
 25. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. "Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors". *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(4):318-326.
 26. Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND. "COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States". [Aparece una corrección publicada en *Mol Psychiatry*. 2020 Sep 30;]. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):30-39.
 27. "Post-COVID/Long COVID. Live Well San Diego". Reviewed March 24, 2022. Accedido el 19 de agosto de 2022. https://www.sandiegocounty.gov/content/dam/sdc/hhsa/programs/phs/Epidemiology/covid19/Community_Sector_Support/HealthcareProviders/LongCovidFlyer.pdf
 28. "Mount Sinai announces first-of-its-kind center for post-COVID care". Press release. Mount Sinai. May 13, 2020. Accedido el 19 de agosto de 2022. <https://www.mountsinai.org/about/newsroom/2020/mountsinai-announces-first-of-its-kind-center-for-post-covid-care-pr>
 29. Damiano RF, Di Santi T, Beach S, et al. "Mental health interventions following COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review of current recommendations and meta-analysis of randomized controlled trials". *Braz J Psychiatry*. 2021;43(6):665-678.
 30. Khawam E, Khoulil H, Pozuelo L. "Treating acute anxiety in patients with COVID-19". [Published online ahead of print, 2020 May 14]. *Cleve Clin J Med*. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc016.
 31. Khawam E, Khoulil H, Pozuelo L. "Treating acute anxiety in patients with COVID-19". [Published online ahead of print, 2020 May 14]. *Cleve Clin J Med*. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc016.
 32. Hamed MGM, Hagag RS. "The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients". *Med Hypotheses*. 2020;144:110140.
 33. Paudyal V, Sun S, Hussain R, et al. "Complementary and alternative medicines use in COVID-19: a global perspective on practice, policy and research". *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(3):2524-2528.
 34. Hermel M, Sweeney M, Ni YM, et al. "Natural supplements for COVID19—background, rationale, and clinical trials". *J Evid Based Integr Med*. 2021;26:2515690X211036875.
 35. "COVID-19 and 'alternative' treatments: what you need to know". *National Center for Complementary and Integrative Health*. Updated June 2022. Accedido el 19 de agosto de 2022. <https://www.nccih.nih.gov/health/covid-19-and-alternative-treatments-what-you-need-to-know>
 36. Jeon SR, Kang JW, Ang L, et al. "Complementary and alternative medicine (CAM) interventions for COVID-19: an overview of systematic reviews". *Integr Med Res*. 2022;11(3):100842.
 37. Badakhsh M, Dastras M, Sarchahi Z, et al. "Complementary and alternative medicine therapies and COVID-19: a systematic review". *Rev Environ Health*. 2021;36(3):443-450.
 38. Zildzic M, Salihefendic D, Masic I. "Non-pharmacological measures in the prevention and treatment of COVID-19 infection". *Med Arch*. 2021;75(4):307-312.
 39. Eboeime EA, Iwu CJ, Banke-Thomas A. "'Any and every cure for COVID-19': an imminent epidemic of alternative remedies amidst the pandemic?". *Pan Afr Med J*. 2020;35(suppl 2):108.
 40. Akhtar S, Das JK, Ismail T, et al. "Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19". *Nutr Rev*. 2021;79(3):289-300.
 41. Gupta S, Read SA, Shackel NA, et al. "The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus". *Cells*. 2019;8(6):603.
 42. Faulkner J, O'Brien WJ, McGrane B, et al. "Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: a multi-country cross-sectional analysis". *J Sci Med Sport*. 2021;24(4):320-326.
 43. Picchioni F, Goulao LF, Roberfroid D. "The impact of COVID-19 on diet quality, food security and nutrition in low and middle income countries: a systematic review of the evidence". [Published online ahead of print, 2021 Aug 27]. *Clin Nutr*. 2021;S0261-5614(21)00395-2.
 44. Meyer J, McDowell C, Lansing J, et al. "Changes in physical activity and sedentary behavior in response to COVID-19 and their associations with mental health in 3052 US adults". [Aparece una corrección publicada en *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 23;17(19):]. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6469.
 45. Xiao CX, Lin YJ, Lin RQ, et al. "Effects of progressive muscle relaxation training on negative emotions and sleep quality in COVID-19 patients: a clinical observational study". *Medicine* (Baltimore). 2020;99(47):e23185.
 46. Liu K, Chen Y, Wu D, et al. "Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19". *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101132.
 47. Wei N, Huang BC, Lu SJ, et al. "Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19". *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):400-404.
 48. Zhu JL, Schülke R, Vatansever D, et al. "Mindfulness practice for protecting mental health during the COVID-19 pandemic". *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):329.
 49. Kam JWY, Javed J, Hart CM, et al. "Daily mindfulness training reduces negative impact of COVID-19 news exposure on affective well-being". *Psychol Res*. 2022;86(4):1203-1214.
 50. Xu S, Baker JS, Ren F. "The positive role of tai chi in responding to the COVID-19 pandemic". *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7479.
 51. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, et al. "Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial". *BMJ*. 2018;360:k851.
 52. Zhang X, Ni X, Chen P. "Study about the effects of different fitness sports on cognitive function and emotion of the aged". *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(3):1591-1596.
 53. Mukherjee PK, Efferth T, Das B, et al. "Role of medicinal plants in inhibiting SARS-CoV-2 and in the management of post-COVID-19 complications". *Phytomedicine*. 2022;98:153930.
 54. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, et al. "Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce". [Published online ahead of print, 2022 Mar 21]. *World J Biol Psychiatry*. Published online March 21, 2022.
 55. Li C, Huang J, Cheng YC, Zhang YW. "Traditional Chinese medicine in depression treatment: from molecules to systems". *Front Pharmacol*. 2020;11:586.
 56. Da XL, Yue LF, Li XJ, et al. "Potential therapeutic effect and methods of traditional Chinese medicine on COVID-19-induced depression: a review". *Anat Rec* (Hoboken). 2021;304(11):2566-2578.
 57. Gouw VXH, Jiang Y, Seah B, et al. "Effectiveness of internal Qigong on quality of life, depressive symptoms and self-efficacy among community-dwelling older adults with chronic disease: a systematic review and meta-analysis". *Int J Nurs Stud*. 2019;99:103378.
 58. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. "ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure". *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
 59. "HEART rate variability biofeedback in long COVID-19 (HEARTLOC)". *ClinicalTrials.gov*. Updated February 8, 2022. Accedido el 19 de agosto de 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228665>
 60. Aristizabal JP, Navegantes R, Melo E, Pereira A Jr. "Use of heart rate variability biofeedback to reduce the psychological burden of frontline healthcare professionals against COVID-19". *Front Psychol*. 2020;11:572191.
 61. Park W, Cho M, Park S. "Effects of electroencephalogram biofeedback on emotion regulation and brain homeostasis of late adolescents in the COVID-19 pandemic". *J Korean Acad Nurs*. 2022;52(1):36-51.
 62. Pelaez-Hernandez V, Luna-Rodriguez GL, Orea-Tejeda A, et al. "Heart rate variability disturbances and biofeedback treatment in COVID-19 survivors". *Eur Soc of Cardiology*. 2021;21(4).
 63. Radanliev P, De Roure D. "Alternative mental health therapies in prolonged lockdowns: narratives from Covid-19". (Berl). 50. Xu S, Baker JS, Ren F. The positive role of tai chi in responding to the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7479.

Las dimensiones transculturales de la psicosis



Por Neil Krishan Aggarwal, MD, MBA, MA

Los psiquiatras se han interesado en las dimensiones transculturales de la psicosis desde que Emil Kraepelin (1856-1926) navegase a Java en 1904, y publicase su obra clave *Vergleichende Psychiatrie* (Psiquiatría comparativa). Kraepelin proporcionó las primeras comparaciones conocidas de síntomas psicóticos entre poblaciones: “Rara vez se ven los estadios iniciales de una depresión y también son infrecuentes los episodios violentos de excitación, aunque, a la vez, parece que las formas más graves de demencia, tan frecuentes en nuestros propios hospitales mentales y en la población europea de Java, se desarrollan raramente en la población indígena”¹.

Hoy en día, los psiquiatras de América del Norte y de Europa no necesitan desplazarse al extranjero para encontrarse con personas de diferentes razas y etnias. Los viajes asequibles y los desarrollos en la tecnología de la información han promovido movimientos migratorios a gran escala, de modo que un número cada vez mayor de médicos y psiquiatras se identifican como negros, indígenas y personas de color (*Black, Indigenous, and People Of Color*, BIPOC)². A consecuencia de esta mayor probabilidad de entablar relaciones transculturales entre clínicos y pacientes, todos los estudiantes de medicina, los residentes de psiquiatría, los

profesionales sanitarios en formación avanzada (*fellows*), los docentes de instituciones de enseñanza de la medicina, así como los psiquiatras en práctica libre, deben adquirir habilidades de competencia cultural en ciertos estados de EE.UU.³, para evitar que se perpetúen las diferencias en los resultados de salud de las personas integrantes del colectivo BIPOC con enfermedad mental grave⁴. Este hecho suscita la cuestión fundamental de cómo se deben entender términos tales como cultura y competencia cultural. En el DSM-5-TR se define cultura del siguiente modo⁵:

“La cultura se refiere a sistemas de conocimiento, conceptos, valores, normas y prácticas que se aprenden y transmiten de generación en generación. La cultura comprende el lenguaje, la religión y la espiritualidad, las estructuras familiares, las fases de los ciclos de la vida, los rituales de las ceremonias, las costumbres y las formas de entender la salud y la enfermedad, así como los sistemas morales, políticos, económicos y legales. Las culturas son sistemas abiertos y dinámicos que experimentan un cambio continuo a lo largo del tiempo. En el mundo contemporáneo, la mayor parte de las personas y de grupos se ven expuestos a contextos culturales múltiples, y estos se utilizan para modelar sus propias identidades y para darle sentido a su experiencia.”

Los centros de servicios de Medicare y Medicaid (The Centers for Medicare & Medicaid Services), el mayor financiador de servicios de salud mental en Estados Unidos, define la competencia cultural como “la capacidad de identificar, respetar y comprender las diferencias en creencias, conductas y necesidades culturales de los consumidores”⁶. Décadas antes de que fuera preceptiva la competencia cultural para los clínicos, los psiquiatras culturales ya señalaron que los psiquiatras poseían sus propias culturas profesionales, que con sus conocimientos biomédicos, conceptos, valores, normas y prácticas, creaban barreras a la asistencia⁷. Este artículo resume la investigación sobre cómo la cultura puede afectar a la psicosis a lo largo de todo el recorrido a través los servicios de salud mental. También ofrece sugerencias para proporcionar una asistencia con competencia cultural y formas de superar posibles dificultades.

Consideraciones culturales

El recorrido a través de los servicios de salud puede ser diferenciado en cuatro fases definidas: búsqueda de ayuda a través de un primer contacto con un profesional de salud mental, recibir un diagnóstico de un trastorno psicótico, empezar el tratamiento con psicoterapia o farmacoterapia, y continuar la adherencia al tratamiento⁸. Las diferencias culturales entre los pacientes y clínicos afectan a cada paso.



1 BÚSQUEDA DE AYUDA

En comparación con aquellas personas que pertenecen a la mayoría etno-racial en los países de alta renta de América del Norte y de Europa, las personas del colectivo BIPOC pueden tomar consciencia de sus síntomas psicóticos iniciales con vergüenza y estigma⁹, y suelen desconfiar de los psiquiatras a causa de experiencias de racismo, lo cual retrasa su primer contacto con los profesionales de salud mental¹⁰.

CASO 1

La Sra. Williams es una mujer negra americana que se pone en contacto con el pediatra de su hijo, ya que está preocupada por cambios en su conducta. Los profesores de su hijo le han informado de que ha dejado de participar en clase. Pensó que esta conducta era parte del desarrollo normal durante la adolescencia, pero se empezó a preocupar cuando comenzó a decir que el gobierno de EE.UU. quería matar a todos los negros. El pediatra hace una solicitud de consulta al psiquiatra infanto-juvenil, quien le pregunta a la madre cuánto tiempo lleva su hijo presentando ideas delirantes paranoicas. Contesta: "Unos nueve meses", y este le pregunta por qué no ha buscado ayuda antes. Le dice que con tantos casos que aparecen en las noticias de hombres negros que padecen enfermedad mental y que sufren actos violentos por parte de los agentes de la autoridad, no quería que se etiquetase a su hijo. El psiquiatra evalúa a su hijo y le proporciona asesoramiento a ella sobre los episodios iniciales de psicosis, ganándose su confianza para guiarla a través del proceso de pasar a su hijo a los servicios de educación especial que proporciona el Departamento de Educación de EE.UU., de modo que se le permita recibir asistencia médica.

2 DIAGNÓSTICO DE UN TRASTORNO PSICÓTICO

Los psiquiatras tienen una mayor tendencia a diagnosticar de trastorno psicótico a las personas del colectivo BIPOC, en lugar de un trastorno del estado de ánimo, debido a una interpretación incorrecta de los síntomas¹¹. Estudios realizados en varios países indican que las personas de origen etno-racial minoritario presentan una probabilidad mayor, de 1,35, en comparación con la población mayoritaria, de comunicar alucinaciones o ideas delirantes que son subliminales y que no cumplen en su totalidad con los criterios de trastorno psicótico, debido a un mayor estrés por aculturación¹². Los psiquiatras desconocedores del origen cultural de los pacientes, o que tienen prejuicios, son aquellos que tienden más a favorecer un diagnóstico erróneo.

CASO 2

El Sr. Delgado es un trabajador del campo de unos 40 años que acude a EE.UU. cada año, con un visado estacional H-2, a recoger naranjas. Su madre falleció hace cinco años. Se presenta en una clínica ambulatoria que llevan residentes y *fellows* para una exploración inicial. Aunque se encuentra triste y lloroso, indica que sí, que está relacionándose mejor con sus compañeros de trabajo, y que puede concentrarse más que lo que lo hacía justo después de la muerte de su madre. El Dr. Xi, un médico chino americano, le pregunta si puede oír o ver cosas que el resto no pueda. El Sr. Delgado contesta que en ocasiones oye la voz de su madre y que ve su imagen en la forma de un ángel protector. Como el Dr. Xi tiene interés en asistencia transcultural, le pregunta si tales experiencias son frecuentes en la comunidad del Sr. Delgado. El Sr. Delgado le responde que sí. El Dr. Xi le pregunta al Sr.

Delgado si desea empezar una medicación que le ayude a tratar sus visiones, o que si solo quiere tratar su bajo estado de ánimo, anhedonia y falta de motivación. El Sr. Delgado le dice que encuentra que las visiones le consuelan. Ambos están de acuerdo en empezar tratamiento con un antidepresivo. Al cabo de tres meses, el Sr. Delgado regresa antes de su vuelta a Méjico, y le agradece al Dr. Xi que haya tenido en cuenta sus preferencias para el tratamiento. Ya no describe alucinaciones extrasensoriales.

3 EMPEZAR EL TRATAMIENTO

Los psiquiatras no suelen ofrecer a las personas del colectivo BIPOC con psicosis un antipsicótico oral de segunda generación, y tienen una mayor propensión a recetarles fármacos inyectables de efecto prolongado¹³. Las personas del colectivo BIPOC tienen igualmente menos probabilidad de recibir clozapina¹⁴ o psicoterapia, como opciones de tratamiento¹⁵.

4 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

A pesar de que los pacientes de cualquier grupo etno-racial presentan actitudes negativas hacia la farmacoterapia para tratar los trastornos psicóticos, las personas del colectivo BIPOC tienen una probabilidad mayor de dejar de tomar tal medicación debido a su reserva a tomarla por los efectos adversos que puedan presentar¹⁶. Debido a ciertos sesgos implícitos, los psiquiatras suelen monitorizar con menor frecuencia las constantes metabólicas de los pacientes del colectivo BIPOC con trastornos psicóticos que toman antipsicóticos¹⁷. Por fortuna, la investigación clínica demuestra, cada vez más, cómo los psiquiatras pueden desarrollar habilidades y competencias para mejorar la asistencia a sus pacientes.

Los profesionales clínicos, en colaboración con agentes culturales y lingüísticos facilitadores, en una conferencia multidisciplinar que trataba los casos, fueron capaces de cambiar el diagnóstico a 34 de 70 casos (49%) a un trastorno no psicótico, a partir de un diagnóstico de derivación previo de trastorno psicótico¹⁸.

Enfoque de formulación cultural

Diversos estudios indican que el enfoque de formulación cultural puede promover el conocimiento, conceptos, valores, normas y prácticas que las personas con psicosis puedan utilizar para darle sentido a sus experiencias. Los investigadores del servicio de asesoramiento de la Universidad McGill han empleado una versión ampliada del esquema de formulación cultural (*Outline for Cultural Formulation*) del DSMIV-TR para evaluar cuestiones de índole cultural relacionadas con el diagnóstico, planificación terapéutica y adherencia al tratamiento. Los profesionales clínicos, en colaboración con agentes culturales y lingüísticos facilitadores, en una conferencia multidisciplinar que trataba los casos, fueron capaces de cambiar el diagnóstico a 34 de 70 casos (49%) a un trastorno no psicótico, a partir de un diagnóstico de derivación previo de trastorno psicótico, y diagnosticar de nuevo a 12 de 253 casos (5%), pasando de un diagnóstico de derivación previo de trastorno no psicótico a trastorno psicótico¹⁸. Aunque los cambios de diagnóstico se produjeron en todos los grupos etno-raciales, los inmigrantes y refugiados fueron diagnosticados más frecuentemente de un trastorno psicótico inicial erróneamente, lo que indica que la información cultural relacionada con el modo en el que las personas dan sentido a sus experiencias puede afectar a la evaluación diagnóstica y a la selección del tratamiento¹⁸.

Muchos psiquiatras no tienen acceso a un servicio de asesoramiento cultural, o no suelen pensar que se planteen cuestiones culturales incluso en los pacientes con los que comparten un mismo origen étnico, racial y religioso. El DSM-5 y el DSM-5-TR contienen diversas entrevistas semiestructuradas, conocidas en su conjunto como la Entrevista de Formulación Cultural (*Cultural Formulation Interview, CFI*), que han difundido sin coste por la Asociación Psiquiátrica Americana. Se puede encontrar la versión de 16 preguntas para el uso de pacientes en <https://bit.ly/3yNjvDr>. Una versión de 17 ítems para informantes se encuentra en <https://bit.ly/3bWLDuS>.

Los estudios clínicos muestran resultados variados en las personas con psicosis. La entrevista puede requerir de una mayor reflexión acerca de la identidad personal y la planificación del tratamiento de lo que pueden tolerar los pacientes con alucinaciones o ideas delirantes paranoides floridas¹⁹.

No obstante, los pacientes estables ambulatorios con enfermedad crónica piensan que aquellos profesionales clínicos que utilizan el CFI validan sus experiencias y ofrecen



nuevas vías para lograr su recuperación²⁰. Los clínicos pueden encontrar útil el CFI en su práctica, una vez que se resuelven los síntomas agudos. La competencia cultural es una tarea de por vida, herramientas como el CFI pueden ayudar a los profesionales clínicos a dar este primer paso.

Dr Aggarwal es profesor asistente de psiquiatría clínica en la Universidad de Columbia, y psiquiatra investigador del Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York, Nueva York.

Referencias

1. Kraepelin E. Vergleichende Psychiatrie. "Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie". 1904;27(Neue Folge Bd.15):433-437; publicado y traducido por E Wittkower: *Comparative psychiatry. Transcult Psychiatry Res Rev.* 1974;11:108-112.
2. Bibeau G. "Cultural psychiatry in a creolizing world: questions for a new research agenda". *Transcult Psychiatry.* 1997;34(1):9-41.
3. Aggarwal NK, Like R, Kopelowicz A, et al. "Has the time come for a cultural psychiatry fellowship in the USA?". *Acad Psychiatry.* 2016;40(6):928-931.
4. Bhui K, Warfa N, Edonya P, et al. "Cultural competence in mental health care: a review of model evaluations". *BMC Health Serv Res.* 2007;7:15.
5. American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Fifth Edition, Text Revision. *American Psychiatric Association;* 2022. Accedido el 24 de junio de 2022. <https://doi-org.ezproxy.cul.columbia.edu/10.1176/appi.books.9780890425787>
6. "Cultural competence and language assistance. Centers for Medicare & Medicaid Services". Accedido el 24 de junio de 2022. <https://marketplace.cms.gov/technical-assistance-resources/training-materials/cultural-competence-language-assistance.pdf>
7. Kleinman A. "Patients and Healers in the Context of Culture: An Exploration of the Borderland between Anthropology, Medicine, and Psychiatry". *University of California Press;* 1980.
8. Singh SP, Grange T. "Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review". *Schizophr Res.* 2006;81(1):75-82.
9. Schoer N, Huang CW, Anderson KK. "Differences in duration of untreated psychosis for racial and ethnic minority groups with first-episode psychosis: an updated systematic review and meta-analysis". *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(10):1295-1298.

10. Misra S, Etkins OS, Yang LH, Williams DR. "Structural racism and inequities in incidence, course of illness, and treatment of psychotic disorders among Black Americans". *Am J Public Health.* 2022;112(4):624-632.
11. Halvorsrud K, Nazroo J, Otis M, et al. "Ethnic inequalities in the incidence of diagnosis of severe mental illness in England: a systematic review and new meta-analyses for non-affective and affective psychoses". *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(11):1311-1323.
12. Linscott RJ, van Os J. "An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders". *Psychol Med.* 2013;43(6):1133-1149.
13. Lawson W, Johnston S, Karson C, et al. "Racial differences in antipsychotic use: claims database analysis of Medicaid-insured patients with schizophrenia". *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(4):242-252.
14. Williams JC, Harowitz J, Glover J, et al. "Systematic review of racial disparities in clozapine prescribing". *Schizophr Res.* 2020;224:11-18.
15. Tadmon D, Olfson M. "Trends in outpatient psychotherapy provision by U.S. psychiatrists: 1996-2016". *Am J Psychiatry.* 2022;179(2):110-121.
16. Levin JB, Seifi N, Cassidy KA, et al. "Comparing medication attitudes and reasons for medication nonadherence among three disparate groups of individuals with serious mental illness". *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(11):769-773.
17. Phillips KL, Copeland LA, Zeber JE, et al. "Racial/ethnic disparities in monitoring metabolic parameters for patients with schizophrenia receiving antipsychotic medications". *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(6):596-606.
18. Adeponle AB, Thombs BD, Groleau D, et al. "Using the cultural formulation to resolve uncertainty in diagnoses of psychosis among ethnoculturally diverse patients". *Psychiatr Serv.* 2012;63(2):147-153.
19. Aggarwal NK, Lam P, Diaz S, et al. "Clinician perceptions of implementing the Cultural Formulation Interview on a mixed forensic unit". *J Am Acad Psychiatry Law.* 2020;48(2):216-225.
20. Muralidharan A, Schaffner RM, Hack S, et al. "I got to voice what's in my heart": participation in the Cultural Formulation Interview—perspectives of consumers with psychotic disorders". *J Psychosoc Rehabil Ment Health.* 2017;4(1):35-43.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Puesta al día en trastorno bipolar

Efectos adversos cardíacos del litio y cuándo hacer un ECG

Por David N. Osser, MD

Una reciente consulta me ha motivado a hacer una evaluación de las pruebas que tenemos para decidir cuándo se debe monitorizar mediante electrocardiograma (ECG) a los pacientes que están tomando litio. Las opiniones son variadas y suelen ser poco concretas acerca de cuándo y con qué frecuencia se debe realizar un ECG. Mogens Schou, MD, quien quizás fue el mayor experto mundial en litio y un proponente apasionado de su uso, observó que el litio produce alguna vez alteraciones de la actividad eléctrica de la función cardíaca, aunque la presencia de enfermedad cardíaca rara vez impide el tratamiento con litio¹. No obstante, ante la presencia de enfermedad cardíaca se recomienda consultar con el cardiólogo y se podría considerar la realización de ECG seriados. Mucho más recientemente, las Directrices de Prescripción en Psiquiatría del Maudsley Hospital (Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry) del Reino Unido recomiendan obtener un ECG si hay factores de riesgo o una enfermedad cardíaca preexistente, aunque no da más detalles².

La que parece ser la revisión más completa de esta cuestión, la de Mehta y Vannozzi, propone que, a pesar de que los datos son escasos, es innecesaria la monitorización mediante ECG de forma general. Sin embargo, si el paciente se mantiene con niveles elevados de litio (o si aparecen, por ejemplo, 1,2 mEq/l o superiores) los riesgos de arritmia, alteraciones del segmento ST o de prolongación del QRS son entonces importantes, y vale la pena obtener un ECG basal y repetirlo periódicamente³. También señalan que los cambios del ECG provocados por el litio son más probables en las personas de edad superior a 60 años. Esta población presenta una prevalencia elevada de enfermedad cardíaca isquémica, y las dos alteraciones más frecuentes provocadas por el litio (inversión de la onda T y disfunción sinusal, como bradicardia) son asimismo manifestaciones frecuentes de isquemia cardíaca. Por lo tanto, es importante investigar la causa de tales anomalías en caso de que se encuentren. Por consiguiente, Mehta y Vannozzi recomiendan realizar un ECG basal, y otros de seguimiento cada 6 o 12 meses, en todo paciente de más de 60 años que esté tomando litio y que presente factores de riesgo, tales como hipertensión, hiperlipemia, diabetes, ser fumador o tener una historia familiar positiva.



mia, diabetes, ser fumador o tener una historia familiar positiva.

Al revisar la literatura publicada desde esta búsqueda “completa” de la literatura (tal como sus autores la describen), hemos encontrado solamente informes de casos. El más reciente es el de una mujer de 52 años que había estado tomando litio durante 10 años, y que tuvo un episodio complejo de inicio con fiebre y sepsis. El ECG mostró múltiples anomalías, las cuales, tras excluir otros factores, parecían deberse principalmente al litio, ya que se mantuvieron incluso tras la resolución de los problemas médicos⁴. Se presentó una fibrilación auricular aguda cuando el nivel de litio fue de 2,0 mEq/l (esto también se ha descrito en otros informes de casos de la revisión de Mehta y Vannozzi, así como en otro reciente informe de caso⁵), aunque remitió rápidamente cuando el nivel de litio descendió a niveles normales. Seis meses más tarde, con una litemia normal, la paciente aún presentaba elevación del segmento ST y ondas T invertidas. Los autores del informe concluyen que factores genéticos no predecibles y de factores patológicos comórbidos pueden dejar al paciente más vulnerable para sufrir arritmias potencialmente mortales si aparece el factor provocador adecuado. La presencia de anomalías cuando el paciente tiene niveles terapéuticos de litio puede predecir si este es vulnerable. Por esta razón, recomiendan que en todos los pacientes que vayan a recibir litio se registre un ECG y se les haga una monitorización a intervalos “regulares”. Han observado que dicha vulnerabilidad es más frecuente en pacientes que toman litio durante largo tiempo, por lo que precisan de una monitorización continuada³.

En resumen, aunque no parecen existir directrices estandarizadas y oficialmente aproba-

das para realizar ECG seriados como monitorización del tratamiento con litio, probablemente sea bueno realizar ECG basales con más frecuencia y repetirlos también más frecuentemente en los pacientes con tratamientos con litio prolongados, y en pacientes que desarrollan factores de riesgo cardíaco. Parece prudente consultar con nuestros colegas cardiólogos cuando se observe cualquier hallazgo anormal.

Dr Osser es profesor asociado de psiquiatría en la Escuela de Medicina de Harvard, en Boston, Massachusetts, y co-director del Programa nacional de Trastorno Bipolar y Telesalud del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE.UU. (US Department of Veterans Affairs National Bipolar Disorder Telehealth Program), en Brockton, Massachusetts. El autor declara no tener ningún conflicto de interés en relación con el tema tratado en este artículo.

Referencias

- Schou M. “Lithium Treatment of Manic-Depressive Illness: A Practical Guide”. 3rd ed. Karger; 1986:33.
- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. “The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry”. 14th ed. Wiley Blackwell; 2021:251.
- Mehta N, Vannozzi R. “Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review”. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1363-1367.
- Diserens L, Porretta AP, Trana C, Meier D. “Lithium-induced ECG modifications: navigating from acute coronary syndrome to Brugada syndrome”. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e241555.
- Maddala RNM, Ashwal AJ, Rao MS, Padmakumar R. “Chronic lithium intoxication: varying electrocardiogram manifestations”. *Indian J Pharmacol*. 2017; 49(1):127-129.

Atenza

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Atenza 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Atenza 27 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Atenza 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Atenza 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un comprimido de liberación prolongada contiene 18 mg; 27 mg; 36 mg; 54 mg de metilfenidato hidrocloreto. Excipiente(s) con efecto conocido: Para la dosis de 18 mg, un comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de lactosa monohidrato. Para la dosis de 27 mg, un comprimido de liberación prolongada contiene 3,4 mg de lactosa monohidrato. Para la dosis de 36 mg, un comprimido de liberación prolongada contiene 6,6 mg de lactosa monohidrato. Para la dosis de 54 mg, un comprimido de liberación prolongada contiene 6,8 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** comprimidos de liberación prolongada. 18 mg: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color amarillo, con un diámetro aproximado de 9 mm y con un agujero en una de las caras del comprimido. 27 mg: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color gris, con un diámetro aproximado de 9 mm y con un agujero en una de las caras del comprimido. 36 mg: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color blanco, con un diámetro aproximado de 10 mm y con un agujero en una de las caras del comprimido. 54 mg: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color rosa, con un diámetro aproximado de 10 mm y con un agujero en una de las caras del comprimido. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH): Atenza está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con los criterios DSM actuales o las directrices de la CIE y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la medicina, a la psicología especializada, y a los recursos sociales y educativos. Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educacionales y sociales como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse. El tratamiento con Atenza no está indicado para todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad. Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes. Cribado Pre-tratamiento: Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4), deben estar documentados en la historia completa. Control continuo: Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4). El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses; La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento; La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos pre-existentes debe controlarse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato. Posología. Ajuste de dosis: Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con Atenza. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Hay disponible una dosis de 27 mg, para aquellos que quieran prescribir dosis entre 18 mg y 36 mg. Puede que estén disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo sea metilfenidato. La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg. En general, el ajuste de dosis puede realizarse aproximadamente en intervalos semanales. La dosis máxima diaria de metilfenidato es 54 mg. Pacientes que no han utilizado Metilfenidato: La experiencia clínica con metilfenidato en estos pacientes es limitada (ver sección 5.1). Este medicamento puede no estar indicado en todos los niños con TDAH. Para tratar a pacientes que no han sido tratados previamente con metilfenidato, se pueden considerar suficientes dosis más bajas de formulaciones de metilfenidato de acción corta. Es necesario que el médico realice un ajuste de dosis cuidadoso, con el fin de evitar dosis altas de metilfenidato innecesarias. La dosis inicial recomendada de Atenza para los pacientes que no toman actualmente metilfenidato o para los que toman estimulantes distintos de metilfenidato es de 18 mg una vez al día. Pacientes que utilizan actualmente Metilfenidato: La dosis recomendada de Atenza para los pacientes que toman actualmente metilfenidato tres veces al día, dosis de 15 a 45 mg/día, se indica en la Tabla 1. Las recomendaciones posológicas se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico. **TABLA 1. Recomendaciones para la conversión de dosis desde regímenes con metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata, donde estén disponibles, a Atenza.** Si no se observa una mejoría después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el uso del fármaco. Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes: La seguridad y eficacia del uso a largo plazo del metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del medicamento a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el medicamento. Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento: Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración. Adultos: En adolescentes cuyos síntomas persisten hasta la edad adulta y que han demostrado un claro beneficio con el tratamiento, puede ser adecuado continuar con el mismo en la edad adulta. Sin embargo, no es adecuado comenzar el tratamiento con Atenza en adultos (ver sección 4.4 y 5.1). Pacientes de edad avanzada: Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Niños menores de 6 años: Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Forma de administración. Metilfenidato se debe tragar entero con la ayuda de líquidos y no se debe masticar, partir o triturar (ver sección 4.4). Atenza se puede administrar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Atenza se administra una vez al día por la mañana. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; Glaucoma; Feocromocitoma; Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) o como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de una

crisis hipertensiva (ver sección 4.5); Hipertiroidismo o Tirotoxicosis; Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline; Diagnóstico o antecedentes de Trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado); Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos); Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños. Uso a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes: La seguridad y eficacia de la utilización de metilfenidato a largo plazo no se han evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. Uso en adultos: No se ha establecido la seguridad y eficacia en adultos o en la continuación del tratamiento en mayores de 18 años. Si la retirada del tratamiento no ha sido satisfactoria una vez que el adolescente alcanza los 18 años de edad, puede ser necesaria la continuación del tratamiento en la edad adulta. Debe evaluarse de forma regular la necesidad de un tratamiento adicional para estos adultos y realizarse anualmente. Uso en pacientes de edad avanzada: Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Uso en niños menores de 6 años: Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se han establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Estado cardiovascular: Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos y deben someterse a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardíaca especializada inmediata. El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes. Por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas especialmente cuando el tratamiento en la infancia/adolescencia se continúa en la edad adulta. **Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.** Ver sección 4.3 para ver en qué condiciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. **Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y, después, al menos cada 6 meses.** La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares pre-existentes, a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco pediátrico (ver sección 4.3). Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves: se ha notificado muerte súbita en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves asociados al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante. Mal uso y acontecimientos cardiovasculares: el mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves. Trastornos cerebrovasculares: Ver sección 4.3 para los estados cerebrovasculares en los que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato. La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y el resultado inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria. El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral. Trastornos psiquiátricos: La co-morbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos pre-existentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente. **El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se deben controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento.** Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniáticos pre-existentes: en pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento. Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniáticos: la aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maniáticos en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales. Si aparecen síntomas maniáticos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento. Comportamiento agresivo u hostil: el tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se ha notificado agresividad en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta posológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento teniendo en cuenta que un ajuste de dosis superior o inferior puede ser adecuado. Se puede considerar una interrupción del tratamiento. Tendencia suicida: los pacientes en los que aparezca una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato. Tics: metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette. Se deben evaluar los antecedentes familiares y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante

Dosis diaria previa de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata	Dosis recomendada de Atenza
5 mg de metilfenidato tres veces al día	18 mg una vez al día
10 mg de metilfenidato tres veces al día	36 mg una vez al día
15 mg de metilfenidato tres veces al día	54 mg una vez al día

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa					
	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis, Infección de la parte alta del tracto respiratorio#, Sinusitis#				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					Anemia, Leucopenia†, Trombocito-penia, Púrpura trombocitopénica	Pancitopenia
Trastornos del Sistema Inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico, Reacciones anafilácticas, Inflamación auricular, Enfermedad bullar, Enfermedad exfoliativa, Urticaria, Prurito, Picores y Erupciones			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*		Anorexia, Disminución del apetito†, Reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*				
Trastornos psiquiátricos*	Insomnio, nerviosismo	Labilidad emocional, Agresividad*, Agitación*, Ansiedad*†, Depresión* #, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics*, Insomnio inicial#, Comportamiento depresivo#, Disminución de la libido#, Tensión#, Bruxismo^, Ataque de pánico#	Trastornos Psicóticos*, Alucinación auditiva, visual y táctil*, Enfado, Ideación suicida*, Humor alterado, Intranquilidad†, Tristeza, Empeoramiento de tics pre-existentes del Síndrome de Tourette*, Logorrea Hipervigilancia, Trastornos del sueño	Manía*† Desorientación, Trastornos de la libido, Estado de confusión†	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)* †, Humor depresivo transitorio*, Pensamientos anormales, Apatía†, Comportamientos repetitivos, Prestar excesiva atención	Delirios*†, Trastornos del pensamiento*, Dependencia. Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Discinesia, Hiperactividad psicomotora, Somnolencia, Parestesia#, Cefalea tensional#	Sedación, Temblor†, Letargia#		Convulsión, Movimientos coreoatetoides, Déficit neurológico isquémico reversible, Síndrome neuroléptico maligno (SNM); Las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro).	Trastornos cerebrovasculares*† (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), Convulsión del Gran Mal*, Migraña†, Disfemia
Trastornos de la visión		Trastorno en la acomodación#	Visión borrosa†, Sequedad ocular#	Dificultades de acomodación visual, Discapacidad visual, Diplopía		Midriasis
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo#				
Trastornos cardiacos*		Arritmia, Taquicardia, Palpitaciones	Dolor en el pecho	Angina de pecho	Parada cardiaca, I nfarcto de miocardio	Taquicardia supraventricular, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares†, Extrasístoles†
Trastornos vasculares*		Hipertensión	Sofoco#		Arteritis cerebral y/o oclusión, Sensación de frío†, Fenòmeno de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos, Dolor orofaríngeo	Disnea†			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dolor en la parte superior abdominal, Diarrea, Nausea†, Malestar abdominal Vómito, Boca seca†, Dispepsia#	Estreñimiento†			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la alanino aminotransferasa#	Aumento de las enzimas hepáticas		Función hepática anormal, incluyendo fallo hepático agudo y coma hepático, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de bilirrubina en sangre†	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria	Edema angioneurótico, Enfermedad bullar, Trastorno exfoliativo	Erupción macular, Eritema	Eritema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Erupción cutánea recurrente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Tensión muscular#, Espasmos musculares#	Mialgia†, Tensión muscular		Calambres musculares	Trismus*
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, Polaquiuria			Incontinencia
Trastornos del sistema reproductor y del pecho		Disfunción eréctil#		Ginecomastia		Priapismo*, Aumento de las erecciones*, Erecciones prolongadas*
Trastornos generales y en el lugar de la administración		Pirexia, Retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*, Fatiga†, Irritabilidad #, Sensación de nerviosismo #, Astenia#, Sed#	Dolor de pecho		Muerte cardiaca súbita*	Malestar torácico†, Hiperpirexia
Exploraciones complementarias		Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardiaco (generalmente aumento)*, Disminución de peso*	Murmullo cardiaco*		Disminución del recuento plaquetario, Recuento de glóbulos blancos anormal	

el tratamiento con metilfenidato. **El control debe hacerse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita.** *Ansiedad, agitación o tensión:* se han notificado ansiedad, agitación y tensión en pacientes tratados con metilfenidato (ver sección 4.8). El metilfenidato también está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión pre-existentes y la ansiedad llevó a la interrupción de metilfenidato en algunos pacientes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se deben hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita. *Formas de trastorno bipolar:* se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. **Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba “Trastornos Psiquiátricos” y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.** *Crecimiento:* Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales. **Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: altura, peso y apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera. *Convulsiones:* Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato debe suspenderse. *Priapismo:* Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento con metilfenidato. Los pacientes que presenten erecciones anormalmente prolongadas o frecuentes y dolorosas deben acudir al médico de forma inmediata. *Uso con medicamentos serotoninérgicos:* Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico. *Abuso, mal uso y tráfico:* Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato. Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico. El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral. Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de opositorista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar co-mórbidos), antes o durante el abuso de sustancias cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa. Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes. *Retirada:* Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión, así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo. Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave. *Fatiga:* Metilfenidato no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales. *Elección de la formulación de metilfenidato:* La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato, debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto. *Insuficiencia renal o hepática:* Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Efectos hematológicos:* La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento. *Potencial para causar obstrucción gastrointestinal:* Debido a que el comprimido de Atenza es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debe administrarse habitualmente a pacientes con estrechamiento GI grave preexistente (patológico o yatrogénico), ni a pacientes con disfagia o dificultad importante para tragar los comprimidos. Se han notificado en raras ocasiones síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de fármacos en formulaciones indeformables de liberación prolongada. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Atenza sólo debe utilizarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero. Se debe informar a los pacientes de que deben tragar el comprimido de Atenza entero con ayuda de líquidos. Los comprimidos no se deben masticar, partir o triturar. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido se elimina del organismo; los pacientes no deben preocuparse si ocasionalmente observan en las heces algo parecido a un comprimido. *Excipientes:* Este medicamento contiene lactosa: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Interacción farmacocinética.* Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros D- y L- de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A. Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivantes (por ejemplo, el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el uso concomitante de metilfenidato. *Interacciones farmacodinámicas.* *Fármacos antihipertensivos:* Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. *Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea:* Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también los apartados de estados cardiovascular y cerebrovascular de la sección 4.4). Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3), por el riesgo de una crisis hipertensiva. *Uso con alcohol:* El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los medicamentos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento. *Uso con*

medicamentos serotoninérgicos: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la coadministración de metilfenidato con medicamentos serotoninérgicos. Si se justifica el uso concomitante de metilfenidato con un medicamento serotoninérgico, es importante identificar con rapidez los síntomas del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). Se debe interrumpir el uso de metilfenidato lo antes posible si hay sospecha de síndrome serotoninérgico. *Uso con anestésicos halogenados:* Hay un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debería usarse en el día de la cirugía. *Uso con agonistas alfa-22 de acción central (por ejemplo, clonidina):* No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad a largo plazo del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa2 de acción central. *Uso con fármacos dopaminérgicos:* Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos e indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Se observó un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardíacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más nacidos con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos. Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas. Los estudios en animales solo mostraron evidencias de toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3). No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica que suponga que retrasar el tratamiento puede suponer un riesgo mayor para el embarazo. *Lactancia.* El metilfenidato es excretado en la leche materna. En base a los informes de las muestras de leche materna de cinco madres, las concentraciones de metilfenidato que se encuentran en la leche materna resultaron en dosis infantiles de 0,16% a 0,7% respecto a la dosis materna ajustada por peso, y de la leche al plasma materno se encuentra una proporción de entre 1,1 y 2,7. Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato. *Fertilidad.* No se observaron efectos relevantes en los estudios pre-clínicos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos en niños, adolescentes y adultos y notificaciones espontáneas post-comercialización de metilfenidato y los que se han notificado con otras formulaciones de hidrocloreuro de metilfenidato. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Atenza y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos. Estimación de frecuencias: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$); no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). * Ver sección 4.4. #Frecuencia obtenida a partir de los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y no en niños o adolescentes; también puede ser relevante en niños y adolescentes. †Frecuencia obtenida a partir de ensayos clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes y notificada con una frecuencia mayor en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** Cuando se trata a pacientes con sobredosis, se debe tener en cuenta el retraso en la liberación de metilfenidato procedente de las formulaciones cuya acción es de duración prolongada. **Signos y síntomas.** La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpático-mimético, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, calambres musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudoración, rubor, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas. **Tratamiento.** No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas. Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. La eficacia del lavado gástrico no ha sido establecida. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura. No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de metilfenidato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Hipromelosa, Macrogol, Ácido succínico, Estearato de magnesio, Cloruro de sodio, Silice coloidal anhidro, Óxido de hierro negro (E172). **Película de recubrimiento:** Acetato de celulosa, Macrogol. **Recubrimiento transparente:** Hipromelosa, Macrogol. **Acido fosfórico (para ajustes de pH).** **Recubrimiento de color:** Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Dióxido de titanio (E171), Triacetina, Óxido de hierro amarillo (E172) (18 mg comprimidos), Óxido de hierro rojo (E172) (18 mg, 27 mg y 54 mg comprimidos), Óxido de hierro negro (E172) (27 mg comprimidos). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de HDPE que incluye dos bolsitas de desecante de sílica gel y con cierre a prueba de niños de polipropileno y HDPE. Tamaño de envase: 30 comprimidos de liberación prolongada; 60 comprimidos de liberación prolongada (2x30) y 90 comprimidos de liberación prolongada (3x30). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Exeltis Healthcare, S.L. Avenida de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Atenza 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 86553. Atenza 27 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 86551. Atenza 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 86552. Atenza 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 86550. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Febrero 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 11/2022. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Atenza 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 30 comprimidos: PVP 12,62 €; PVP IVA 13,13 €. Atenza 27 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 30 comprimidos: PVP 18,93 €; PVP IVA 19,69 €. Atenza 36 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 30 comprimidos: PVP 25,25 €; PVP IVA 26,26 €. Atenza 54 mg comprimidos de liberación prolongada EFG - 30 comprimidos: PVP 37,87 €; PVP IVA 39,39 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Psicótopos. Reembolsado por el SNS. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

Venlabrain retard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Venlabrain Retard 75 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (como hidrócloruro). Venlabrain Retard 150 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como hidrócloruro). Venlabrain Retard 225 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como hidrócloruro). Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido de liberación prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrócloruro). Excipientes con efecto conocido: Venlabrain Retard 75 mg: 3,4 mg de lactosa por comprimido Venlabrain Retard 150 mg: 5,7 mg de lactosa por comprimido Venlabrain Retard 225 mg: 6,5 mg de lactosa por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos redondos, biconvexos, blancos. Comprimidos de 75 mg de liberación prolongada con un diámetro de 7,5 mm. Comprimidos de 150 mg de liberación prolongada con un diámetro de 9,5 mm. Comprimidos de 225 mg de liberación prolongada con un diámetro de 11 mm. Comprimidos de 300 mg de liberación prolongada con un diámetro de 12,8 mm **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. Venlabrain 75 mg, 150 mg y 225 mg: tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. **4.2. Posología y forma de administración:** Posología. *Episodios depresivos mayores:* Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada se recomienda para pacientes que no respondan a dosis bajas iniciales de venlafaxina. La dosis inicial recomendada de Venlabrain Retard comprimidos de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse 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. Se recomienda Venlafaxina 300 mg comprimidos de liberación prolongada para aquellos pacientes que no han respondido a dosis más bajas iniciales. *Pacientes de edad avanzada:* No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis. *Población pediátrica:* No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes. Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y 4.8). No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años. *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. *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. Venlabrain 75 mg, 150 mg y 225 mg: *Trastorno de ansiedad generalizada:* La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Trastorno de ansiedad social:* La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional. Sin embargo, en pacientes individuales que no respondan a 75 mg/día, puede considerarse una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación se pueden hacer en los intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Forma de administración:* Vía oral. Se recomienda tomar los comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros con algo de líquido, sin romper, aplastar, masticar o disolver. Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de venlafaxina de 37,5 mg de liberación inmediata, tomadas dos veces al día, pueden ser cambiados por comprimidos de venlafaxina de 75 mg de liberación prolongada una vez al día. Puede ser necesario un ajuste de la dosis individual. Los comprimidos de liberación prolongada mantienen su forma durante la digestión liberando el principio activo y se eliminan intactos por las heces. En caso de que la posología no sea posible o adecuada con esta dosis, se dispone de otras dosis de este medicamento. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores

de la monoaminooxidasa (MAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Sobredosis.* Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC (sección 4.5). Se han comunicado casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal (sección 4.9). Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad posible del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis (ver sección 4.9). *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:* Venlabrain Retard no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con 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 el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, antidepressivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina, St. Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], opioides (p. ej. buprenorfina), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO, por ejemplo azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su manifestación más grave puede asemejarse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en el estado mental. Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda la cautelosa observación del paciente, particularmente durante el tratamiento inicial y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precursores de serotonina (como suplementos de triptófano). *Glaucoma de ángulo estrecho:* Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado). *Tensión arterial:* Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo postcomercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. 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 (ver sección 5.1). *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 y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento. *Sangrado anormal:* Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los casos de sangrado relacionados con el uso de ISRS y IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y mortales. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). 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. *Colecterol sérico:* Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesteroles séricos en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesteroles séricos 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/hipoma-

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 ^b
Trastornos del sistema nervioso	Mareos cefalea ^c *, sedación	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonia, alteración del equilibrio*, coordinación anómala*, discinesia*	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones*		Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía 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		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil ^b , 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*	

nía 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 un pequeño número de 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 algunas 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 interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). 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. **Acatisia/agitación psicomotriz:** El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable

o angustiosa y la necesidad de estar en movimiento frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis. **Sequedad bucal:** Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal. **Diabetes:** En pacientes con diabetes, el tratamiento con ISRS o Venlafaxina puede alterar el control glicémico. La dosis de Insulina y/o de antidiabéticos orales puede que necesite ser ajustada. **Fármaco-Pruebas de interacción del laboratorio:** En pacientes que toman venlafaxina, se han notificado falsos positivos en orina en cuanto a fenciclidina (PCP) y anfetaminas con pruebas de detección inmunoensayo. Se pueden esperar resultados 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 apacientes con disfagia o dificultades para tragar comprimidos. Raramente se han notificado casos de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis intestinales conocidas asociadas a la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina Retard comprimidos de liberación prolongada solo 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 no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): IMAOs irreversibles no selectivos:** Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3 y 4.4). **Inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible (moclobemida):** Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO

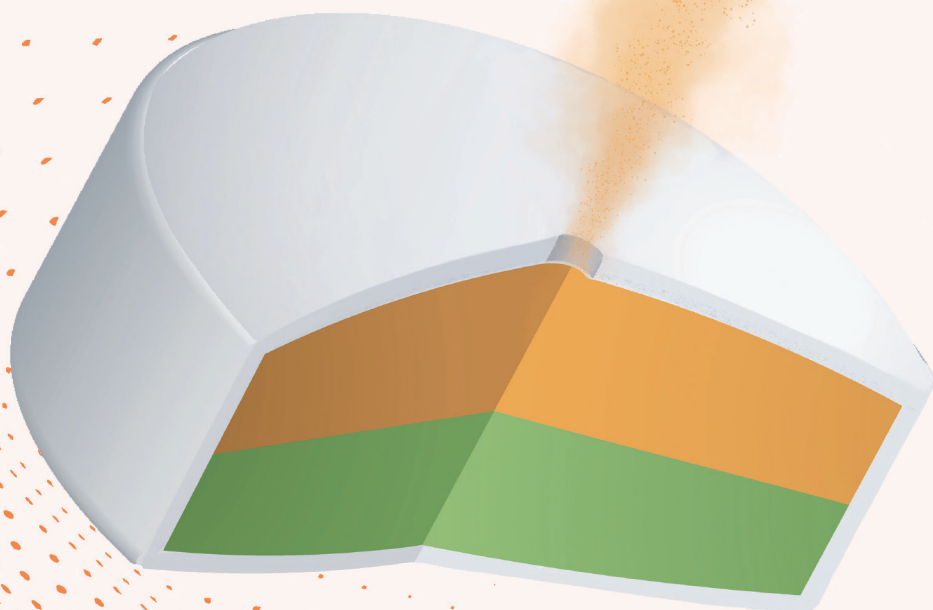
reversible (ver sección 4.4). **IMAO no selectivo, reversible (linezolid):** El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. **Síndrome serotoninérgico:** Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), opioides (p. ej. buprenorfina), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, feticidina, metadona, y pentazocina) con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO por ejemplo azul de metileno) con precursores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos o otros antagonistas dopaminérgicos (ver sección 4.3 y 4.4). Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4). **Sustancias activas sobre el SNC:** El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC. **Etanol:** Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC. **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 antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina), algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), algunos antihistamínicos, algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo moxifloxacino). La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se conocen que aumentan significativamente el intervalo QT. **Efectos de otros medicamentos sobre venlafaxina:** **Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4):** Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, 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 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 indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la C_{max} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **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. Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/ISRN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8). 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 (ISRN), este riesgo potencial no puede descartarse con el uso de Venlabrain Retard teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (Inhibición de la recaptación de serotonina). Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto. **Lactancia:** Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Existen informes post comercialización de lactantes que han experimentado lloros, irritabilidad y patrones de sueño anormales. Se han reportado también los síntomas consecuencia de la discontinuación de venlafaxina una vez interrumpida la lactancia materna. Por tanto debe tomarse una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Venlabrain Retard teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Venlabrain Retard para la mujer. Fertilidad: En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la

capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa. **4.8. Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad: En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos). **Tabla de reacciones adversas:** A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles). * Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización. **Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/ISRN (ver secciones 4.4 y 4.6). 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). 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 migraja. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis:** En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS [ver sección 5.1]), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte. En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina. 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. **Tratamiento recomendado:** La intoxicación grave puede requerir un tratamiento urgente complejo y monitorización. Por tanto, en caso de sospecha de sobredosis de venlafaxina, se recomienda ponerse en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico o llamar al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomático; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** **Núcleo:** Manitol (E421), povidona K-90, Macrogol 400, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro y estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Acetato de celulosa, Macrogol 400, Opadry II Y 30 18037 (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). Venlabrain Retard 300 mg: **Núcleo:** 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. Período de validez:** 3 años. Venlabrain 300 mg: 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Blisters de PVC/policlorotri-fluoretileno/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. Venlabrain 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:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blisters de PVC/policlorotri-fluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blisters de PVC/policlorotri-fluoretileno/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, 42, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blisters de PVC/policlorotri-fluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blisters de PVC/policlorotri-fluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EXELTIS HEALTHCARE, S.L. Avda de Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.752 Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.751 Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.750 Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 84.300 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** abril 2008. Venlabrain 300 mg: septiembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2023. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 9,22 €; PVP IVA 9,59 €. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 18,42 €; PVP IVA 19,15 €. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 27,63 €; PVP IVA 28,74 €. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 36,84 €; PVP IVA 38,31 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.



COMPRIMIDO

osmótico de **valor**¹⁻³



En depresión mayor^{1,2}



Trastornos de ansiedad¹



Trastornos de pánico¹

Presentaciones de 75 mg, 150 mg, 225 mg y 300 mg^{1,2}



1. Ficha técnica Venlabrain Retard 300 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [Fecha de acceso Julio 2023].
2. Ficha técnica Venlabrain Retard 75 mg, 150 mg, 225 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [Fecha de acceso Julio 2023].
3. Prason P, et al. Push-Pull Osmotic Tablets - An Overview with Its Commercial Significance. RJPBCS. 2014;5(3):12-25.