

Actualizaciones

El Médico

ACTUALIZACIÓN EN SALUD MENTAL

Vicente Gasull Molinera

Médico de Familia. Miembro del Grupo
de Salud Mental de SEMERGEN.



© Saned 2023

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.
Tel.: 93 320 93 30



ACTUALIZACIÓN EN SALUD MENTAL

Vicente Gasull Molinera

Médico de Familia. Miembro del Grupo de Salud Mental de SEMERGEN

El trastorno depresivo, los trastornos de ansiedad y el insomnio tienen una prevalencia muy elevada en la población general, la cual se ha visto incrementada notablemente tras la pandemia por SARS-COV-2, convirtiéndose en un auténtico problema de salud pública.

La depresión afecta al 3,8% de la población mundial, lo que supone unos 280 millones de personas afectas en el mundo¹. En España se estima una prevalencia del 5,4% de la población².

Los trastornos de ansiedad presentan tasas de prevalencia de por vida de hasta el 31 % y a 12 meses de alrededor del 18 %³. Se estima que en la Unión Europea unos 61,5 millones de personas sufren trastornos de ansiedad⁴.

El insomnio ocasional a corto plazo afecta entre el 30 % y el 50 % de la población⁵. Se estima que la prevalencia del trastorno de insomnio crónico en los países industrializados es al menos del 5 % al 10 %^{6,7}. Aproximadamente el 30 % de los adultos informa síntomas de insomnio y el 10 % cumple los criterios de un trastorno de insomnio⁸.

Los tres trastornos se asocian a un deterioro funcional importante que afecta el funcionamiento laboral, familiar y social de los pacientes, deterioran la calidad de vida y suponen una carga importante para los pacientes y sus familiares, así como para el sistema sanitario⁹⁻¹².

El trastorno depresivo es la principal causa de discapacidad en el mundo, estimándose que en el año 2.030 se

encontrará entre las tres primeras causas de enfermedad, discapacidad y costes sanitarios a nivel mundial⁹.

En el insomnio crónico se han informado tasas más altas de absentismo laboral¹³ y accidentes ocupacionales y de vehículos de motor^{14,15}.

Otra característica común a estas tres condiciones es la presencia de comorbilidades, tanto entre ellas, como con otras patologías, tanto psíquicas como físicas. Con las comorbilidades se establece una relación bidireccional, influyéndose negativamente entre ellas en su evolución y pronóstico. Por otra parte, la presencia de comorbilidades va a influir en la elección del tratamiento.

A. TRASTORNO DEPRESIVO

El trastorno depresivo es una enfermedad del cerebro que engloba una amplia gama de problemas de salud mental caracterizados por la ausencia de un afecto positivo (pérdida de interés, motivación y disfrute en las cosas y experiencias ordinarias), estado de ánimo triste y una variedad de problemas emocionales, cognitivos, físicos y síntomas conductuales. No se realizan planes a medio o largo plazo, no existe ilusión y aparecen síntomas físicos, como dolor, que agravan aún más la sintomatología.

Es una enfermedad de etiología multifactorial, que puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en la adolescencia y entre los 30 y los 50 años¹.

Es una enfermedad crónica y, aunque puede presentarse como un episodio único y limitado, son frecuentes la recuperación incompleta, las recaídas y las recurrencias⁹.

La depresión es más frecuente en la mujer, duplicando su prevalencia a la de los hombres². La prevalencia de la depresión aumenta con la edad.

El diagnóstico de episodio depresivo exige que se cumplan los criterios diagnósticos CIE-11 (Clasificación Internacional

de Enfermedades)¹⁶ o DSM-5 (*fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)¹⁷ (Tabla 1).

El diagnóstico de la depresión es esencialmente clínico, fundamentado en la entrevista clínica/anamnesis obtenida del paciente y de los familiares y posibles amigos/acompañantes^{16,17}. No obstante, se aconseja la utilización de escalas diagnósticas/test psicométricos para el diagnóstico de la depresión y para poder objetivar la evolución y respuesta al tratamiento.

La exploración física y los exámenes complementarios al paciente no aportan hallazgos específicos, pero se aconseja su realización con el fin de descartar posibles patologías orgánicas. Siempre se debe tener en cuenta la posible influencia de sustancias tóxicas u otros tratamientos farmacológicos en la generación de los síntomas.


Los síntomas que puede presentar un episodio depresivo los podemos clasificar en síntomas afectivos, cognitivo-conductuales y neurovegetativos (Tabla 2) y según el

Tabla 1 • Diagnóstico del episodio depresivo mayor

Criterios abreviados CIE - 11 ⁶	Criterios abreviados DSM-5 ⁷
<p>Un episodio depresivo mayor se caracteriza por un periodo de estado de ánimo depresivo casi a diario o disminución del interés en las actividades durante, al menos, 2 semanas, acompañado de otros síntomas, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para concentrarse • Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada • Desesperanza • Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio • Cambios en el apetito o el sueño • Agitación o enlentecimiento psicomotor • Energía reducida o fatiga 	<p>≥ 5 de los síntomas siguientes deben haber estado presentes durante, al menos, 2 semanas y uno de ellos debe ser el ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días 2. Disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días 3. Pérdida o aumento de apetito o del peso (>5%) 4. Insomnio o hipersomnia 5. Agitación o retardo psicomotor observable por otros 6. Fatiga o pérdida de energía 7. Sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o para tomar decisiones 9. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o plan para suicidarse

Tabla 2 • Síntomas del episodio depresivo. Adaptado de: Red Global de Práctica Clínica – GPC Network. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.globalclinicalpractice.net/es/>

Grupo afectivo	Grupo cognitivo-conductual	Grupo neurovegetativo
<ul style="list-style-type: none"> • Estado de ánimo depresivo. En niños y adolescentes puede manifestarse como irritabilidad. • Marcada disminución del interés o placer por actividades. Pueden incluir una reducción en el deseo sexual. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en la capacidad para concentrarse, mantener la atención o una marcada indecisión. • Creencias de baja autoestima o culpa excesiva o inapropiada. • Desesperanza acerca del futuro. • Pensamientos recurrentes de muerte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración significativa del sueño. • Cambios significativos en el apetito o en el peso. • Signos de agitación o retardo psicomotor. • Reducción de la energía, fatiga o marcado cansancio tras el desgaste producido por un mínimo esfuerzo.



predominio de unos u otros tendremos diferentes formas de presentación del episodio depresivo.

La depresión tiene una presentación psicológica en un 45% de los casos, somatizada en un 36% y como trastornos orgánicos comórbidos con depresión en un 19%⁹. El trastorno depresivo puede tener uno o más especificadores^{1,17} (ansiedad, características mixtas, melancólicas, atípicas, psicóticas congruentes y no congruentes con el estado de ánimo, con catatonia) que van a influir en la elección del tratamiento.

La gravedad del episodio depresivo es el resultado de la contribución de 3 elementos: síntomas (que pueden variar en frecuencia e intensidad), duración del trastorno y el impacto en el funcionamiento personal y social.

A.1. TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

El **objetivo del tratamiento** de la depresión es alcanzar la remisión de los síntomas, lograr la recuperación funcional del paciente, evitar las recaídas y recurrencias, y con ello la cronificación del proceso, y evitar el suicidio.

Con ello se logra mejorar el pronóstico, disminuir la morbilidad, mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el sufrimiento familiar, restablecer el funcionamiento laboral y psicosocial y evitar el desarrollo de un trastorno por consumo de sustancias.

El tratamiento del trastorno depresivo se sustenta en dos pilares básicos, la psicoterapia y el tratamiento farmacológico antidepressivo. No obstante, no debemos olvidar que es importante también la modificación de estilos de vida, seguir una alimentación saludable, evitar el consumo de tóxicos y realizar actividad física.

La psicoeducación, tanto del paciente como de la familia, es una parte esencial del tratamiento para aumentar el

conocimiento que se tiene sobre la enfermedad, vencer el estigma que todavía hay en torno a ella y lograr una cooperación y participación activa en el proceso terapéutico.

El tratamiento de la depresión debe ser individualizado y para decidir qué tratamiento es el adecuado hay que tener en cuenta una serie de factores como son:

1. La gravedad del episodio (intensidad de los síntomas e impacto en la funcionalidad)
 - En el caso de depresiones leves se priorizan las intervenciones relacionadas con el apoyo, la psicoeducación y técnicas psicoterapéuticas, siendo el tratamiento farmacológico opcional.
 - En los casos moderados y graves se requieren terapia farmacológica o tratamientos combinados de fármacos y psicoterapia, incluso plantear otros tratamientos como la terapia electroconvulsiva (TEC). Evaluar siempre la ideación/conducta suicida.
2. La edad y el sexo.
3. La existencia de episodios depresivos previos y la respuesta a los tratamientos realizados durante los mismos, tanto en el paciente como en los familiares de primer grado.
4. Las circunstancias predisponentes, precipitantes o perpetuadoras del episodio depresivo. Es posible que estos factores requieran un abordaje específico.
5. El soporte familiar y social, los hábitos de vida perjudiciales y los condicionantes sociales.
6. Los rasgos de personalidad premórbidos. Si el paciente presentaba anteriormente niveles de funcionamiento desadaptados, puede precisar abordajes psicoterapéuticos específicos y adaptados a su nivel de ajuste previo.

7. La presencia de comorbilidades médicas y psiquiátricas
8. La polifarmacia, tanto como factor causal o precipitante de cuadros depresivos (por ejemplo: corticoides, betabloqueantes, etc) como por las posibles interacciones que se pueden presentar con la toma de un fármaco antidepresivo.

A.2. PSICOTERAPIA

El tratamiento con psicoterapia está indicado en los siguientes casos:

- o Episodios depresivos leves o leves-moderados
- o Embarazo y lactancia
- o Paciente pluripatológico con polifarmacia
- o Reacciones adversas previas.

Con la adición de psicoterapia al tratamiento antidepresivo farmacológico se ha demostrado que se obtienen beneficios superiores al uso de cada uno de ellos por separado y, además, mejora la adherencia al tratamiento farmacológico ya desde el inicio y esta adherencia persiste durante más tiempo.

En pacientes con enfermedad moderada / severa sería adecuada la combinación de psicoterapia y farmacoterapia desde el inicio del tratamiento.

Las técnicas psicoterápicas utilizadas en el tratamiento del trastorno depresivo son:

1. Terapia cognitivo-conductual
2. Terapia interpersonal
3. Terapia cognitiva basada en el *mindfulness*
4. Terapia de resolución de problemas

5. Biblioterapia

6. Otras

De todas ellas, la que goza de una mayor evidencia científica es la terapia cognitivo-conductual. Son técnicas de difícil implementación en las consultas de Atención Primaria sobre todo porque requieren tiempo y son tratamientos a largo plazo y exigen una formación específica.

Han demostrado su eficacia aplicadas tanto de forma individual como grupal. Los tratamientos de psicoterapia en línea o de aplicaciones móviles y tratamientos por teléfono o vídeo han demostrado su eficacia¹⁸⁻²⁰. Son útiles cuando existe una dispersión geográfica importante y en situaciones en las que hay problemas de movilidad tanto para los profesionales como para los pacientes; evitan los desplazamientos y permiten al profesional el seguimiento del paciente y valorar la adherencia al tratamiento.

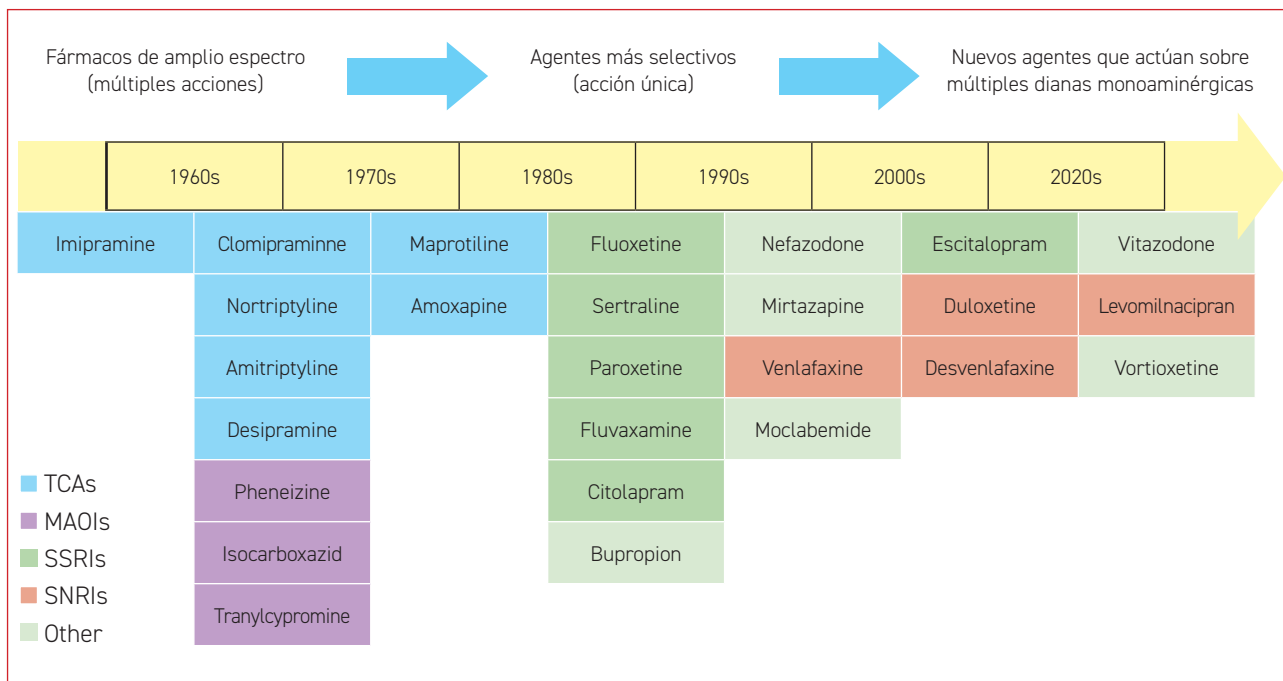
A.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos antidepresivos están indicados en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, si bien, algunos de ellos, tienen indicación en otras patologías psiquiátricas e incluso en otro tipo de afecciones como por ejemplo puede ser el dolor.

Están indicados en el tratamiento del episodio depresivo de intensidad moderada o grave, si bien se pueden utilizar en depresiones leves cuando no hay posibilidad de acceso a tratamiento psicoterapéutico, el paciente presenta comorbilidades con mal pronóstico o deterioro de calidad de vida, hay síntomas persistentes más de dos años o más de 6 meses tras tratamientos no farmacológicos y cuando el paciente exprese su preferencia por él.

En la actualidad disponemos de un amplio arsenal de tratamientos farmacológicos antidepresivos (**Figura 1**), **¿qué antidepresivo es de primera elección?**

Figura 1 • Evolución de los antidepresivos



MAOI: monamine oxidase inhibitor; SNRI: serotoninnorepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant

A.3.1. Elección basada en la eficacia

No existe unanimidad entre las diferentes guías de práctica clínica sobre la elección del tratamiento antidepresivo de primera línea. Lógicamente la primera propiedad que debería cumplir es que fuera eficaz.

Ahora bien, todos los antidepresivos han demostrado ser más eficaces que placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos respecto a la eficacia²¹, por ello las Guías CANMAT, tomando como base el metaanálisis de Cipriani et al. (Figura 2), consideran como fármacos de primera línea a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), agomelatina, bupropion, mianserina y mirtazapina, milnacipran y vortioxetina, sin establecer una prioridad entre ellos.

Así pues, si bien es cierto que el antidepresivo elegido debe haber demostrado su eficacia, este no va a ser el

único criterio en el que basar la elección del tratamiento inicial.

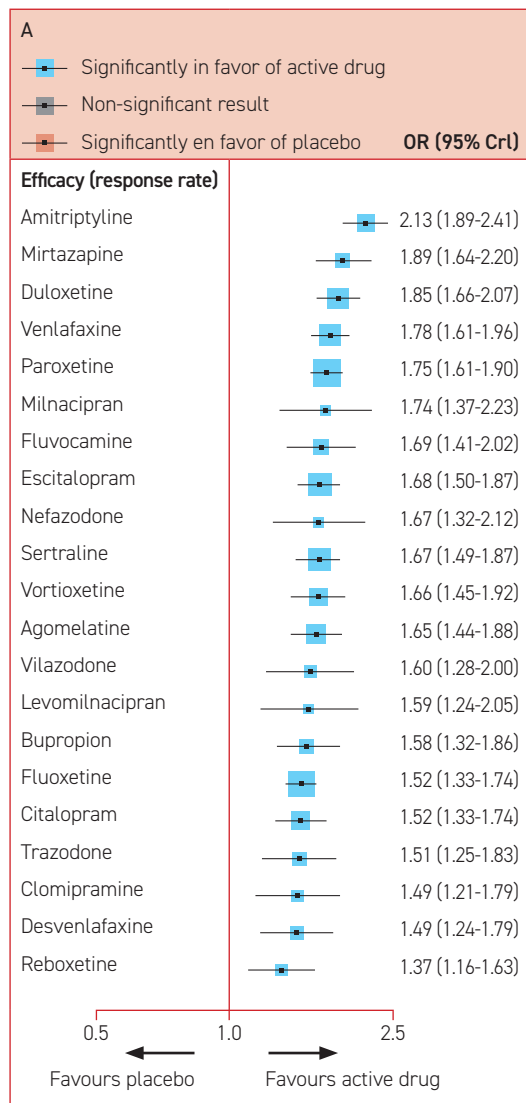
A.3.2. Elección basada en la sintomatología predominante

Según la teoría monoaminérgica, la sintomatología predominante nos debe orientar sobre cuál es el sistema de neurotransmisión deficitario implicado y, por tanto, qué tipo de fármaco antidepresivo será más adecuado para normalizar ese déficit (Figura 3).

A.3.3. Elección basada en los especificadores del episodio depresivo

Otro criterio para la elección del tratamiento antidepresivo va a ser la presencia de especificadores del episodio depresivo o la presencia de comorbilidades.

Figura 2 • Eficacia de los antidepresivos



Cipriani A et al. Lancet (London, England) [Internet] 2018; 391(10128): 1357-66. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477251>

Antidepressant (Brand Name(s))	Mechanism	Dose Range
First line (Level I Evidence)		
Agomelatine (Valdoxan)	MT ₁ and MT ₂ agonist; 5-HT ₂ antagonist	25-50 mg
Bupropion (Wellbutrin)	NDRI	150-300 mg
Citalopram (Celexa, Cipramil)	SSRI	20-40 mg
Desvenlafaxine (Cymbalta)	SNRI	50-100 mg
Duloxetine (Cymbalta)	SNRI	60 mg
Escitalopram (Cipraxel, Lexapro)	SSRI	10-20 mg
Fluoxetine (Prozac)	SSRI	20-60 mg
Fluvoxamine (Luvox)	SSRI	100-300 mg
Mianserin (Tolvon)	X ₂ Adrenergic agonist 5-HT ₂ antagonist	60-120 mg
Milnacipram (Ixel)	SNRI	100 mg
Mirtazapine (Remeron)	X ₂ Adrenergic agonist 5-HT ₂ antagonist	15-45 mg
Paoxetine (Paxil)	SSRI	20-50 mg
		25-62,5 mg for CR versión
Sertraline (Zoloft)	SSRI	50-200 mg
Venlafaxine (Effexor)	SNRI	75-225 mg
Vortioxetine (Brintellix, Trintellix)	Serotonin reuptake inhibitor; 5-HT _{1A} agonist; 5-HT _{1B} partial agonist; 5-HT _{1D} 5HT _{3A} and 5HT ₇ antagonist	10-20 mg
Second line (Level I Evidence)		
Amitriptyline, domipramine, and others	TCA	Various
Levomilnacipran (Fetzima) ^f	SNRI	40-120 mg
Moclobemide (Manerix)	Reversible inhibitor of MAO-A	300-600 mg
Quetiapine (Seroquel) ^e	Atypical antipsychotic	150-300 mg
Selegline transdermal _s (Emsam)	Irreversible MAO-B inhibitor	6-12 mg daily tansdermal
Trazodone (Dsyrel)	Serotonin reuptake; 5-HT ₂ antagonistic	150-300 mg
Vilazodone (Viibryd) ^f	Serotonin reuptake; 5-HT _{1A} partial agonist	20-40 mg (tibrate from 10 mg)

Lam ITW et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. Disease burden and principles of care. Can J Psychiatry 2016; 61 ()): 510-23

En ausencia de especificadores o comorbilidades cualquiera de los antidepresivos de primera línea puede ser de primera elección²³:

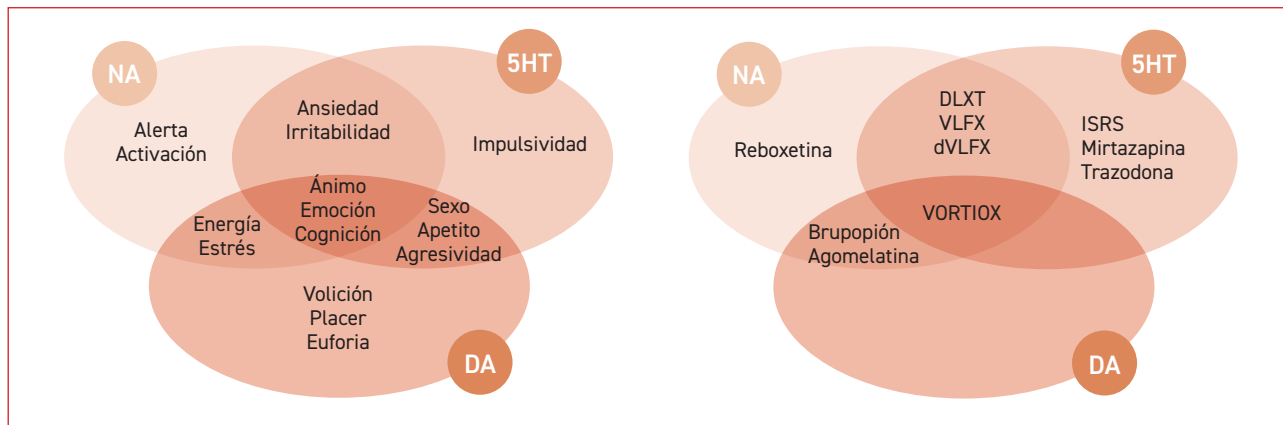
ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina

IRNS: desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina

Otros: bupropion, mirtazapina, vortioxetina

La elección se basará en la valoración de los efectos adversos, las interacciones, el coste y otras consideraciones²³.

Figura 3 • Elección del tratamiento según la sintomatología predominante²²



5HT: serotonina; DA: dopamina; DLXT: duloxetina; dVLFX: desvenlafaxina; NA: noradrenalina; VLFX: venlafaxina; VORTIOX: vortioxetina

Los principales especificadores del episodio depresivo son: trastornos del sueño, disfunción cognitiva, trastornos de ansiedad y síntomas somáticos.

- En el episodio depresivo que cursa con **insomnio**, la mirtazapina se considera el antidepresivo de elección²³; también se consideran la trazodona y la mianserina. Evitar el bupropión.
- Cuando el episodio depresivo cursa con **disfunción cognitiva** los fármacos de primera elección son: vortioxetina, duloxetina, bupropion e ISRS (vs. placebo)²³.

Vortioxetina es el único que ha demostrado²⁴⁻²⁶ la mejoría de los síntomas cognitivos en el trastorno depresivo mayor por un efecto directo sobre la función cognitiva, además del efecto indirecto que supone la mejoría del episodio depresivo.

No estarían indicados antidepresivos con efecto anticolinérgico (ADT, paroxetina).

- En el caso de un episodio depresivo que cursa con ansiedad o en el trastorno mixto ansioso-depresivo, los fármacos que se aconsejan como de primera elección son: paroxetine, duloxetine, sertraline, escitalopram y venlafaxina²³.

Vortioxetina ha demostrado también su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor que cursa con niveles elevados de ansiedad²⁷.

- Los antidepresivos de elección en el caso de un episodio depresivo que cursa con síntomas somáticos son:
 - Si predomina el cansancio, la fatiga: duloxetina, bupropion e ISRS (vs. placebo)²³.
 - Si predomina el dolor, se aconsejan aquellos antidepresivos que van a actuar sobre la vía noradrenérgica: duloxetina, venlafaxina y desvenlafaxina²³.

A.3.4. Elección basada en las comorbilidades

Las comorbilidades, tanto físicas como psiquiátricas, son frecuentes en el paciente con un trastorno depresivo. A la hora de elegir el fármaco antidepresivo hay que tener en cuenta las posibles contraindicaciones con las patologías que presente el paciente, así como también las posibles interacciones con los tratamientos que recibe. En la **tabla 3** se indican las posibles comorbilidades y una orientación sobre la elección del tratamiento antidepresivo en cada situación.

Tabla 3 • Antidepresivos y comorbilidad. Orientación para la selección (adaptada de citas 28-34)

Comorbilidad	Recomendados	No recomendados
Cardiopatía isquémica	ISRS: sertralina de elección. Posibilidad agomelatina; mianserina.	ATC; IRSN; citalopram y escitalopram. Uso con cuidado de rovoxetina, trazodona (no usar en infarto reciente), bupropion, mirtazapina (aumento peso).
Arritmias	Sertralina, agomelatina, vortioxetina	ADT, citalopram, escitalopram, bupropión, reboxetina
Hipertensión arterial	ISRS, agomelatina, vortioxetina	IRSN, bupropion, cuidado con ADT.
Anticoagulación	Vortioxetina, agomelatina, bupropion.	ISRS. No se aconsejan venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina por su efecto serotoninérgico.
Anticoagulación	Vortioxetina, agomelatina, bupropion.	ISRS. No se aconsejan venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina por su efecto serotoninérgico.
Epilepsia	ISRS (citalopram y escitalopram, fluoxetina, sertralina); agomelatina; trazodona; mianserina; mirtazapina; IMAO. Monitorizar la posible aparición de crisis.	ADT, bupropión, maprotilina y fluvoxamina Reajuste dosis de antiepilépticos.
Enfermedad de Parkinson y síndromes extrapiramidales	Bupropion y agomelatina: efecto dopaminérgico. Consenso de 2021: vortioxetina recomendado en pacientes con depresión y Parkinson. ADT por efecto anticolinérgico que no empeora trastornos del movimiento. Posible sertralina, IRSN, mirtazapina, mianserina, trazodona, moclobemida.	Precaución con ISRS paroxetina y fluoxetina por agravamiento de efectos extrapiramidales.
Ictus	ISRS: efectos favorables en recuperación. Posible agomelatina, vortioxetina, desvenlafaxina, mirtazapina, nortriptilina	Evitar venlafaxina (mal control de tensión arterial y lípidos).
Fibromialgia	Duloxetina, amitriptilina, fluoxetina	
Diabetes mellitus	ISRS (citalopram, sertralina, paroxetina): vigilar glucemia y dosis de antidiabéticos. Agomelatina, bupropión, vortioxetina.	Cuidado con ADT por efectos anticolinérgicos (aumento peso, hipoglucemia, difícil evaluación polidipsia). Fluoxetina interacción con ADO e insulina (hipoglucemia). Reajuste dosis antidiabéticos.
Obesidad	Fluoxetina, bupropión, agomelatina, desvenlafaxina, vortioxetina	ADT y mirtazapina, paroxetina (mayor incremento de peso que otros ISRS)
Pérdida de apetito y peso	Mirtazapina, paroxetina y mianserina	
Estreñimiento	Sertralina, agomelatina, desvenlafaxina	ADT y tetracíclicos
Dislipemia	Bupropión, fluoxetina, desvenlafaxina, agomelatina, vortioxetina.	
Bulimia	Fluoxetina	Bupropion
Glaucoma	Agomelatina, vortioxetina, mirtazapina, trazodona, sertralina, reboxetina	ADT por efectos anticolinérgicos. Precaución con ISRS, INRA, bupropión, trazodona
Hipertrofia prostática	ISRS (fluoxetina, sertralina y citalopram), mirtazapina, trazodona	ADT por efectos anticolinérgicos
Incontinencia urinaria en mujeres	Incontinencia de esfuerzo: duloxetina. Incontinencia de urgencia: paroxetina, amitriptilina	

Comorbilidad	Recomendados	No recomendados
Disfunción sexual	Mianserina, mirtazapina, bupropion, trazodona, vortioxetina, reboxetina, agomelatina	ADT e ISRS (sobre todo paroxetina). Cuidado con venlafaxina, duloxetina
Osteoporosis	ISRS con precaución: los antidepresivos serotoninérgicos promueven osteoporosis.	ADT: reducción de DMO y más riesgo de fracturas.
EPOC e Insuficiencia respiratoria	ISRS	AD sedantes: trazodona, mirtazapina y ADT con efecto anticolinérgico (secreciones secas)
Riesgo de hemorragia digestiva	Vortioxetina, agomelatina, mirtazapina, bupropión, amitriptilina, Imipramina	ISRS e IRSN, sobre todo si se toman con AINEs, anticoagulantes o antiplaquetarios. Uso de gastroprotección
Hiponatremia	Mianserina, mirtazapina; duloxetina, venlafaxina; bupropion, agomelatina	ISRS producen SIADH (debilidad, fatiga, cefalea y pérdida de apetito). También posible con ADT, trazodona
Alcoholismo	Mejor ISRS. Posible IRSN, bupropión, vortioxetina, mirtazapina.	
Tabaquismo	Bupropion	

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ADT: antidepresivos tricíclicos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ADO: antidiabéticos orales; DMO: densidad mineral ósea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AD: antidepresivo.

El citocromo P450 (CYP450) es el responsable del metabolismo del 70-80% de los fármacos más utilizados en la clínica y el 25-30% de los fármacos utilizados en clínica se metabolizan a través de la isoenzima CYP2D6. En la elección del fármaco antidepresivo tendremos en cuenta aquel que tenga menores posibilidades de interacciones farmacológicas (Figura 4).

A.3.5. Elección basada en la tolerancia/efectos adversos de los fármacos antidepresivos

Todos los fármacos antidepresivos presentan efectos adversos (Figura 5). Los más frecuentes son los gastrointestinales (nauseas, diarrea, estreñimiento), pero los que causan mayor insatisfacción al paciente son: aumento de peso, disfunción sexual, alteraciones del sueño y alteraciones gastrointestinales.

Los antidepresivos que mayor ganancia de peso van a ocasionar son mirtazapina y paroxetina. El bupropion es el que con menor probabilidad ocasionará aumento de peso y agomelatina y vortioxetina tienen un efecto neutro²³.

Con respecto a la disfunción sexual, tanto los ISRS como los IRSN, por su efecto serotoninérgico la ocasionan. El

Figura 4 • Efecto inhibitorio de los nuevos antidepresivos en el citocromo P450. Spina E et al. Rev Psichiatr 2015; 50(5): 210-215

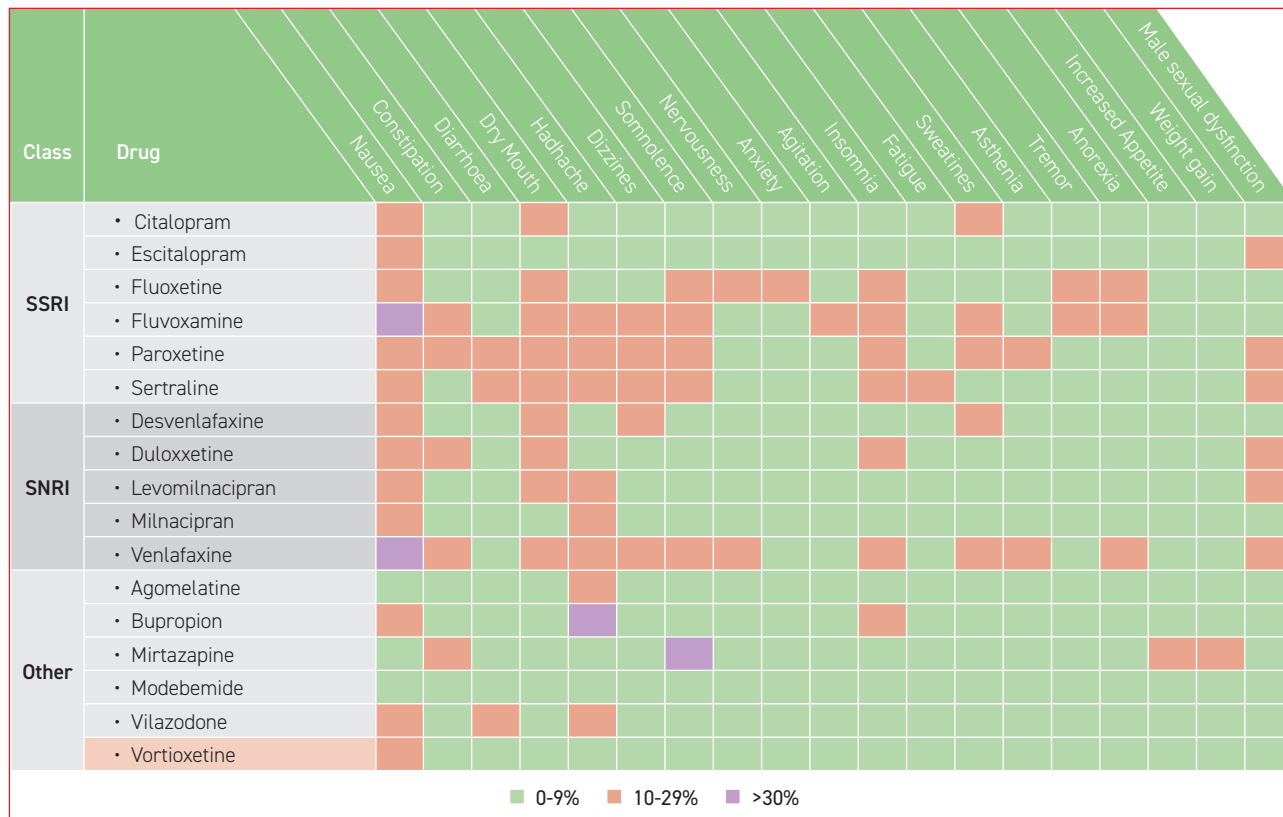
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluvoxamine	+	++	+ / ++	+++	+ / ++
Fluoxetine	+++	++	+++	+	++
Paroxetine	0	+	0	+++	+
Sertraline	0	+	0	+ / ++	+
Venlafaxine	0	0	0	+	+
Duloxetine	0	0	0	++	+
Mirtazapine	0	0	0	+	0
Reboxetine	0	0	0	+	+
Bupropion	0	0	0	++	0
Agomelatine	0	0	0	0/+	0
Vortioxetine	0	0	0	0	0

0= minimal or no inhibition: += mild inhibition: ++=moderate inhibition: +++= potent inhibition. Modified from Spina and de Leon²⁵

bupropion es el que con menor probabilidad producirá disfunción sexual²³.

Por último, con respecto a las alteraciones del sueño, la mirtazapina es la que posee un mayor efecto sedativo, sobre todo a dosis bajas, y bupropion va a ser el antide-

Figura 5 • Prevalencia de los efectos adversos de los antidepresivos. Adaptada de Kennedy SH, et al. Can J Psychiatry. 2016;61:540-560



presivo más activador. ISRS, IRSN y vortioxetina tienen un posible efecto sedativo²³.

A.3.6. Elección basada en la edad, sexo y poblaciones especiales

Para la elección del tratamiento antidepresivo en función de la edad y sexo y en poblaciones especiales se pueden seguir las indicaciones de la **tabla 4**.

A.3.7. Elección basada en la respuesta, adherencia y tolerancia a tratamiento previos

En los casos de recaída o recurrencia de episodios depresivos, el tratamiento de elección será aquel

(fármaco, asociación de fármacos o fármaco y psicoterapia) que resultó eficaz en el tratamiento del episodio anterior y a las mismas dosis. En caso de existir antecedentes de familiares con trastorno depresivo, el fármaco de elección será aquel que resultó eficaz en el tratamiento del familiar de primer grado.

El paciente debe ser el centro de las decisiones terapéuticas y debe participar activamente de las mismas. Para poderlo hacer, debe ser informado de todas las posibilidades terapéuticas, efectos adversos de los fármacos, duración del tratamiento, ... y poder así tomar una decisión informada. Así mismo, la familia debe tener también una participación activa en el proceso terapéutico y colaborar con el paciente en el cumplimiento y seguimiento del tratamiento.

Tabla 4 • Uso de antidepresivos en situaciones especiales (adaptada de citas 28-34)

Situación del paciente	Recomendados	No recomendados
Ancianos	Sertralina, vortioxetina, duloxetina	Paroxetina y ADT
Niños y adolescentes	Fluoxetina	
Embarazo	Sertralina	Paroxetina y fluoxetina, sobre todo en el tercer trimestre
Lactancia	Sertralina	
Insuficiencia hepática	Vortioxetina no precisa ajuste de dosis. ISRS a baja dosis. Desvenlafaxina no precisa ajuste de dosis.	Duloxetina; ADT; agomelatina; mianserina; trazodona; sertralina. Bajar dosis de venlafaxina, mirtazapina y bupropion
Insuficiencia renal	Vortioxetina no precisa ajuste de dosis. ISRS: fluoxetina y sertralina; trazodona y mianserina	Ajuste de dosis otros ISRS (paroxetina y citalopram), IRSN, ADT, mirtazapina, bupropion; si FG < 30 ml/min no dar duloxetina

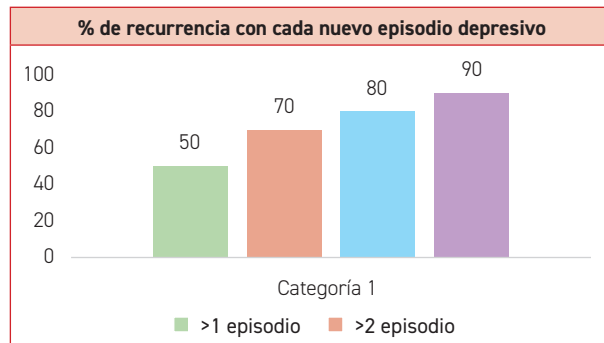
0= minimal or no inhibition; += mild inhibition; ++=moderate inhibition; +++= potent inhibition. Modified from Spina and de Leon²⁵

A.4. ¿QUÉ HACER ANTE LA NO CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS?

A pesar de la eficacia de los tratamientos farmacológicos y la psicoterapia, aproximadamente un 30% de los pacientes con depresión no remite, incluso después de varios tratamientos adecuados³⁵. Como se puede apreciar en la **figura 6**, con cada nuevo episodio depresivo la probabilidad de recurrencia es mayor, de modo que tras tres episodios depresivos la probabilidad de recurrencia es del 90%.

Los síntomas residuales, síntomas que perduran a pesar de existir una respuesta clínica significativa con un tratamiento adecuado, son muy frecuentes, llegando a presentarse en más del 80% de los pacientes en fase de remisión^{1,2,9}. Los más habituales son los síntomas cognitivos, las alteraciones del sueño y la falta de energía. Constituyen un factor de riesgo para que se produzcan recaídas y recurrencias. Las tasas de recaída son entre

Figura 6 • Probabilidad de recurrencia con cada nuevo episodio depresivo³⁶



3 y 6 veces más altas en los pacientes que no logran la remisión completa³⁶.

Ante la no consecución de los objetivos terapéuticos debemos preguntarnos, en primer lugar, si el **diagnóstico es correcto**. Si es correcto, hay que descartar la **pseudo-resistencia**, es decir si se han utilizado dosis insuficientes o la duración del tratamiento ha sido corta, así como la falta de adherencia al tratamiento.

Si, finalmente, existe una falta de respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo las estrategias que se pueden seguir son^{37,38}:

- **Optimización:** Aumentar la dosis del antidepresivo que se está utilizando.
- **Sustitución:** Cambiar a otro antidepresivo de otro perfil receptorial o a otro antidepresivo con similar perfil.
- **Combinación:** Combinar antidepresivos de distinto perfil receptorial.
- **Potenciación:** Potenciar el antidepresivo empleado con otros agentes farmacológicos (litio, antipsicóticos atípicos).
- Combinar antidepresivos con psicoterapia.
- Combinar antidepresivos con otras terapias no farmacológicas (TEC).

A.5. ¿CUÁL DEBE SER LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO?

La duración del tratamiento dependerá de la gravedad, número de episodios depresivos previos (recurrencia) y otros factores de riesgo^{10,39-43}:

- **Primer episodio no grave:** duración variable aproximadamente entre 6-12 meses.
- **Primer episodio grave:** duración recomendada 2-3 años.
- **Dos episodios:** mantener entre 3-5 años.
- **Tres o más episodios o primer episodio en paciente anciano:** mantener 5 años o considerar tratamiento indefinido.

A.6. NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Por último, para completar este apartado del tratamiento de la depresión comentar nuevas o recientes aportaciones terapéuticas. Estas opciones, hasta la fecha, no son de uso por el médico de Atención Primaria.

- a. Esketamina.** Es un antagonista del receptor NMDA con un efecto antidepresivo de acción rápida. Aprobada por la FDA y EMA con indicación para la depresión resistente al tratamiento en marzo de 2019. Esta indicación se extendió en el 2021 para incluir situaciones en las que se requiere una reducción rápida de los síntomas depresivos en una emergencia psiquiátrica. Tiene una formulación intranasal y se administra además de un antidepresivo oral existente o recién administrado⁴³⁻⁴⁵.
- b. Brexanolona.** Tratamiento específico para la depresión postparto. Es un metabolito de progesterona endógeno producido por el cerebro y por la placenta durante el embarazo. Modula la función neural corticolímbica, las redes de plasticidad mediadas por el factor neurotrófico cerebral (BDNF) y otra serie de acciones que tam-

bién pueden estar involucradas, como los efectos sobre las respuestas inflamatorias⁴⁶.

- c. Psicodélicos: Psilocibina.** Compuesto psicoactivo que se produce naturalmente en "hongos mágicos". Es un serotoninérgico psicodélico que estimula el receptor de serotonina 5-HT_{2A} con lo que promueve la neuroplasticidad, con una respuesta antidepresiva y mejora el bienestar y el optimismo. Indicada en la depresión resistente al tratamiento^{47,48}.
- d. Estimulación magnética transcraneal y terapia electroconvulsiva (TEC).** La TEC es uno de los principales tratamientos de la depresión resistente al tratamiento⁴⁹.

Puntos clave:

- El diagnóstico y tratamiento precoz del episodio depresivo mejora la respuesta al tratamiento y, con ello, el pronóstico y evolución de este.
- El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión del episodio depresivo y recuperar la funcionalidad del paciente.
- Es importante la psicoeducación tanto del paciente como de la familia para involucrarlos activamente en el proceso terapéutico.
- Los pilares del tratamiento del trastorno depresivo son la psicoterapia y el tratamiento farmacológico antidepresivo.
- La psicoterapia está indicada en el tratamiento del episodio depresivo leve-moderado y como complemento del tratamiento farmacológico.
- Los antidepresivos están indicados en el tratamiento del episodio depresivo moderado-grave.
- La elección del tratamiento antidepresivo se realizará en base a la gravedad del episodio depresivo, los síntomas predominantes, los especificadores del episodio depresi-

vo, las comorbilidades existentes y las posibles interacciones farmacológicas con los tratamientos que toma el paciente, la edad, el sexo y posibles situaciones especiales.

- Los síntomas residuales aumentan la probabilidad de recaídas y recurrencias.
- La no consecución de los objetivos terapéuticos o la persistencia de síntomas residuales obligan a realizar modificaciones en el tratamiento: optimización de la dosis, sustitución, combinación, potenciación, tratamiento conjunto con psicoterapia y TEC.
- La duración del tratamiento dependerá de la gravedad del episodio y del número de episodios previos. Un primer episodio depresivo requiere una duración entre 9-12 meses.

B. TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad es un fenómeno universal que no es necesariamente patológico ni requiere siempre un tratamiento, farmacológico o de otro tipo. Es un proceso biológico que forma parte de la reacción general de adaptación; ante la presencia de peligros potenciales ayuda a defenderse de ellos, bien favoreciendo su afrontamiento o huyendo.

La ansiedad es patológica cuando su intensidad o duración son desproporcionadas al estímulo, afectando a la funcionalidad del individuo.

Con el término ansiedad nos podemos referir a un síntoma aislado en una situación de estrés o a un síntoma que forma parte del cortejo sintomático de otra enfermedad psiquiátrica o, genéricamente, a los trastornos de ansiedad.

Los trastornos de ansiedad y trastornos relacionados con el miedo, según las clasificaciones CIE-11 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶ y el Manual Diagnóstico

y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)⁵⁰ de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) son los que se pueden ver en la **tabla 5**.

Tabla 5 • Trastornos de ansiedad según clasificaciones CIE-11⁶ y DSM-5³⁴

CIE-11	DSM-5
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de ansiedad generalizado (TAG) • Trastorno de pánico • Agorafobia • Fobia específica • Trastorno de ansiedad social • Trastorno de ansiedad por separación • Mutismo selectivo • Otros trastornos de ansiedad y trastornos relacionados con el miedo 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de pánico • Agorafobia • Trastorno de ansiedad generalizada • Mutismo selectivo • Trastorno de ansiedad por separación • Fobia social • Fobia específica • Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos • Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica o no clasificado en otra parte

Los trastornos de ansiedad se distinguen unos de otros por el foco de la aprensión, es decir, el estímulo o situación que desencadena el miedo o la ansiedad. Afectan a 1 de cada 5 mujeres y a 1 de cada 10 hombres⁵¹.

La mediana de edad de inicio es muy temprana para algunas fobias y para el trastorno de ansiedad por separación (7 a 14 años), pero es más tardía para el TAG, el trastorno de pánico y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) (24-50 años)³.

Es de destacar que aproximadamente el 40 % de los pacientes diagnosticados de ansiedad y trastornos relacionados están sin tratar³. Esta circunstancia es más patente en los procesos leves-moderados, subclínicos, que quedan sin reconocer y sin tratar. El tratamiento tardío o ineficaz puede conducir a la aparición de comorbilidades secundarias, a cronificación de la enfermedad y al desarrollo de formas más graves de ansiedad. Por ello, es importante su reconocimiento y tratamiento precoz, para evitar la progresión de la enfermedad y recuperar la calidad de vida.

Hay diferentes trastornos de ansiedad, pero todos ellos tienen unas características comunes:

- Miedo y ansiedad excesivos que determinan alteraciones del comportamiento, como son las conductas de evitación (en el caso de las fobias y el trastorno de pánico) y preocupación excesiva por la aparición de nuevos episodios de ansiedad/pánico y sus consecuencias.
- Los síntomas son lo suficientemente graves como para ocasionar malestar, angustia y deterioro clínicamente significativo en el ámbito personal, familiar, social y laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- Los síntomas no son transitorios y persisten, al menos, meses, la mayor parte del día y la mayoría de los días.
- Los síntomas no son una manifestación de una enfermedad médica (por ejemplo, el hipotiroidismo en el caso del trastorno de ansiedad generalizada o la feocromocitoma en los ataques de pánico), ni se deben al efecto directo de alguna sustancia o medicamento sobre el SNC (por ejemplo, café, cocaína), incluyendo los efectos de un síndrome de abstinencia (por ejemplo, alcohol, benzodiazepinas), y no se explica mejor por otro trastorno mental y del comportamiento (por ejemplo, trastorno depresivo).

Los síntomas de ansiedad se pueden manifestar de forma psíquica o física, por activación del sistema nervioso autónomo. A menudo, el paciente está convencido del origen exclusivamente somático de los mismos y los vive como una amenaza a su salud física. Los síntomas más frecuentes y que son la base para establecer el diagnóstico clínico son lo que se pueden ver en la **tabla 6**.

Las características de los distintos trastornos de ansiedad se muestran en la **tabla 7**.

Generalmente, los trastornos de ansiedad suelen ser trastornos crónicos. Tienen un curso evolutivo más o

Tabla 6 • Síntomas de los trastornos de ansiedad

Estado de ansiedad	Alteraciones del sueño	Síntomas somáticos
Intranquilidad	Despertarse por la noche.	Tensión muscular.
Pensamientos recurrentes	Dificultad para dormirse	Dolor de cabeza.
Preocupación permanente	Intranquilidad por el día, insomnio por la noche.	Dolor de espalda.
Tensión nerviosa		Síntomas gastrointestinales.
Dificultad concentración		Síntomas cardiovasculares (ej. palpitaciones).
Irritabilidad		Síntomas respiratorios (ej. disnea).

menos estable (por ejemplo, el TAG), pero, en ocasiones, en su evolución presentan episodios de crisis de ansiedad o ataques de pánico que obligan a una atención urgente.

El diagnóstico de los trastornos de ansiedad es clínico y la herramienta fundamental para realizarlo es la anamnesis. La historia clínica debe recoger los antecedentes familiares, antecedentes personales (consumo de tóxicos, enfermedades físicas presentes, consultas previas en salud mental, contexto sociofamiliar y laboral, acontecimientos vitales estresantes previos), las manifestaciones de la enfermedad actual y los rasgos de personalidad premórbida si los hay (por ejemplo, perfeccionismo, inestabilidad emocional...), la edad de inicio y el curso de la sintomatología ansiosa y el grado de deterioro funcional producido por la enfermedad.

La evaluación de base del paciente debe incluir una revisión de sistemas, consumo de fármacos, ya sean tanto de prescripción médica como de venta libre, consumo de alcohol, consumo de cafeína y uso de drogas ilícitas, además de la evaluación de los síntomas de ansiedad y funcionalidad.

El uso de escalas/test psicométricos, por sí mismo, no genera diagnóstico de la patología ansiosa ni sustituye a la entrevista clínica, pero apoyan el juicio clínico y permiten

Tabla 7 • Características de los trastornos de ansiedad³

Trastorno de pánico	<ul style="list-style-type: none"> • Ataques de pánico inesperados recurrentes en ausencia de desencadenantes • Preocupación persistente por ataques de pánico adicionales y/o cambios desadaptativos en el comportamiento relacionado con los ataques
Agorafobia	<ul style="list-style-type: none"> • Marcado miedo irracional o ansiedad por una situación • Evitar de forma activa la situación temida debido a pensamientos de que podría ser difícil escapar o recibir ayuda si ocurren los síntomas de pánico
Fobia específica	<ul style="list-style-type: none"> • Miedo o ansiedad irracional sobre un objeto o situación específicos que se evita activamente (por ejemplo, volar, alturas, animales, recibir una inyección, ver sangre)
Trastorno de ansiedad social	<ul style="list-style-type: none"> • Miedo o ansiedad marcada, excesiva o poco realista sobre situaciones sociales en las que existe una posible exposición al escrutinio por otros • Evitar activamente la situación temida
Trastorno de ansiedad generalizada	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad y preocupación excesivas y difíciles de controlar (expectativa aprensiva) sobre múltiples eventos y actividades (por ejemplo, dificultades escolares/laborales) • Va acompañado de síntomas como inquietud/sensación de tensión o tensión muscular
Trastorno obsesivo-compulsivo	<ul style="list-style-type: none"> • Obsesiones: pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes o persistentes que se experimentan como intrusos y no deseados y eso causa una marcada ansiedad o angustia • Compulsiones: conductas repetitivas (por ejemplo, lavarse las manos) o actos mentales (por ejemplo, contar) que el individuo se siente impulsado a realizar para reducir la ansiedad generada por las obsesiones
Trastorno por estrés postraumático	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a situaciones de muerte real o amenaza de muerte, lesiones graves o violación sexual • Síntomas de intrusión (por ejemplo, recuerdos retrospectivos, angustia intensa) y evitación de estímulos asociados con el evento • Alteraciones negativas en las cogniciones y el estado de ánimo (por ejemplo, creencias y emociones negativas, desapego), así como marcadas alteraciones en la excitación y la reactividad (por ejemplo, comportamiento irritable, hipervigilancia)

objetivar el efecto de distintas intervenciones en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial entre los distintos trastornos de ansiedad se puede apreciar en la **figura 7**.

B.1. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Tiene como objetivo aliviar los síntomas, prevenir las recaídas y evitar las secuelas.

El tratamiento se puede plantear en dos situaciones diferentes: el tratamiento de la ansiedad como síntoma y el tratamiento de los trastornos de ansiedad. El tratamiento de la ansiedad como síntoma se puede llevar a cabo con ansiolíticos/benzodiazepinas, pues se van a utilizar por un periodo breve de tiempo y, como poste-

riormente veremos, son rápidas y efectivas en el control de la ansiedad.

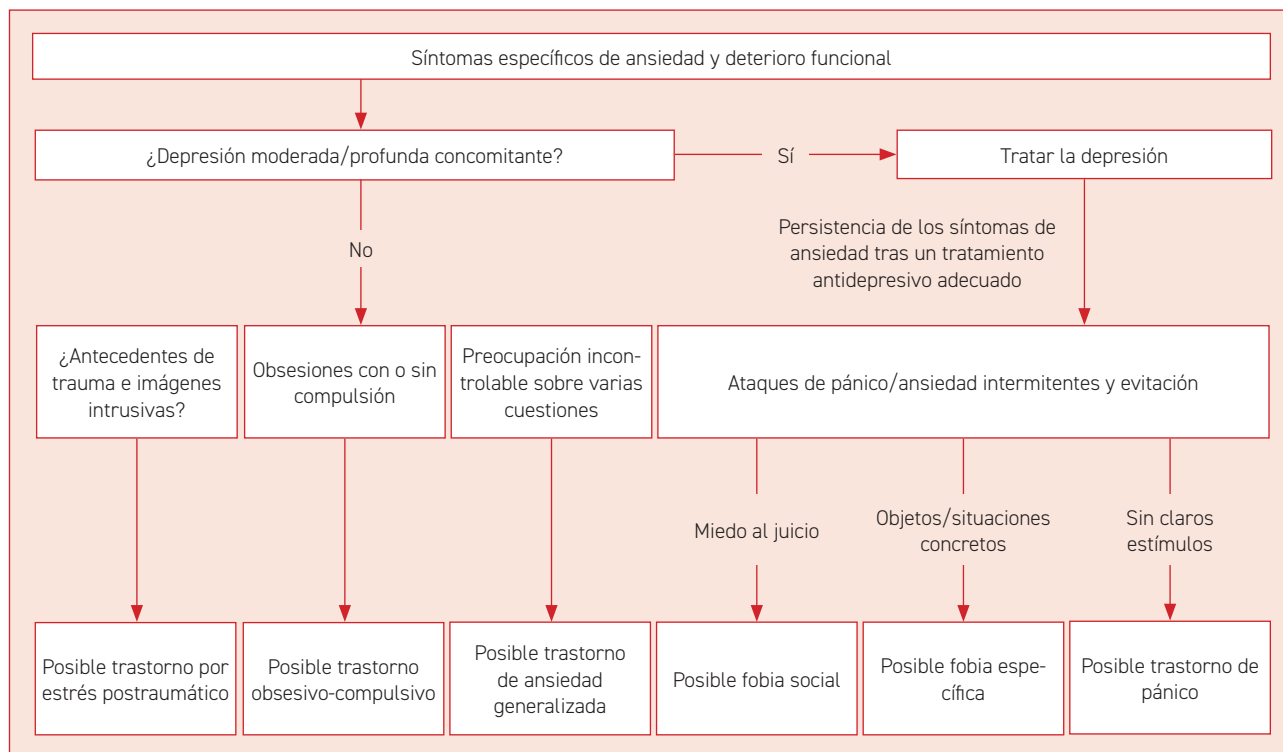
Los pilares básicos del tratamiento de los trastornos de ansiedad son la psicoterapia y la farmacoterapia. Ambas deben complementarse con la psicoeducación del paciente y, a ser posible, de la familia.

B.1.1. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

La primera opción terapéutica recomendada para el tratamiento de los trastornos de ansiedad es la psicoterapia, fundamentalmente la psicoterapia cognitivo-conductual, que es la que más evidencia científica posee.

Posibles opciones terapéuticas no farmacológicas para los trastornos de ansiedad son:

Figura 7 • Algoritmo diagnóstico de los trastornos de ansiedad⁵²



- **Técnicas de relajación** para reducir el exceso de activación (por ejemplo, respiración diafragmática lenta, meditación o visualización positiva)⁵³.
- **Técnicas cognitivas** para dotar al paciente de estrategias para afrontar situaciones difíciles e impedir que la ansiedad se descontrolé⁵⁴.
- **Técnicas conductuales**, como incrementar el nivel de actividad y otros procedimientos, para elevar la confianza al paciente en sí mismo⁵⁴.

Los pacientes, independientemente del tipo de tratamiento, deben recibir educación y ser alentados a enfrentar gradualmente sus miedos (para evitar las conductas de evitación).

Distintos metaanálisis han demostrado la eficacia de los tratamientos psicológicos, aplicados bien de forma grupal o individual, en pacientes con trastorno de pánico, fobia

específica, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), TAG o TEPT³.

La TCC es un proceso dirigido a enseñar al paciente a observar objetivamente sus respuestas ansiosas y los estímulos/factores que causan y mantienen la ansiedad del paciente, así como corregir las cogniciones erróneas. La TCC es eficaz en el alivio de los síntomas de ansiedad^{55,56}.

Enseñar técnicas de relajación al paciente y animarle a que las practique a lo largo del día o cuando sienta ansiedad o preocupación es beneficioso. En las fobias específicas, la terapia psicológica de exposición, en numerosas ocasiones, resulta fundamental.

Intervenciones de autoayuda (por ejemplo, biblioterapia/libros de autoayuda, o internet/programas basados en computadora con o sin mínimo contacto con el terapeuta) han demostrado mejoras en los síntomas de ansiedad³.

La psicoterapia y la farmacoterapia generalmente demuestran una eficacia equivalente para el tratamiento de la mayoría de los trastornos de ansiedad³. Los resultados de la combinación psicoterapia-farmacoterapia varían para los diferentes trastornos de ansiedad, y los resultados han sido contradictorios³. Por lo tanto, la evidencia actual no respalda la combinación de rutina de TCC y farmacoterapia como tratamiento inicial. Sin embargo, cuando los pacientes no se benefician de la TCC o tienen una respuesta limitada, es recomendable la farmacoterapia. Del mismo modo, los pacientes que muestran limitaciones en el beneficio de la farmacoterapia pueden beneficiarse de la TCC.

B.1.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

B.1.2.1. Antidepresivos

Como primera línea de tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad se aconsejan los fármacos anti-depresivos, fundamentalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)⁵⁷.

La pregabalina tiene indicación para el tratamiento del TAG y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y antipsicóticos atípicos están indicados en los pacientes resistentes al tratamiento^{58,59}.

La **tabla 8** muestra los medicamentos que tienen indicaciones aprobadas para su uso en los diferentes trastornos de ansiedad.

Los antidepresivos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad se deben iniciar con dosis bajas, para ir aumentándolas paulatinamente hasta alcanzar las dosis máximas terapéuticas o el objetivo terapéutico deseado. Así mismo, se aconseja iniciar el tratamiento "con compañía", es decir, en las fases iniciales, salvo contraindicación, el

Tabla 8 • Fármacos con indicación aprobada para los trastornos de ansiedad³

	Trastornos de ansiedad	TP	TAS	TOC	TAG	TEPT
Antidepresivos						
ISRS						
Escitalopram				X	X	
Fluoxetina				X		
Fluvoxamina	X	X	X			
Paroxetina	X		X	X	X	
Sertralina				X		
ATC						
Clomipramina				X		
Otros antidepresivos						
Venlafaxina	X	X			X	
Duloxetina					X	
AZAPIRONAS						
Bupiriona					X	
BENZODIAZEPINAS	X					
PREGABALINA					X	

TP: trastorno de pánico; TAS: trastorno de ansiedad social; TOC Trastorno obsesivo/compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TEPT: trastorno de estrés posttraumático; ISRS: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; ATC: antidepresivos tricíclicos.

paciente se beneficiará de asociar al antidepresivo un ansiolítico, que se administrará durante un tiempo limitado.

Teniendo en cuenta que los trastornos de ansiedad suelen ser procesos crónicos, se aconsejan tratamientos prolongados que proporcionen estabilidad clínica. Se aconseja una duración de, al menos, 12 meses, a pesar de que exista remisión clínica precoz, para evitar recaídas.

La elección de la medicación, al igual que en el trastorno depresivo, debe tener en cuenta la evidencia de su eficacia y seguridad/tolerabilidad para el tratamiento del trastorno específico, así como para cualquier condición comórbida que el paciente pudiera padecer, tanto en uso agudo como a largo plazo.

B.1.2.2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas (BZD) están indicadas para tratar la ansiedad, sola o asociada a otros síntomas, como por ejemplo en los estados depresivos o la psicosis⁶⁰⁻⁶³.

La utilidad de las BZD en el tratamiento de la ansiedad viene determinada por sus principales acciones farmacológicas (ansiolítica, sedativa/hipnótica, anticonvulsivante, miorrelajante y anestésica), comunes a todas las BZD y debidas a la modulación que producen del sistema gabaérgico.

Las BZD son eficaces, conduciendo generalmente a una reducción de los síntomas emocionales y somáticos en cuestión de minutos a horas, dependiendo de la medicación específica^{64,65}.

Las BZD son útiles en las crisis agudas de ansiedad o agitación y como terapia complementaria inicial en el tratamiento con antidepresivos, mientras se está esperando el inicio de su efecto favorable, contrarrestando la posible ansiedad inicial que estos producen.

El inicio de los efectos antipánico de las BZD es muy rápido, comenzando dentro de la primera semana de tratamiento. Esto puede ser una clara ventaja en pacientes con síntomas graves y deficiencias funcionales que requieren un alivio rápido para evitar un mayor deterioro del estado general.

Alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, lorazepam y oxazepam están indicados para los trastornos de ansiedad; el alprazolam también está indicado para el trastorno de pánico³.

En la **tabla 9** se muestran las diferentes benzodiazepinas y análogos de las benzodiazepinas con sus acciones, rango terapéutico de sus dosis y vida media⁶⁶.

La principal desventaja de las BZD es el riesgo de tolerancia, abuso y dependencia/adicción y, teniendo en cuenta que el tratamiento de los trastornos de ansiedad, por lo

general, será prolongado, es por lo que deben usarse con precaución y evitarse en pacientes con antecedentes de trastornos por consumo de sustancias.

Otra desventaja del uso de las BZD es la sedación que pueden producir, que en muchas ocasiones llega a interferir las actividades de la vida diaria e incluso resultar peligroso su uso cuando se desempeñan actividades peligrosas⁶⁷.

Otros efectos secundarios incluyen deterioro del rendimiento psicomotor, amnesia, debilidad, ataxia, disartria, síntomas de abstinencia después del tratamiento a largo plazo y ansiedad de rebote después del tratamiento a corto plazo⁶⁷, sobre todo si se utilizan BZD de acción corta o intermedia.

Los pacientes mayores pueden tener un alto riesgo de caídas y fracturas debido al deterioro de la psicomotricidad asociado con las BZD.

Se ha informado de deterioro cognitivo, que puede persistir después del cese de la terapia. En particular, el deterioro de la memoria se ha asociado con el uso de BZD en dosis altas o de alta potencia, particularmente en personas mayores³.

Debido a estos efectos indeseables, las BZD generalmente deben restringirse para uso a corto plazo, y generalmente dosificando regularmente en lugar de su utilización a demanda³. Las recomendaciones de uso de BZD como ansiolíticos en las guías de práctica clínica (GPC) son:

- Duración: no superar 2-4 semanas, por la posibilidad de inducir tolerancia y dependencia⁶⁰⁻⁶³.
- Utilizar solamente de forma extraordinaria y a corto plazo durante las crisis de un TAG y como tratamiento de urgencia de las crisis de pánico⁶¹.
- En el TAG se recomienda emplear alprazolam, lorazepam, diazepam y bromazepam para el control rápido de los síntomas o durante la espera al efecto de los antidepresivos o terapia cognitivo-conductual⁶².

Tabla 9 • Documento de posicionamiento de Atención Primaria. Benzodiazepinas. Rango terapéutico y características de su acción⁶⁶.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	RANGO TERAPÉUTICO	VIDA MEDIA EN HORAS	ACCIÓN ANSIOLÍTICA	ACCIÓN HIPNÓTICA	ACCIÓN SEDANTE	ACCIÓN ANTIPÁNICO, SOMATIZACIÓN	ACCIÓN ANTICONVULSIVA	ACCIÓN RELAJANTE MUSCULAR
ACCIÓN ULTRACORTA (MENOS DE 6 HORAS)									
BENTAZEPAM	TRADIPONA®	80-100	2-5	BAJA	MUY ALTA	MUY ALTA	BAJA	BAJA	BAJA
BROTIZOLAM	SINTONAL®	0,25-0,5	3-8	BAJA	MUY ALTA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
MIDAZOLAM	DORMICUM®	7,5-15	1-5	MEDIA	MUY ALTA	ALTA	BAJA	BAJA	BAJA
ACCIÓN CORTA (DE 6 A 24 HORAS)									
ALPRAZOLAM	TRANKIMAZIN®	0,5-6	12-15	ALTA	ALTA	ALTA	MUY ALTA	BAJA	BAJA
BROMAZEPAM	LEXATIN®	1,5-12	8-20	ALTA	MEDIA	MEDIA	BAJA	BAJA	ALTA
LORAZEPAM	ORFIDAL® IDALPREM®	1-10	10-15	ALTA	MEDIA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
LORMETAZEPAM	NOCTAMID®	1-4	10-15	BAJA	ALTA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
OXAZEPAM	SUXIDINA®	40-100	5-10	ALTA	MEDIA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
ACCIÓN LARGA (MÁS DE 24 HORAS)									
CLOBAZAM	NOIAFREN®	10-40	10-30	ALTA	BAJA	MEDIA	BAJA	ALTA	BAJA
CLORACEPATO DIPOTASICO	TRANXILIUM®	5-30	10-40	MEDIA	BAJA	MEDIA	BAJA	ALTA	BAJA
DIAZEPAM	VALIUM®	50-60	50-60	ALTA	ALTA	ALTA	BAJA	MUY ALTA	ALTA
CLORDIAZEPÓXIDO	HUBERPLEX®	10-100	10-35	ALTA	BAJA	MEDIA	BAJA	BAJA	ALTA
FLURAZEPAM	DORMODOR®	24-100	24-100	BAJA	BAJA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
KETAZOLAM	SEDOTIME®	15-60	6-25	ALTA	ALTA	ALTA	BAJA	BAJA	BAJA
QUAZEPAM	QUIEDORM®	7,5-15	40-55	BAJA	BAJA	MEDIA	BAJA	BAJA	BAJA
CLONAZEPAM	RIVOTRIL®	0,5-6	18-50	MEDIA	ALTA	ALTA	BAJA	MUY ALTA	BAJA
ANÁLOGOS DE LAS BENZODIACEPINAS									
ZOPICLONA	LIMOVAN®	7,5	3,5-6,5	BAJA	BAJA	ALTA	BAJA	BAJA	BAJA
ZOLPIDEM	STILNOX®	10	1-3	BAJA	BAJA	ALTA	BAJA	BAJA	BAJA
ZALEPLON	SONATA®	5-10	1	BAJA	BAJA	ALTA	BAJA	BAJA	BAJA

- Para el trastorno de angustia (en caso de agitación o ansiedad aguda o grave) se recomienda tratamiento a corto plazo con alprazolam, lorazepam, diazepam y clonazepam, a la dosis más baja posible, disminuyéndola después gradualmente⁶².

El abandono/desprescripción del tratamiento con BZD se debe realizar con reducciones de dosis muy lentamente; en ocasiones se requieren meses hasta lograrlo.

Puntos clave:

- La ansiedad es un fenómeno universal que no es necesariamente patológico ni requiere siempre un tratamiento, farmacológico o de otro tipo.
- La ansiedad es patológica cuando su intensidad o duración son desproporcionadas al estímulo, afectando a la funcionalidad del individuo.
- Las tasas de infradiagnóstico son muy elevadas. El infradiagnóstico puede llevar a la cronicación del proceso, aparición de comorbilidades y peor calidad de vida del paciente.
- El pilar fundamental del tratamiento, en general, es la psicoterapia. La Terapia Cognitivo Conductual es la que posee una mayor evidencia científica.
- El tratamiento farmacológico está indicado ante la imposibilidad de realizar una psicoterapia reglada, la fal-

ta de respuesta a ésta o en situaciones que se requiera una actuación rápida.

- El tratamiento farmacológico de primera línea son los antidepresivos. Se iniciará el tratamiento con dosis bajas, aumentándolas progresivamente hasta lograr la consecución de los objetivos terapéuticos o alcanzar las dosis máximas permitidas. La duración del tratamiento debe ser prolongada.
- Las benzodiazepinas son eficaces en las crisis agudas de ansiedad y están indicadas en ellas y como tratamiento complementario al iniciar el tratamiento antidepresivo.
- Pactar siempre la duración del tratamiento con benzodiazepinas, advertir de los posibles efectos adversos, utilizar las menores dosis efectivas y el menor tiempo posible y realizar la desprescripción tan pronto como sea posible.

C. INSOMNIO

El insomnio se define como una queja de dificultad para iniciar o mantener el sueño que se asocia con consecuencias durante el día y no es atribuible a las circunstancias ambientales o la oportunidad inadecuada para dormir⁶⁸.

Así pues, el insomnio se caracteriza por síntomas diurnos y nocturnos que implican insatisfacción con la duración o la calidad del sueño y dificultades para conciliar el sueño, problemas para permanecer dormido y despertares temprano en la mañana. Esos problemas de sueño están asociados con alteraciones diurnas como fatiga, dificultades de concentración y atención sostenida, y alteraciones del estado de ánimo⁶⁹.

El trastorno se identifica como crónico cuando ha persistido durante al menos tres meses con una frecuencia de al menos tres veces por semana. Cuando el trastor-

no cumple los criterios de síntomas, pero ha persistido durante menos de tres meses, se considera insomnio a corto plazo⁶⁸.

El insomnio es más común entre las mujeres, los adultos mayores, las personas con problemas de salud física o mental y aquellos con horarios de sueño atípicos⁸.


El insomnio persistente se ha identificado en múltiples estudios. como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos, especialmente trastornos del estado de ánimo y ansiedad^{70,71}. Las personas con insomnio persistente presentan un aumento del doble en el desarrollo de depresión en los próximos años en comparación con aquellas cuyo insomnio remite o se trata⁷⁰. El insomnio presenta tasas de comorbilidad con la depresión o la ansiedad cercanas al 50%⁷².

También se ha documentado este vínculo entre el insomnio previo y un riesgo moderadamente mayor de otras afecciones psiquiátricas como abuso de alcohol y psicosis^{71,73}. También se asocia con un mayor riesgo de recaída para la depresión y el alcoholismo, así como efectos adversos en poblaciones con dolor crónico.

El insomnio crónico está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En particular, el insomnio con horas de sueño objetivamente cortas es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de hipertensión^{74,75}.

El insomnio no solo es muy prevalente, sino que también suele ser una afección persistente, con tasas de persistencia del 70,7 %, 49,4 % y 37,5 % durante períodos de seguimiento de 1, 3 y 5 años, respectivamente⁷⁶.

El diagnóstico del insomnio es clínico y se establece mediante la historia clínica/anamnesis. El objetivo de la evaluación del insomnio es caracterizar la naturaleza y la gravedad del problema del sueño e identificar los factores contribuyentes y las comorbilidades que pueden ser relevantes para un tratamiento exitoso.



La historia clínica de sueño debe obtener una descripción detallada del problema del sueño (número de despertares, duración de los despertares, duración del problema) y tiempos de sueño (hora de acostarse, duración hasta el inicio del sueño, tiempo final del despertar, tiempos de siesta y duración de la siesta) durante un período de 24 horas. También incluye una evaluación de cualquier síntoma de sueño alterado (p. ej., somnolencia diurna, fatiga), la duración de los síntomas (es decir, agudos o crónicos) y el entorno del sueño.

A los pacientes que informan una variabilidad considerable de sueño se les debe pedir que completen un **diario de sueño** durante una o dos semanas. En él se registran los tiempos de sueño, los problemas de sueño y la calidad subjetiva del sueño, para establecer de este modo la gravedad de los síntomas, realizar un seguimiento de los mismos en el tiempo y evaluar la eficacia del tratamiento. El diario de sueño proporciona pistas sobre la causa del insomnio o los factores que contribuyen al mismo.

C.1. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL INSOMNIO

Como primer paso siempre hay que tratar los factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores del insomnio. Es poco probable que el insomnio precipitado por el dolor, nicturia, disnea o el que acompaña al Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) o al síndrome de piernas inquietas mejore sin un tratamiento dirigido al trastorno específico.

Las medidas generales de tratamiento para el insomnio incluyen el tratamiento de condiciones médicas y psiquiátricas comórbidas, la modificación de medicamentos y sustancias que interfieren con el sueño y optimizar el entorno del sueño.

El insomnio puede preceder o seguir el inicio de los trastornos psiquiátricos y dada esta relación bidireccional, los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento concomitante de ambas condiciones^{77,78}. El insomnio se reconoce como un trastorno por sí solo y puede necesitar tratamiento directo incluso cuando existe otro trastorno psiquiátrico concomitante^{68,69}.

C.1.1. Abordaje del insomnio agudo

Los pacientes con insomnio agudo generalmente pueden identificar el precipitante inmediato del insomnio. El enfoque clínico para el insomnio agudo es doble:

- Discutir el papel que juega el estresante en la perturbación del sueño. Esto puede proporcionar cierto control o al menos aceptación del insomnio.
- Cuando el insomnio es severo o está asociado con angustia sustancial, utilizar a corto plazo un medicamento sedante. En la mayoría de estos casos, uso nocturno o intermitente de un agonista del receptor de benzodiazepinas de acción corta o intermedia durante dos a cuatro semanas para abordar la interferencia inmediata con la función diurna y controlar la ansiedad creciente sobre el sueño. Estos medicamentos son generalmente efectivos y bien tolerados con el uso a corto plazo, sin un riesgo excesivo de sedación al día siguiente.

El objetivo de la terapia farmacológica en este contexto es minimizar el estrés psicológico y físico adicional que produce el insomnio y, de este modo, reducir el desarrollo de respuestas cognitivas y conductuales disfuncionales al insomnio que podrían aumentar el riesgo de evolución a un insomnio crónico. Se recomienda realizar un seguimiento en dos o cuatro semanas y si el insomnio es persistente, se recomienda la evaluación y el tratamiento con terapia cognitiva conductual para el insomnio.

C.1.2 Abordaje del insomnio crónico

La terapia cognitiva conductual (TCC) y la farmacoterapia son las principales opciones de tratamiento para el insomnio crónico que persiste a pesar de la identificación y el manejo adecuados de los factores precipitantes y perpetuadores.

C.1.2.1 *Tratamiento no farmacológico*

La terapia cognitivo-conductual (TCC) está incluida dentro de las terapias comportamentales o conductuales. Las terapias del comportamiento incluyen educación sobre la higiene del sueño, control de estímulos, relajación, terapia de restricción del sueño, terapia cognitiva y la indicada terapia cognitivo-conductual.

Muchos pacientes con insomnio tienen malos hábitos de sueño, expectativas poco realistas de sueño o atribuciones inapropiadas sobre la asociación de los síntomas diurnos y el sueño nocturno. Cuando estos procesos contraproducentes son sustanciales, deben abordarse mediante Educación sobre Higiene del Sueño (ver **tabla 10**), ya sea como medida única o asociada a otras estrategias terapéuticas.

Las terapias cognitivo-conductuales para el insomnio (TCC-I) son la terapia de primera línea para el tratamiento del insomnio crónico en la mayoría de los pacientes por cuanto carece de efectos secundarios y proporciona al paciente habilidades para toda la vida si el insomnio reaparece.

La relación beneficio/riesgo es favorable para la TCC-I, pero no todos los pacientes con un trastorno de insomnio pueden beneficiarse y obtendrán beneficios de este tratamiento solo. Esta falla puede deberse a la incapacidad de acceder a dicho tratamiento (debido a disponibilidad, restricciones de costos, etc.), incapacidad o falta de voluntad para participar en la terapia o falta de respuesta al tratamiento. Por lo tanto, la farmacoterapia, sola o en combinación con la TCC-I, debe continuar considerándose parte del arsenal terapéutico, como lo es actualmente para quizás el 25 % de la población⁷⁹.

La TCC-I sola y en combinación con medicamentos demuestra resultados relativamente equivalentes y, en combinación, son superiores a la medicación sola.

Si se necesita una respuesta rápida por razones clínicas (p. ej., deterioro de la función diurna o ansiedad excesiva con respecto al insomnio), se puede utilizar inicialmente un enfoque combinado (dada la respuesta más rápida

Tabla 10 • Higiene del sueño: reglas básicas para dormir bien por la noche (elaboración propia)

- Dormir tanto tiempo como sea necesario para sentirse descansado (generalmente de siete a ocho horas para los adultos) y luego levantarse de la cama
- Mantener un horario de sueño regular, particularmente un horario regular para despertarse por la mañana
- Tratar de no forzar el sueño
- Evitar las bebidas con cafeína después de la comida del mediodía
- Evitar el alcohol cerca de la hora de acostarse (p. ej., al final de la tarde y la noche)
- Evitar fumar u otra ingesta de nicotina, especialmente durante la noche
- Ajustar el ambiente del dormitorio según sea necesario para disminuir los estímulos (por ejemplo, reducir la luz ambiental, apagar la televisión o la radio)
- Evitar el uso prolongado de pantallas emisoras de luz (computadoras portátiles, tabletas, teléfonos inteligentes, libros electrónicos) antes de acostarse
- Resolver inquietudes o preocupaciones antes de acostarse
- Hacer ejercicio regularmente durante al menos 20 minutos al día, pero preferiblemente más de cuatro a cinco horas antes de acostarse
- Evitar las siestas durante el día, especialmente si duran más de 20 a 30 minutos o si ocurren al final del día.

con el tratamiento farmacológico), con un plan para reducir la medicación con el tiempo (por ejemplo, seis a ocho semanas).

La TCC-I se recomienda particularmente para su uso en pacientes en los que los medicamentos están contraindicados o es más probable que produzcan efectos secundarios, como en adultos mayores, mujeres embarazadas o pacientes con enfermedad renal, hepática o pulmonar.

C.1.2.2 *Tratamiento farmacológico*

El tratamiento farmacológico del insomnio se basa fundamentalmente en los **hipnóticos**. Los hipnóticos son especialmente eficaces en los insomnios de corta duración con afectación del funcionamiento diurno y de la calidad de vida. Ayudan a dormir, ya sea facilitando el inicio del sueño o manteniéndolo. Se debe pedir al hipnótico que produzca un sueño

óptimo en duración y calidad, es decir, que resulte reparador para el sujeto y que no interfiera en sus actividades diurnas.

Los objetivos para el tratamiento del insomnio son:

1. Solucionar el insomnio de conciliación (aumento de la latencia del sueño).
2. Solucionar el insomnio de mantenimiento, ya sea por la presencia de despertares nocturnos o despertar precoz (disminución del tiempo total de sueño).
3. Mantener la arquitectura del sueño.
4. Aumentar la calidad de vida.

El tratamiento farmacológico del insomnio sigue siendo, con mucho, el enfoque terapéutico más común, después del tratamiento de las comorbilidades⁷⁹.

La selección del tratamiento farmacológico se realizará considerando los objetivos específicos del tratamiento, las comorbilidades, las respuestas al tratamiento previo, la disponibilidad, la seguridad, la preferencia del paciente y las consideraciones de costos.

Los fármacos aprobados por el *American College of Physicians* y la *American Academy of Sleep* para tratar el insomnio incluyen benzodiazepinas, hipnóticos no benzodiazepínicos (denominados fármacos Z),

agonistas de melatonina, doxepina y suvorexant^{80,81} (**Figura 8**).

Aunque todos estos agentes han demostrado ser más efectivos que el placebo para mejorar los resultados del sueño a corto plazo, la magnitud de su efecto es variable y la confianza en la estimación global de la relación riesgo-beneficio es baja⁸¹. Los beneficios potenciales de la terapia farmacológica sobre la calidad del sueño y la función diurna se han de sopesar con el riesgo de efectos secundarios, así como con la adicción física y psicológica que se puede producir con su uso a largo plazo.

Recientemente la Comisión Europea ha autorizado la comercialización de Daridorexant para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio crónico. Daridorexant incide directamente sobre la orexina, un neurotransmisor que mantiene la vigilia, por lo que al inhibirla el sueño se produce de forma fisiológica.

Los ensayos aleatorios que comparan directamente el efecto de diferentes medicamentos en el insomnio son raros.

Diferentes metaanálisis sugieren tamaños del efecto pequeños-moderados para la mayoría de las principales variables de resultado del sueño con las benzodiazepinas y los agonistas de los receptores de benzodiazepinas (BzRA/fármacos Z), con un impacto similar en la latencia de inicio del sueño (es decir, disminuyen la latencia objetiva del sueño en aproximadamente 10 minutos y la latencia

Figura 8 • Fármacos aprobados por la *American College of Physicians* y la *American Academy of Sleep*^{80,81}

Por grupo farmacológico	
Hipnóticos	Benzodiazepinas Antagonistas receptor GABA
Fármacos melatoninérgicos	Melatonina Agomelatina Ramelteón
Inhibidores de la Orexina	Suvorexant
Antipsicóticos	Quetiapina, olanzapina, APS clásicos sedativos
Antidepresivos	Trazodona, mirtazapina, Doxepina, agomelatina

Por mecanismos de acción	
GABAérgicos	Benzodiazepinas
	Zolpidem
	Zopiclona
Inhibidores de la orexina	Eszopiclona
	Suvorexant
Antagonistas H2	Quetiapina
	Olanzapina
	Clotiapina
	Trazodona
	Mirtazapina

subjetiva del inicio del sueño en 15 a 20 minutos)⁸². Sin embargo, es más probable que las benzodiazepinas prolonguen el tiempo total de sueño, quizás porque tienden a tener vidas medias más largas^{82,83}.

Algunos de estos metaanálisis informan aumentos significativos en los eventos adversos emergentes del tratamiento y plantean preocupaciones con respecto a su relación riesgo:beneficio relativo⁸⁰.

La selección del sedante-hipnótico debe ser individualizada y sobre la base del tipo de insomnio (es decir, el inicio del sueño o el mantenimiento del sueño) y la duración del efecto:

- Para los pacientes con insomnio de conciliación, un medicamento de acción corta es una opción razonable para un ensayo inicial de terapia farmacológica. Esto puede mejorar el insomnio con menos somnolencia residual a la mañana siguiente.
- Para los pacientes con insomnio de mantenimiento del sueño, es preferible un medicamento de acción prolongada para un ensayo inicial de terapia farmacológica. Sin embargo, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sedación, de resaca, y se debe advertir a los pacientes sobre esta posibilidad.
- Para los pacientes con despertar en la mitad de la noche, se deberían utilizar fármacos de acción rápida (en Estados Unidos: zaleplon como una forma de tableta sublingual específica de zolpidem se ha desarrollado para su uso durante la noche, con la restricción de que quedarán al menos cuatro horas de tiempo en cama después de la administración) pero teniendo en cuenta que se aconseja no realizar actividades que requieran lucidez mental (ej. conducir) hasta transcurridas al menos 8 horas.

Las sugerencias de la *American Academy of Sleep*⁷⁹ son:


- como tratamiento para el insomnio de mantenimiento del sueño en adultos: Suvorexant, doxepina (Grado de recomendación DÉBIL).

- como tratamiento para el insomnio de inicio y mantenimiento en adultos: eszopiclona, zolpidem, temazepam, trazodona. (Grado de recomendación DÉBIL).
- como tratamiento para el insomnio del inicio del sueño en adultos: zaleplón, triazolam, ramelteon. (Grado de recomendación DÉBIL).
- No se recomienda el uso de: tiagabina, difenhidramina, melatonina, triptófano o valeriana como tratamiento para el insomnio de inicio y mantenimiento en adultos. (Grado de recomendación DÉBIL).

Una recomendación débil no debe interpretarse como una indicación de ineficacia. Lo que indica es que, en general, los estudios sobre estos fármacos no tienen una evidencia de alta calidad; hay una considerable variabilidad en el diseño y la metodología entre las investigaciones por lo que los resultados no son de calidad.

Todas las benzodiazepinas son agonistas no selectivos del complejo receptor GABA-A y por ello todas tienen las mismas acciones farmacológicas: ansiolíticas, miorrelajantes y anticonvulsivantes. Disminuyen la latencia del sueño y aumentan el tiempo real de sueño, pero alteran la arquitectura del sueño (prolongan la fase 2 del sueño y pueden reducir ligeramente la cantidad relativa de sueño de movimientos oculares rápidos/REM)⁸⁴. Destacan por producir efectos residuales: sedación diurna, deterioro cognoscitivo y psicomotor e insomnio de rebote y síndrome de retirada.

Los hipnóticos GABAérgicos no benzodiazepínicos son el zolpidem, la zoplicona y la eszopiclona. Farmacológicamente son agonistas selectivos del receptor Ω -1 del complejo GABA-A y son hipnóticos, pero no miorrelajantes, ansiolíticos ni anticonvulsivantes. Mejoran los parámetros del sueño sin alterar la arquitectura del sueño. Tienen menos efectos residuales (sedación diurna, deterioro cognoscitivo y psicomotor), probablemente por su vida media más corta. No obstante, muchas veces su eficacia es insuficiente en pacientes psiquiátricos graves y en drogodepen-



dencias, por lo que se aumentan las dosis y se incrementa notablemente el riesgo de tolerancia y dependencia.

Las características de las distintas benzodiazepinas y drogas Z se puede ver en la **tabla 9**. Siempre se deben prescribir las dosis más bajas durante el tiempo más corto, teniendo en cuenta que la administración intermitente evita tolerancia y dependencia.

Hay un creciente reconocimiento de que la variabilidad en el metabolismo de las no benzodiazepinas puede afectar los niveles de los medicamentos a la mañana siguiente y los efectos secundarios, especialmente entre los adultos mayores y las mujeres.

Es importante destacar que, a pesar de las advertencias, el 64 por ciento de los adultos mayores y el 68 por ciento de las mujeres informan que toman una dosis más alta que la recomendada de zolpidem⁸⁵. Además, el 41 por ciento de los pacientes que toman zolpidem informaron el uso sostenido concurrente de uno o más depresores del sistema nervioso central (p. ej., opioides, benzodiazepinas)⁸⁵.

Los adultos mayores tienen un riesgo particularmente alto de efectos adversos de los fármacos hipnóticos, como sedación excesiva, deterioro cognitivo, delirio, deambular por la noche, agitación, confusión postoperatoria, problemas de equilibrio y rendimiento deficiente de las actividades diarias⁸⁶⁻⁸⁹. Se ha observado un aumento de dos a cinco veces en eventos cognitivos o psicomotores adversos⁹⁰. Se ha observado un mayor riesgo de caídas con graves consecuencias, que incluyen lesión cerebral traumática y fractura de cadera, en asociación con benzodiazepinas y no benzodiazepinas como zolpidem^{87,89}.

Un aspecto que está adquiriendo relevancia sobre los hipnóticos es su posible influencia sobre la neuroplasticidad. El insomnio es un trastorno del sueño relacionado con el estrés que puede favorecer un estado de sobrecarga alostática que altera la neuroplasticidad cerebral, las vías inmunes al estrés y endocrinas, y puede contribuir

a trastornos mentales y físicos. Se supone que la neuroplasticidad desadaptativa y la sobrecarga alostática están relacionadas con alteraciones GABAérgicas, por lo que los compuestos dirigidos a GABA pueden desempeñar un papel clave⁷⁴.

Entre los compuestos de acción corta-media, el triazolam ha sido el más estudiado y puede regular el sistema de estrés a nivel central y periférico; entre las drogas Z, la eszopiclona puede regular el sistema de estrés. Así pues, algunos compuestos pueden producir un sueño más "fisiológico", como el brotizolam, el triazolam y la eszopiclona, y probablemente no perjudiquen los procesos del sueño y la plasticidad neural relacionada. En particular, el triazolam, la eszopiclona y el zaleplón estudiados in vivo en modelos animales no alteraron la neuroplasticidad⁷⁴.

Los datos que respaldan el uso de antidepresivos sedantes en el tratamiento del insomnio son escasos⁷⁴.

En cuanto a los **tratamientos sin receta para el insomnio** hay escasa o poca evidencia que respalde el uso de estos agentes para el insomnio⁷⁴.

Existe evidencia de grado moderado a alto para respaldar la eficacia tanto de las terapias cognitivo-conductuales como de los agonistas de las benzodiazepinas en el manejo a corto plazo del insomnio, pero hay una relativa escasez de datos sobre el uso a largo plazo de tales tratamientos, a pesar de la cronicidad de la condición.

Puntos clave:

- El insomnio se define como la dificultad para iniciar o mantener el sueño que se asocia con consecuencias durante el día y no es atribuible a las circunstancias ambientales o la oportunidad inadecuada para dormir.
- La base del tratamiento del insomnio es la terapia cognitivo conductual (TCC-I) junto con la educación de Higiene del sueño y control de estímulos.

- El tratamiento farmacológico es una opción de tratamiento en casos de insomnio transitorio, casos agudos que interfieran notablemente el funcionamiento del paciente y cuando no esté disponible la TCC-I o no resulte efectiva.
- En un paciente con insomnio crónico, con y sin comorbilidad, el tratamiento del insomnio crónico debe iniciarse mediante higiene del sueño y terapia cognitivo-conductual, individual o grupal, presencial o no (on-line, programas Internet).
- El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en los hipnóticos: benzodiazepinas, agonistas del receptor GABA no benzodiazepínicos e inhibidores de la orexina, fundamentalmente.
- El tratamiento debe prescribirse siempre a la dosis más baja posible y durante el tiempo más corto posible, teniendo en cuenta que la administración intermitente evita tolerancia y dependencia.
- Aún cuando el insomnio sea una condición comórbida con la depresión o los trastornos de ansiedad, se deben tratar ambas condiciones, beneficiándose ambas del tratamiento.

FICHA RESUMEN

El trastorno depresivo, los trastornos de ansiedad y el insomnio son tres trastornos de la salud mental con una alta prevalencia en la población general. Esta prevalencia ha aumentado a raíz de la pandemia por SARS-CoV-2 y de la crisis económica actual.

El diagnóstico y tratamiento precoz de las tres condiciones mejora el pronóstico y la evolución de estas.

El tratamiento siempre ha de ser individualizado, considerando la gravedad, la repercusión en la funcionalidad y las comorbilidades que presente el paciente.

El tratamiento del trastorno depresivo es:

- En la depresión leve y leve-moderada está indicada la psicoterapia. En caso de no poderse aplicar o ante su falta de eficacia se considerará el tratamiento farmacológico con antidepresivos.
- En la depresión moderada y grave están indicados los antidepresivos.
- La combinación de psicoterapia y farmacoterapia alcanza un beneficio superior a la aplicación de cada una de ellas por separado.

El objetivo del tratamiento del trastorno depresivo es lograr la remisión del episodio y recuperar el estado funcional previo a la aparición de éste. El tratamiento será prolongado dado que el trastorno depresivo es un proceso crónico en el que son frecuentes las recaídas y las recurrencias.

El tratamiento de primera línea en los trastornos de ansiedad es la psicoterapia, fundamentalmente, la terapia cognitivo-conductual. En caso de tener que recurrir al tratamiento farmacológico, los fármacos de primera línea son los antidepresivos.

Las benzodiazepinas están indicadas en crisis agudas y como tratamiento complementario del tratamiento antidepresivo. Se utilizarán a la dosis más baja eficaz y durante el menor tiempo posible.

La Higiene del Sueño y la terapia cognitivo-conductual para el insomnio son los pilares fundamentales del tratamiento del insomnio. Los hipnóticos se utilizarán en caso de insomnio agudo, de corta evolución, y para reducir las repercusiones sobre la funcionalidad de la vida diaria, siempre a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.

Siempre hay que tratar previamente los factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores del insomnio.

BIBLIOGRAFIA

1. Coryell W. Trastornos del estado de ánimo. En: Porter RS. Manual Merck. 20ª Ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2020. P. 1757-1761. Disponible en: [https://www.msd-manuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%](https://www.msd-manuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%9A) (Consultado 20 Dic 2022).
2. Encuesta Europea de Salud en España (ESEE). Año 2020. (Consultado 20 Dic 2022)- Disponible en: INE. Instituto Nacional de Estadística
3. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl 1):S1.
4. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:655-79.
5. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278-1285.
6. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111.
7. Ohayon MM. Observation of the natural evolution of insomnia in the american general population cohort. *Sleep Med Clin*. 2009;4(1):87-92.
8. Morin, C.M.; Jarrin, D.C. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2022, 17, 173-191.
9. Arbesú Prieto JA, Lopez Chamón S, Gasull Molinera V, Alcalá Partera JA. Depresión Mayor. Recomendaciones Semergen. Actualización 2016. 1ª Ed. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2016.
10. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, Sareen J, Song WY, Kennedy SH, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):510-23. doi: 10.1177/0706743716659416. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486151; PMCID: PMC4994789 Organización Mundial de la Salud. (Consultado 20 Dic 2022)- Disponible en: Depresión (who.int)
11. DiBonaventura M, Richard L, Kumar M, Forsythe A, Flores NM, Moline M. The Association between Insomnia and Insomnia Treatment Side Effects on Health Status, Work Productivity, and Healthcare Resource Use. *PLoS One*. 2015;10(10):e0137117.
12. Spira AP, Kaufmann CN, Kasper JD, et al. Association between insomnia symptoms and functional status in U.S. older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;69 Suppl 1:S35-S41.
13. Leigh JP. Employee and job attributes as predictors of absenteeism in a national sample of workers: the importance of health and dangerous working conditions. *Soc Sci Med*. 1991;33(2):127-137.
14. Hagg SA, Toren K, Lindberg E. Role of sleep disturbances in occupational accidents among women. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(4):368-376.
15. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjorngaard JH. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries--the HUNT Study. *Sleep*. 2014;37(11):1777-1786
16. CIE-11. Organización Mundial de la Salud. (Consultado 20 Dic 2022)- Disponible en: CIE-11 (who.int)
17. Asociación Americana de Psiquiatría. Trastornos depresivos. En: Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 TM. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría; 2013. P. 103-128
18. Pereira-Sanchez V, Molero P. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la depresión. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12(86):5070-4.
19. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression: A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry*. 1 de julio de 2004;61(7):714-9.
20. NICE guidelines 2022. Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. 2022 [citado 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018;391(10128):1357-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477251>
22. Stahl SM: Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3ªed. Cambridge University Press 2008.
23. Chin T, Huyghebaert T, Svrcek C, Oluboka O. Individualized antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Novel evidence-informed decision support tool. *Can Fam Physician*. 2022 Nov;68(11):807-814. doi: 10.46747/cfp.6811807.
24. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jun;232(12):2061-70. doi: 10.1007/s00213-014-3839-0.
25. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546.

26. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012 Jul;27(4):215-23. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
27. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, Zhong W, Nomikos GG. A meta-análisis of the efficacy of vortiosetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:140-150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
28. Aguilera Vizcaíno R, Arahetes Benito MF, Elizaga Corrales J, Guerrero Díaz MT, Lafuente Lázaro SY, Moreno Sánchez E, et al. Guía de utilización de antidepresivos. Área de Salud de Segovia. Segovia: Gerencias de Atención Primaria y Especializada de Segovia. Gerencia Regional de Salud. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla León; 2015
29. Aguirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S (consejo redacción). Tratamiento de la depresión en atención primaria: cuando y con qué. (Pdf en Internet). *Infac*. 2017;25(1) (citado 22 de enero de 2023). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-25-n-1_antidepresivos.pdf
30. Asiel Rodríguez A, Fernández Liria A, González Aguado F. Trastornos depresivos. *Medicine* 2004; 9(23): 1451-1460
31. Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la salud mental. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la salud mental. ANTIDEPRESIVOS: selección y deprescripción. Sevilla: Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud; 2022
32. Clabozo Freile B, Aparicio Fernández MA, Blanco Garrote JA, Cortijo González C, Cancho González C, González Gago S et al (consejo redacción). Trastornos del espectro depresivo: menos medicamentos y mas cuidados. (Pdf en Internet). *Sacylite. Boletín de Información Terapéutica*. 2014;1 (citado 22 de enero de 2023). Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/images?idMedia=1075171>
33. Goni, O. Guía de uso seguro, deprescripción y cambio de antidepresivos. (Pdf en Internet). *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2022;29(4):1-22 (citado 25 de enero de 2023). Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B6C5E65F-C8C6-497A-9F74-1A25FC5C2C2C/477512/Bit_v29n4.pdf
34. Ortiz Lobo Alberto, Sobrado de Vicente-Tutor AM. Uso adecuado de Antidepresivos. *AMF* 2017;13(1):29-33.
35. Alcalá Partera JA. Curso y pronóstico de la depresión. *Semergen* 2006;32(Supl 2):S28
36. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Jul;27(4):241-7. PMID: 12174733; PMCID: PMC161658.
37. Fava M et al. Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2014;31(3):250-7.
38. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Sep;21(3):166-176. doi: 10.1080/13651501.2017.1306082.
39. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.
40. Soler PA, Gascón J. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-IV). 4ª ed Comunicación y Ediciones Sanitarias S.L;2012.
41. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:875-888. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine - PubMed (nih.gov)
42. APA. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd Edition. 2010. https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
43. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, Thase ME, Winokur A, Van Nueten L, Manji H, Drevets WC. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
44. Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Lee Y, Subramanipillai M, Kratiuk K, Majeed A, Nasri F, Gill H, Mansur RB, Rosenblat JD. The effect of repeated doses of intravenous ketamine on measures of workplace attendance and productivity in adults with major depressive and bipolar disorder: Results from the canadian rapid treatment center of excellence. *Psychiatry Res*. 2021 Jun;300:113860. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113860.
45. Spravato ((esketamine). European Medicines Agency (EMA). Last updated 06/07/2021
46. Faden J, Citrome L. Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Nov 9;10:2045125320968658. doi: 10.1177/2045125320968658.
47. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul;3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.
48. Raval NR, Johansen A, Donovan LL, Ros NF, Ozenne B, Hansen HD, Knudsen GM. A Single Dose of Psilocybin Increases Synaptic Density and Decreases 5-HT_{2A} Receptor Density in the Pig Brain. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 15;22(2):835. doi: 10.3390/

- ijms22020835. PMID: 33467676; PMCID: PMC7830000. Raval NR et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:835.
49. Montserrat C, Hurtado G, Alcoverro O, Rojo E. Factores predictivos de respuesta a la terapia electroconvulsiva en la depresión. *Psiquiatría biológica.* Vol 21 2014: 72-79 . <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2014.05.004>
 50. DSM-5. APA 2015. <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
 51. Wittchen HU, Jacobi F. DESG Symposium: Was sind die häufigsten psychischen Störungen in Deutschland? Robert Koch Institut, Germany. 2012.
 52. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2005;19:567-96.
 53. Borkovec TD, Newman MG, Castonguay LG. Cognitive behavioral therapy for generalized anxiety disorder with integrations from interpersonal and experiential therapies. *CNS Spectrums.* 2003;8:382-9.
 54. Overholser JC, Nasser EH. Cognitive-Behavioral Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Contemp Psychother.* 2000;30:149-61.
 55. Bandelow B, Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9:248-312.
 56. Hunot V, Churchill R, Silva de Lima M, Teixeira V. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001848.
 57. Stein MB, Sareen J. Clinical Practice. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015;373:2059-68.
 58. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77-84.
 59. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(2):67-104.
 60. MOH. Prescribing of benzodiazepines. CPG 2/2008. 2008. <http://www.moh.gov.sg>.
 61. Díaz del Peral D, Aragón J, Aranda JM, Bellón JA, Bordalo A, Cantero L, et al. Ansiedad, depresión, somatizaciones. PAI. 2ª ed. 2011. <http://www.juntadeandalucia.es>.
 62. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. GPC SNS: UETS n.º 2006/10. 2008. <http://www.guiasalud.es>.
 63. NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. CG113. 2011. <http://www.nice.org.uk>.
 64. Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 11:46-50.
 65. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2013;82:355-62.
 66. Calonge García ME, Prieto Marcos M, De Alba Romero C. Dependencia de la benzodiacepinas. Hacia un uso razonable. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria; Volumen 7, Número 8, octubre 2000: 512-517. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Plan Nacional de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2006/10. Revisión 2023. <http://www.vademecum.es>
 67. Rickels K, Lucki I, Schweizer E, García-España F, Case WG. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(2):107-13.
 68. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 69. American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force, 5th ed.; American Psychiatric Publishing, Inc.: Arlington, VA, USA, 2013; pp. 1-991.
 70. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):10-19.
 71. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39(6):411-418.
 72. Roth, T.; Jaeger, S.; Jin, R.; Kalsekar, A.; Stang, P.E.; Kessler, R.C. Sleep problems, comorbid mental disorders, and role functioning in the national comorbidity survey replication. *Biol. Psychiatry* 2006, 60, 1364-1371.
 73. Hertenstein, E.; Feige, B.; Gmeiner, T.; Kienzler, C.; Spiegelhalder, K.; Johann, A.; Jansson-Fröjmark, M.; Palagini, L.; Rücker, G.; Riemann, D.; et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2019, 43, 96-105.
 74. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension.* 2012;60(4):929-935.
 75. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep.* 2016;39(5):1037-1045.
 76. Morin, C.M.; Edinger, J.D.; Beaulieu-Bonneau, S.; Ivers, H.; Krystal, A.D.; Guay, B.; Bélanger, L.; Cartwright, A.; Simmons, B.; Lamy, M.; et al. Effectiveness of Sequential Psychological

- and Medication Therapies for Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77, 1107-1115.
77. Ohayon, M.M.; Roth, T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37, 9-15.
78. Ohayon, M.M.; Riemann, D.; Morin, C.; Reynolds, C.F., 3rd. Hierarchy of insomnia criteria based on daytime consequences. *Sleep Med.* 2012; 13, 52-57.
79. Sateia MJ et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 13, No. 2, 2017. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
80. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165:103.
81. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:307.
82. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007; 22:1335.
83. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225.
84. Drugs for insomnia. *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7:23.
85. Moore TJ, Mattison DR. Assessment of Patterns of Potentially Unsafe Use of Zolpidem. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1275.
86. Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, et al. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:224.
87. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003; 17:825.
88. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg* 2004; 99:1674.
89. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. *Sleep* 2016; 39:1009.
90. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331:1169.

PÁGINAS WEB

1. Red Global de Práctica Clínica – GPC Network. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://www.globalclinicalpractice.net/es/>
2. Lundbeck Academy. www.lundbeckacademy.com
3. American Academy of Sleep Medicine (AASM). <https://aasm.org/clinical-resources/practice-standards/practice-guidelines/>
4. APA Professional Practice Guidelines. <https://www.apa.org/practice/guidelines/>
5. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11822/>
6. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. <https://www.canmat.org/>
7. GuíaSalud: Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/guias-salud-guias-practica-clinica-sistema-nacional-salud/>

