

Actualización del manejo de ansiedad, insomnio y depresión



Javier González (Departamento Médico, Italfarmaco)
j.gonzalez@italfarmacogroup.com
Mayo 2023

Información científica sin valor promocional – Uso exclusivo profesional sanitario

Sumario

Manejo de la ansiedad

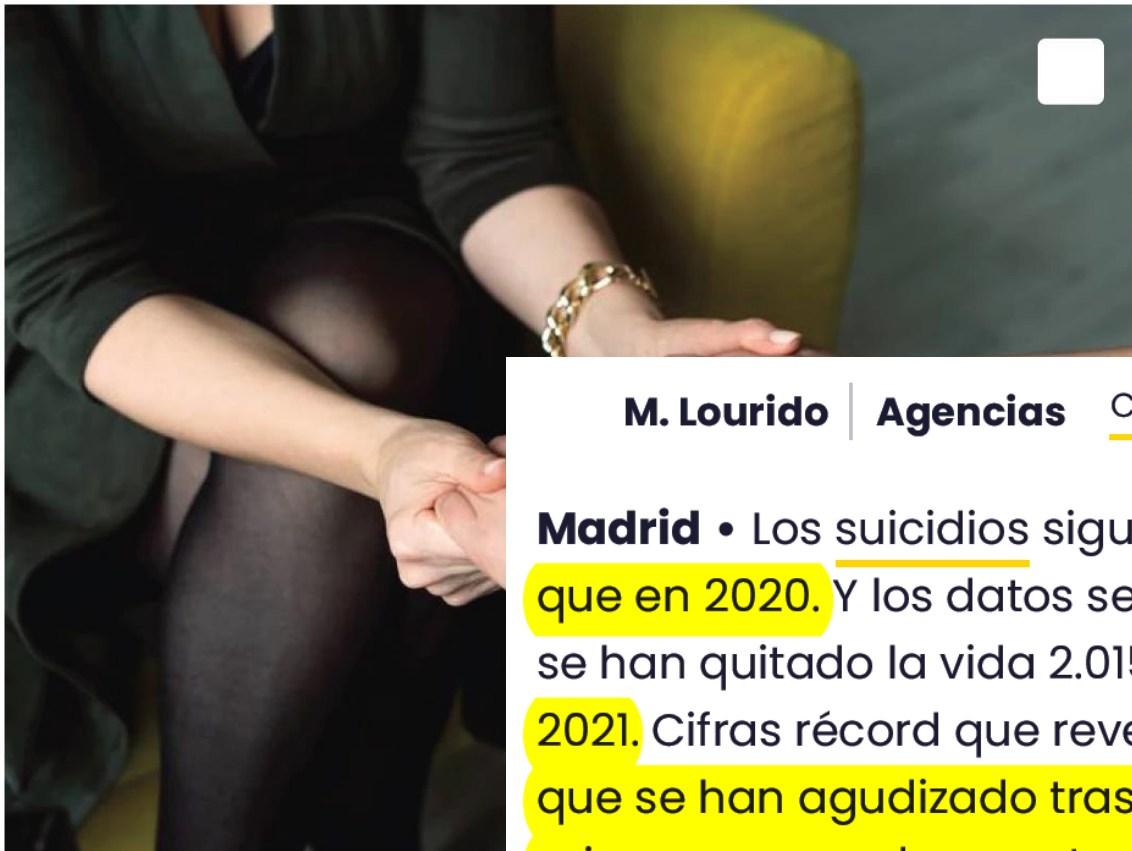
Manejo del insomnio

Manejo de la depresión

Conclusiones

Récord de suicidios en España: 4.003 personas se quitaron la vida en 2021, según el INE

Es la primera causa externa de muerte en nuestro país



Los suicidios siguen aumentando en España: 4.003

M. Lourido

Agencias

Cadena SER

19/12/2022 - 12:46 h CET

Madrid • Los suicidios siguen aumentando en España: 4.003 en 2021. Es un 1,6% más que en 2020. Y los datos se han disparado este mismo año. De enero a junio de 2022 se han quitado la vida 2.015 personas. Es un 5% más que en el mismo semestre de 2021. Cifras récord que revelan el grave problema con los trastornos de salud mental que se han agudizado tras la pandemia. La defunción por suicidio lleva siendo primera causa de muerte no natural en España desde 2008, trece años. Es segunda en jóvenes de entre 15 y 29 años. Y sigue superando a los accidentes de tráfico, caídas accidentales y ahogamientos.

Ansiedad: el “miedo patológico”



Ansiedad y trastornos de ansiedad: epidemiología

Ansiedad

Epidemiología de trastornos de ansiedad

72

- Hasta un 50% de los pacientes atendidos en Atención Primaria presentan algún tipo de síntomas de ansiedad
- Entre un 5-10% de la población sufre o ha sufrido trastornos de ansiedad
- Entre un 5-20% de los pacientes ingresados en un hospital presentan síntomas de ansiedad

Ansiedad “normal” vs trastornos de ansiedad

73

Ansiedad normal y patológica (I)

- Ansiedad normal → Función adaptativa ante amenaza o desafío externos
- Ansiedad patológica → { Amenaza no objetivable
Intensidad y/o duración inadecuada

Ansiedad

74

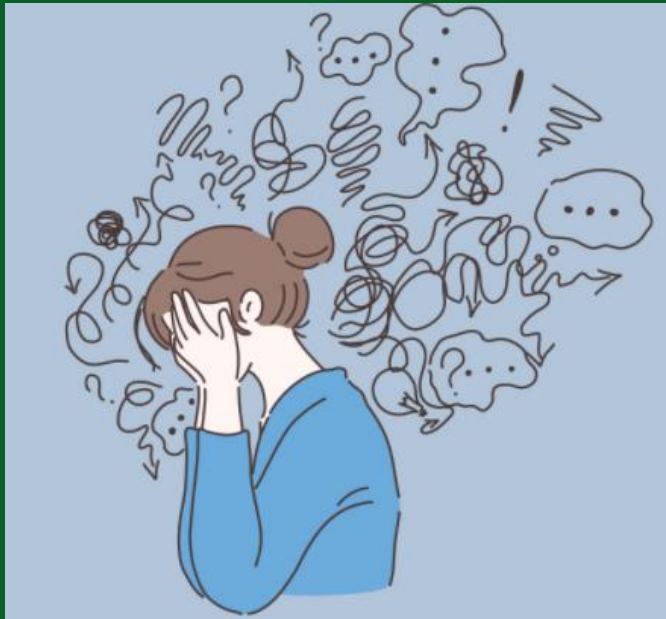
Ansiedad normal y patológica (II)

	Ansiedad normal	Ansiedad patológica
Desencadenante	Externo	Interno
Función	Adaptativa	No adaptativa
Duración	Adecuada	Inadecuada
Componente psíquico	+	+ + +
Componente físico	+	+ + +
Rendimiento	Mejora	Empeora
Intensidad	Leve	Profunda y persistente



Trastornos de ansiedad (TA): tipos más prevalentes

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA: presencia de un estado de preocupación y nerviosismo excesivos en relación con diversas actividades o acontecimientos. Los pacientes afectados sufren ansiedad la mayoría de los días durante un periodo de varios meses



TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL: temor generalizado o específico, intenso, irracional y persistente de ser evaluado negativamente o escrutinado por otros. Se manifiesta cuando el paciente se expone a situación social temida, reconocimiento de que el temor es irracional, evasión de la situación de la situación social e interferencia de la ansiedad.

Diagnóstico de los TA

CRITERIOS CLÍNICOS

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición (DSM-5).

ENTREVISTA SEMIESTRUCTURADA

Para llegar a una comprensión global del paciente y poder establecer un diagnóstico de los trastornos de ansiedad, el instrumento por excelencia es la entrevista clínica.

USO DE ESCALAS

Cribado formal/investigación clínica.

1. Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG)
2. **Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)**
3. Escala de Hamilton para la Ansiedad (HARS: *Hamilton Anxiety Rating Scale*)
4. *Clinical Anxiety Scale (CAS)* y *Physician Questionnaire (PQ)*

Manejo de los TA: tratamiento

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.



Generalized anxiety disorder in adults: Management

Authors: Michelle Craske, PhD, Alexander Bystritsky, MD, PhD

Section Editor: Murray B Stein, MD, MPH

Deputy Editor: Michael Friedman, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Nov 12, 2021.

Choosing between medication and CBT — The main options for the management of anxiety are medications with anxiolytic effects and cognitive-behavioral therapy (CBT). For individuals with GAD who warrant treatment, the choice of treatment is individualized and one of shared decision making. Some individuals have a strong preference for one treatment over another. Specifically, some patients may be concerned about the side effects of

COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY

We suggest cognitive-behavioral therapy (CBT), either as monotherapy or in combination with pharmacotherapy as the psychosocial treatment of generalized anxiety disorder (GAD).

Manejo de los TA: tratamiento

INITIAL PHARMACOTHERAPY

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Wolters Kluwer

Generalized anxiety disorder in adults: Management

Authors: Michelle Craske, PhD, Alexander Bystritsky, MD, PhD

Section Editor: Murray B Stein, MD, MPH

Deputy Editor: Michael Friedman, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Nov 12, 2021.

SRIs as preferred initial therapy — Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are the preferred initial pharmacotherapy in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD). Serotonergic reuptake inhibitors (SRIs) have been found to be effective in the treatment of anxiety disorders with less propensity to cause sedation or other side effects (eg, tricyclic antidepressants [TCAs]) (See 'Limited role of alternatives to SRIs as initial treatment' below).



VENLAFAXINA es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Manejo de los TA: tratamiento

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

 Wolters Kluwer

Generalized anxiety disorder in adults: Management

Authors: Michelle Craske, PhD, Alexander Bystritsky, MD, PhD

Section Editor: Murray B Stein, MD, MPH

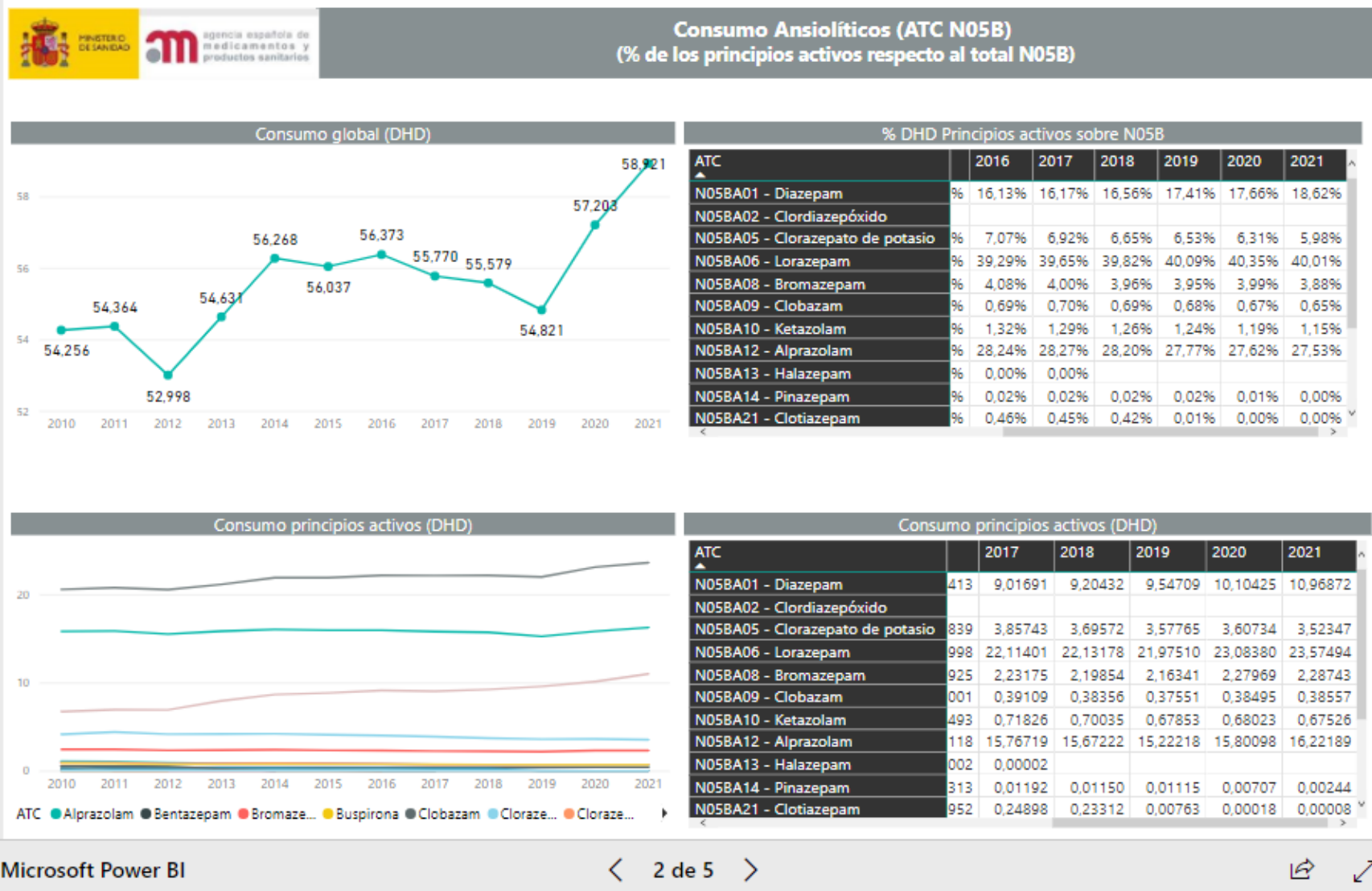
Deputy Editor: Michael Friedman, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Nov 12, 2021.

- **Limited role for benzodiazepines** – Benzodiazepines are effective for GAD and are commonly used. However, due to their potential for abuse and dependence, we reserve long-term benzodiazepines for patients who cannot use other options or have refractory GAD. (See '[Benzodiazepines](#)' above.)

Manejo de los TA: tratamiento



Manejo de los TA: venlafaxina, mecanismo de acción

International Journal of Neuropsychopharmacology (2007), 10, 51–61. Copyright © 2006 CINP
doi:10.1017/S1461145705006413

Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression

Guy Debonnel¹, Élise Saint-André¹, Chantal Hébert^{1,3}, Claude de Montigny¹,
Normand Lavoie² and Pierre Blier^{1,3}

¹ Department of Psychiatry, McGill University, Montréal, QC, Canada

² Department of Urology, McGill University, Montréal, QC, Canada

³ University of Ottawa Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada

Abstract

Venlafaxine is an antidepressant drug with demonstrated serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) reuptake blockade properties in electrophysiological and microdialysis experiments in laboratory animals. In healthy volunteers, its 5-HT reuptake-inhibiting potential has also been clearly documented, but not its NE reuptake blockade action. This double-blind study compared the effects of a low dose (75 mg) and of a forced titration of high (up to 375 mg in 1 wk) daily doses of venlafaxine. Forty-four patients with major depression according to DSM-IV criteria were assessed bi-weekly for the first 2 wk and weekly for the next 2 wk. Inhibition of 5-HT reuptake was estimated using the depletion of whole-blood 5-HT, while that of NE was assessed using the attenuation of the systolic blood-pressure elevations produced by intravenous injections of tyramine. Forty-two patients completed the study. Both the low and the high doses of venlafaxine decreased the levels of 5-HT to the same extent: the reduction was of about 55 % after 1 wk and of 75 % after 4 wk. The 75 mg/d dose of venlafaxine did not alter the tyramine pressor response, whereas, in patients receiving the higher regimens of venlafaxine, there was a significant attenuation of the pressor effect of tyramine. There was no significant difference between the two treatment arms regarding the modifications of the depression scores. **The present data showed that, at its minimal effective dose in depression (75 mg/d), venlafaxine acted as a selective 5-HT reuptake inhibitor, whereas when administered at higher doses (225 and 375 mg/d), it acted as a dual 5-HT and NE reuptake inhibitor.**

*Received 13 September 2005; Reviewed 30 October 2005; Revised 14 November 2005; Accepted 22 November 2005;
First published online 11 May 2006*

la recaptación de serotonina y noradrenalina. Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto tras la

Venlafaxina inhibe la recaptación de serotonina a dosis bajas y, adicionalmente, también la de noradrenalina a dosis altas. Además, también es capaz de inhibir débilmente la recaptación de dopamina.

Manejo de los TA: venlafaxina, uso clínico

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg, administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosis pueden realizarse en intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, sólo deberían realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debería mantenerse la dosis mínima eficaz.

Debería tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debería ser reevaluado regularmente según cada caso.

Manejo de los TA: venlafaxina, evidencia científica

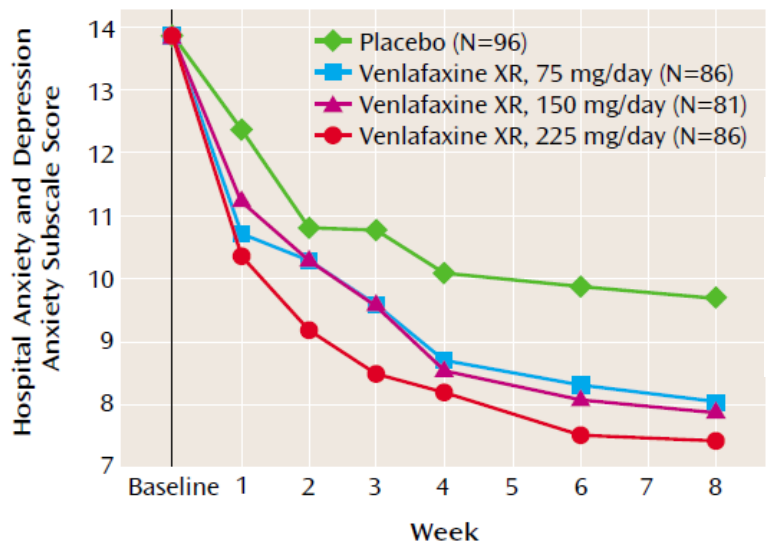
Article

Efficacy of Extended-Release Venlafaxine
in Nondepressed Outpatients
With Generalized Anxiety Disorder

(Am J Psychiatry 2000; 157:968–974)

ECA comparativo entre venlafaxina retard a dosis de 75 mg. (n=86), 150 mg. (n=81), 225 mg. (86); y placebo (n=96); durante 8 semanas.

FIGURE 3. Mean Scores on the Anxiety Subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale During Treatment for Generalized Anxiety Disorder With Placebo or Extended-Release Venlafaxine^a



^a Efficacy analyses included all patients with a baseline evaluation and at least one evaluation during treatment, with the last observation carried forward. A two-way analysis of covariance was used.

Hospital Anxiety and Depression Scale anxiety subscale			10.15	0.002
Placebo	95	−4.15		
Venlafaxine XR				
75 mg/day	85	−6.00		0.02
150 mg/day	81	−6.16		0.01
225 mg/day	85	−6.20		<0.001

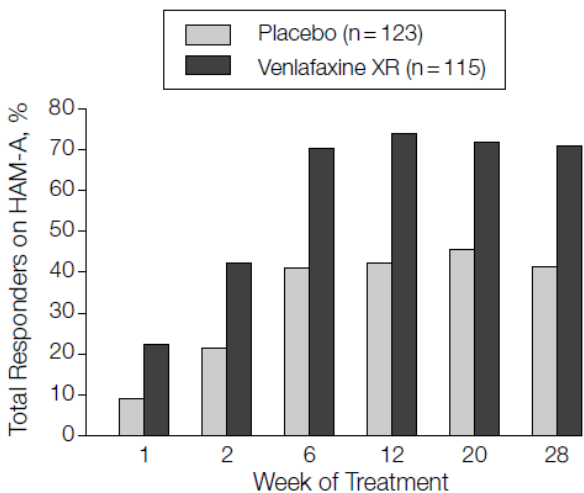
Manejo de los TA: venlafaxina, evidencia científica

Efficacy of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder

A 6-Month Randomized Controlled Trial *JAMA. 2000;283:3082-3088*

ECA comparativo entre venlafaxina retard a dosis de 75 mg., 150 mg. o 225 mg. (n=115), según severidad de la ansiedad; y placebo (n=123); durante 6 meses (28 semanas).

Figure 3. Response Rates



Response rate, measured by the percentage of patients with at least 40% reduction from baseline in the HAM-A total score (evaluable-patient population and last-observation-carried-forward analysis). $P < .01$ for venlafaxine XR vs placebo for week 1; $P < .001$ for weeks 2 through 28. See Figure 2 for abbreviation expansions.

Conclusions This study is the first placebo-controlled demonstration of the long-term efficacy of any drug class in treating outpatients with *DSM-IV*-diagnosed GAD. Venlafaxine XR is an effective, rapidly acting, safe, once-daily agent for both the short- and long-term treatment of anxiety and may provide an important alternative to currently available anxiolytics.

Insomnio: “vivir sin dormir”



Insomnio: la magnitud del problema

- Sueño y vigilia son dos estados que se integran en un conjunto funcional denominado “**ciclo vigilia-sueño**” (ciclo rítmico o circadiano que se repite cada 24 horas).
- **DORMIR ES UNA ACTIVIDAD ABSOLUTAMENTE NECESARIA PARA LA VIDA;** durante la misma se llevan a cabo **funciones fisiológicas imprescindibles para el equilibrio físico y psíquico**, se restaura la homeostasis del sistema nervioso central y de los demás tejidos, se restablece la energía celular y se consolidan las funciones cognitivas, por solo destacar algunas.
- La duración de sueño nocturno oscila enormemente según las personas (sexo, edad, idiosincrasia personal, estado de salud, etc.) entre 4 y 12 horas, siendo **lo más habitual y recomendado dormir de 7 a 8 horas diarias**.

Sleep Medicine 11 (2010) 1010–1018

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain [☆]

Maurice M. Ohayon ^{a,*}, Teresa Sagales ^b

^aStanford Sleep Epidemiology Research Center, Stanford University, School of Medicine, Stanford, CA, USA
^bDepartment of Neurophysiology, Hospital General Univ., Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 January 2010
Received in revised form 15 February 2010
Accepted 17 February 2010

Keywords:
Insomnia
Epidemiology
Descriptors
Sleep–wake schedule
Daytime consequences
DSM-IV

ABSTRACT

Objective: The goals of this study were to estimate the prevalence of insomnia symptomatology and diagnoses in the Spanish general population and to determine if certain sleep parameters were related to specific insomnia symptoms.

Methods: This is a cross-sectional telephone survey performed in the general population of Spain using a representative sample of 4065 individuals aged 15 years or older. The participation rate was 87.5%. Interviews were conducted using the Sleep-EVAL system. The questions were related to sociodemographic characteristics, sleep–wake schedule, events occurring during sleep, insomnia symptoms, daytime consequences and DSM-IV diagnoses of sleep disorders.

Results: Overall, **20.8% (95% C.I. 19.6–22.1%) of the sample reported at least one insomnia symptom occurring at least three nights/week.** The prevalence was higher in women than in men (23.9% vs. 17.6%) and increased with age. Difficulty maintaining sleep at least three nights/week was the most prevalent symptom. DSM-IV insomnia disorder diagnoses were found in 6.4% (95% C.I. 5.6–7.1%) of the sample. Delayed bedtime and wake-up time, irregular bedtime hours and hypnagogic hallucinations were the most frequent in participants who had difficulty initiating sleep. Perception of light and “too short” sleep were the most frequent in participants who had early morning awakenings. Participants who had a non-restorative sleep were more likely to extend sleep on days off than other insomnia participants. Medical consultations in the previous year were more frequent in insomnia participants compared to participants without insomnia. One-fifth of insomnia participants were using sleep-promoting medication.

Conclusions: **Insomnia is frequent in Spain, affecting up to one in five individuals.** Results show that insomnia is multidimensional and needs to be assessed as such.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

21%

Insomnio: conceptos generales

Predominante insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño.

Insomnio de conciliación

- Dificultad para iniciar el sueño. Más frecuente en personas jóvenes.

Insomnio de mantenimiento

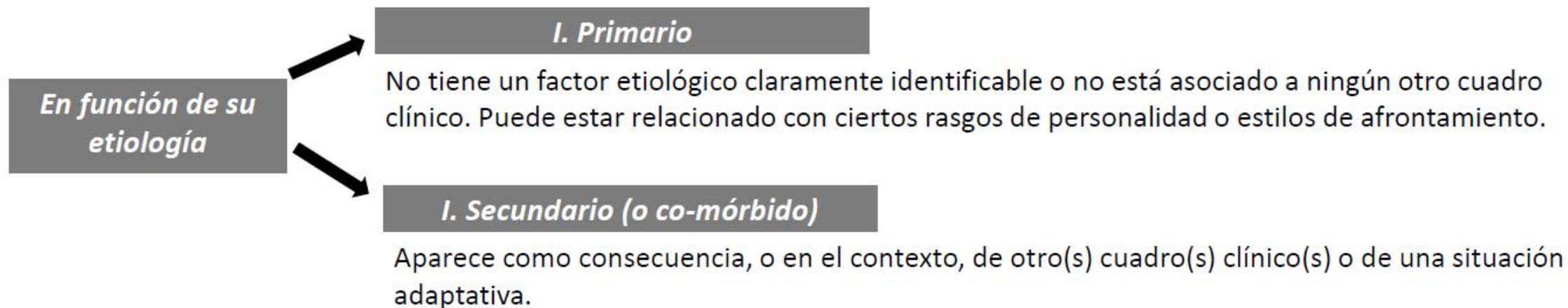
- Dificultad para mantener el sueño, se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar. + frecuente ancianos.

Insomnio mixto

- Implicado tanto en conciliación como mantenimiento.

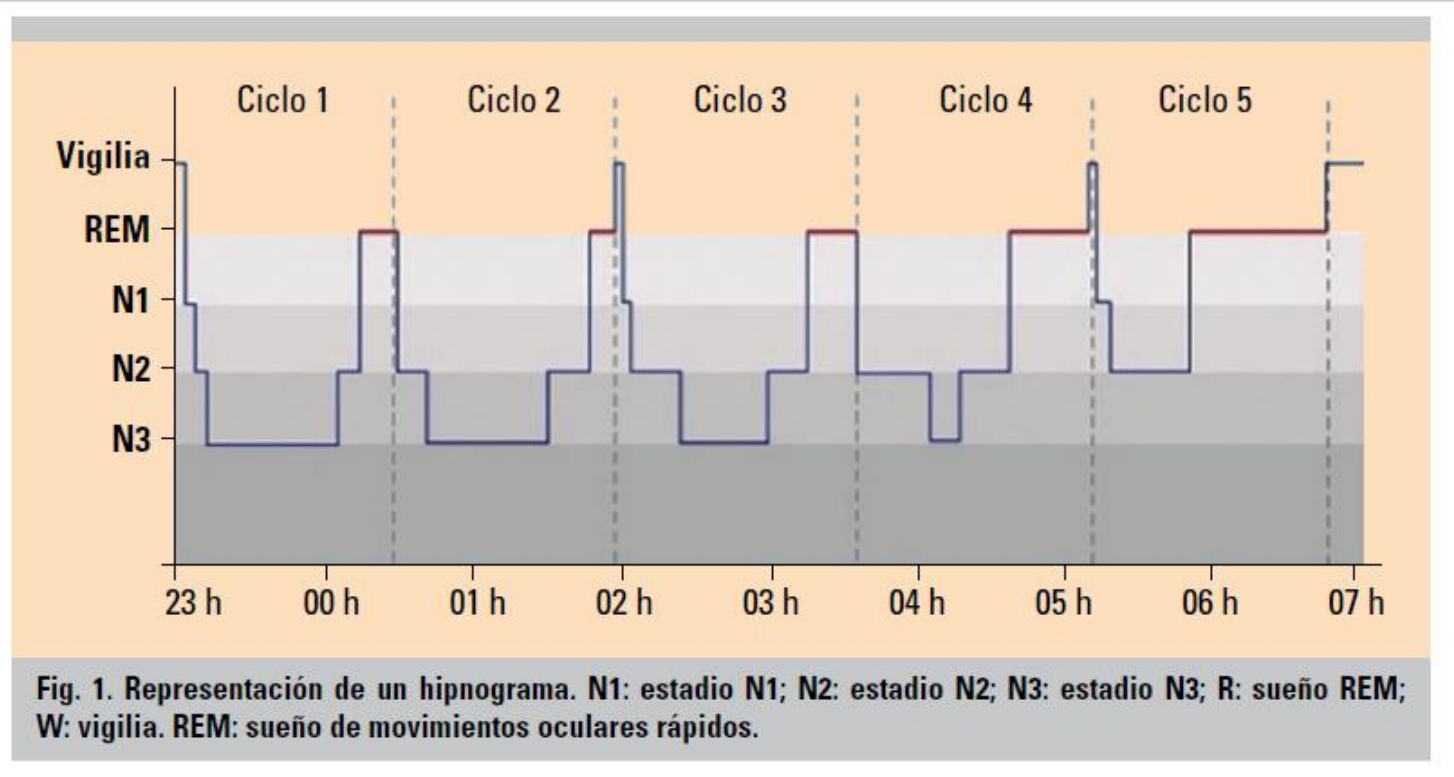
Despertar precoz

- Despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir.



La importancia de la arquitectura del sueño

TABLA 2. Etapas del sueño en un adulto sano		
Fase	Descripción	Porcentaje del sueño total
Fase 1 o N1	Transición de la vigilia al sueño. Cualquier estímulo mínimo, puede llevar a la fragmentación del sueño	18%
Fase 2 o N2	EEG: husos de sueño y complejos K. Los estímulos requeridos para despertar son más intensos que en la fase 1	48%
Fase 3 o N3	EEG: dominio de las ondas lentas delta. "Sueño profundo": se requieren estímulos energéticos para despertar a la persona. Parece ser la fase más reparadora y guarda relación con el tiempo de vigilia previo	Reparación fisiológica y energética. Regulación inmunitaria.
Sueño REM	Sueño paradójico. La actividad cerebral es similar a la de un sujeto despierto, con un incremento en el tono simpático caracterizado por un aumento en la presión arterial y la frecuencia cardiaca, pero con atonía muscular	



Manejo del insomnio: la importancia de las medidas no farmacológicas

Medidas de higiene del sueño:



- Mantener **horarios regulares** a la hora de acostarse a dormir y levantarse.
- **Evitar comidas copiosas**, así como la ingesta de alimentos que contengan sustancias estimulantes (por ejemplo, cafeína) antes de acostarse a dormir.
- Mantener en el dormitorio **condiciones ambientales adecuadas para dormir**: temperatura templada, sin ruidos, con poca luz, etc.
- **El dormitorio debería ser para dormir**, no para ver la televisión, escuchar la radio o comer.
- Realizar **ejercicio físico** moderado, pero al final de la tarde, **no más tarde de dos horas antes de acostarse a dormir**.
- **Evitar en las horas próximas a acostarse a dormir el uso de pantallas luminosas** de dispositivos electrónicos (ordenadores, *tablets*, *smartphones*, etc.).

LA PSICOTERAPIA (CONDUCTIVO-CONDUCTUAL, TÉCNICAS DE RELAJACIÓN/DESACTIVACIÓN, *MINDFULNESS*, ETC.) DEBERÍA TENER UN PAPEL MUY RELEVANTE



Manejo del insomnio: medidas farmacológicas

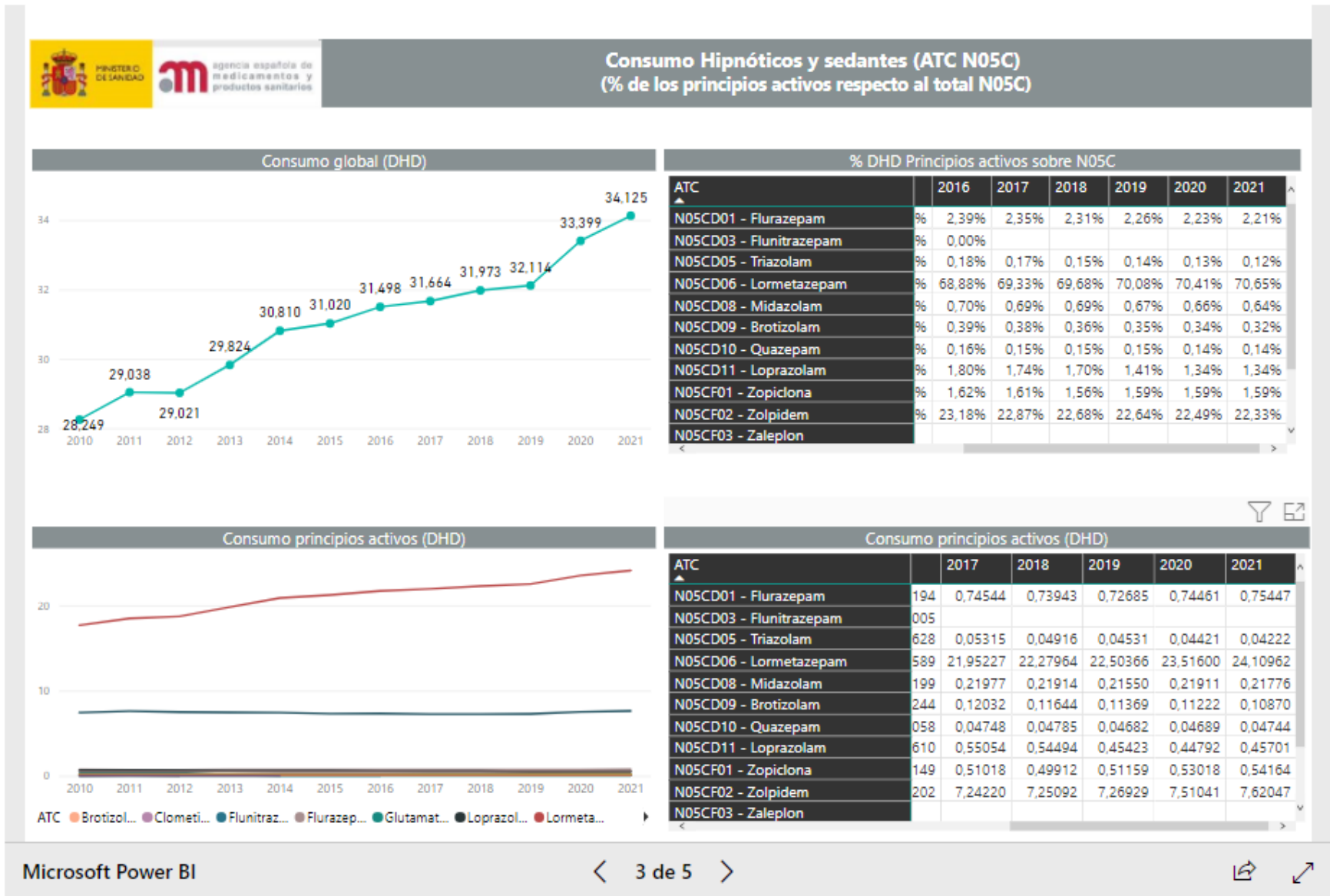
- ✓ **FITOTERAPIA** (hierbas medicinales): valeriana, pasiflora, amapola de California, lavanda, melisa, tilo, etc.
 - Aunque su uso es relativamente extendido, el nivel de evidencia científica demostrado en el tratamiento del insomnio es muy bajo.

- ✓ **ANTIISTAMÍNICOS**: principalmente, doxilamina y difenhidramina.
 - Medicamentos publicitarios (no necesitan prescripción médica ni están financiados por el Sistema Nacional de Salud –SNS-) de venta en farmacias de uso muy extendido.
 - Aunque tienen efectos sedantes, su nivel de evidencia científica demostrado en el tratamiento del insomnio es bajo.
 - Precaución en pacientes ancianos por sus acciones anticolinérgicas.

- ✓ **MELATONINA**. Hormona natural producida por la glándula pineal: regulación del ciclo de vigilia-sueño
 - Acentuar la señal fisiológica que ayuda a iniciar el sueño de forma natural. **EFEECTO CRONOTRÓPICO**.

Manejo del insomnio: medidas farmacológicas

- ✓ **ANTIDEPRESIVOS**
antidepresivos
- ✓ **BENZODIACEPÍNICOS**
de prescripción
 - BZP de sedación
insomnio
 - BZP de sedación
de conciliación
 - BZP de sedación
extendida
 - BZP de sedación
dipotásico
 - Fármacos
conciliación



Manejo del insomnio: el problema del abuso de las benzodiacepinas

- Han demostrado su **eficacia/seguridad** en **insomnio intenso a corto plazo** (8-12 semanas).
- Mecanismo de acción: agonistas de los receptores BZPs, actúan potenciando la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), aumentando la liberación de GABA, neurotransmisor inhibitorio muy abundante en el cerebro. Producen depresión del sistema nervioso central: efecto ansiolítico y/o hipnótico.
- Deben administrarse **en ciclos de tratamiento cortos, idealmente, de 2-4 semanas como máximo**. Ese periodo debe comprender la retirada del tratamiento, bajando las dosis paulatinamente.

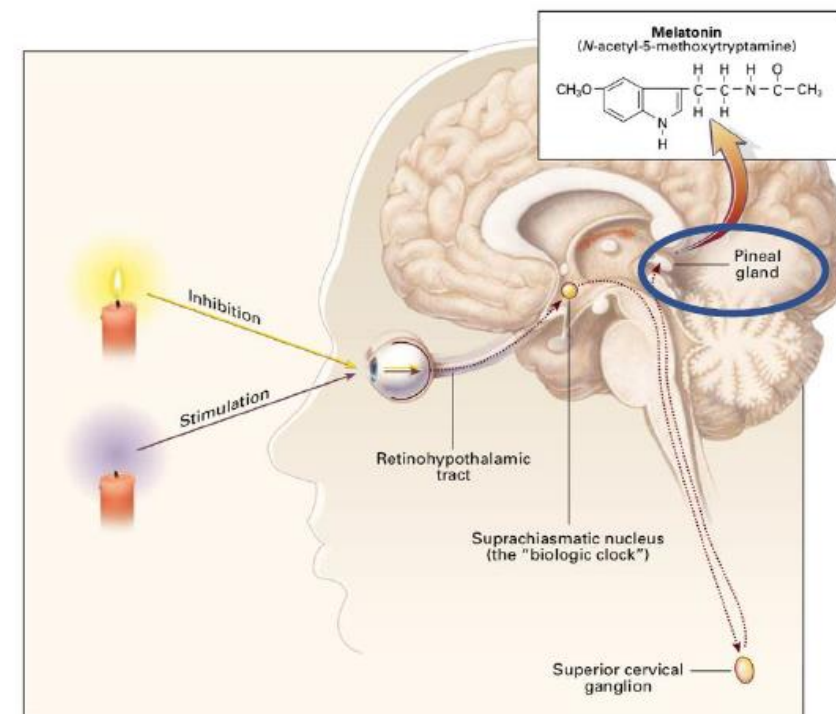
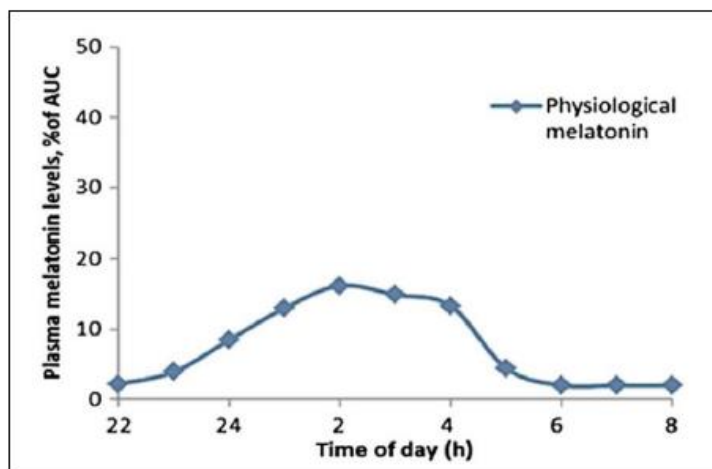


El tratamiento prolongado con **BZP** puede producir:

- **Disminución de la síntesis endógena de MELATONINA.**
- **Alteraciones en la estructura fisiológica (arquitectura) del sueño:** reducen el sueño profundo (sueño menos reparador), disminuyen el tiempo en fase REM (restauración cognitiva inadecuada).
- Sedación y **somnolencia diurna excesiva.**
- **Riesgos de deterioro de la función cognitiva.**
- Abuso: **tolerancia y dependencia**, tanto psicológica como física.

Inducción del sueño fisiológico: el papel de la melatonina

- La **melatonina** (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una sustancia sintetizada endógenamente por los seres humanos a partir del aminoácido esencial triptófano, y también se encuentra en otros animales, plantas, hongos y bacterias.
- **Se produce fundamentalmente en la glándula pineal** y participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos, como **el control del ciclo circadiano vigilia-sueño**.



- En especies diurnas como el ser humano, **a partir de las 22:00**, y estimulado por la ausencia de luz, se produce un aumento paulatino de la **producción pineal de melatonina**, con un **pico aproximadamente a las 02:00**.
- **A partir de las 06:00** la síntesis de melatonina se minimiza hasta las 22:00 del día siguiente, lo cual induce el estado de vigilia.

Inducción del sueño fisiológico: el papel de la melatonina

Sleep Medicine Reviews 34 (2017) 10–22

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smr

CLINICAL REVIEW

Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders

Fiona Auld ^a, Emily L. Maschauer ^a, Ian Morrison ^{a,b}, Debra J. Skene ^c, Renata L. Riha ^{a,*}

^a Department of Sleep Medicine, Royal Infirmary Edinburgh, 51 Little France Crescent, Little France EH16 4SA, Scotland, United Kingdom
^b Department of Neurology, Ninewells Hospital, Dundee DD1 9SY, Scotland, United Kingdom
^c Chronobiology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, England, United Kingdom

Meta-análisis de 12 ECA concluyendo que la melatonina exógena reduce la latencia del sueño en el insomnio primario ($p = 0,002$).


European Food Safety Authority

EFSA Journal 2011;9(6):2241

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006¹

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)^{2, 3}

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

CONCLUSIONS

On the basis of the data presented, the Panel concludes that:

- The food constituent, melatonin, which is the subject of the health claim, is sufficiently characterised.
- The claimed effects are “sleep-wake cycle regulation”, “relaxation” and “sleep patterns”. The target population is assumed to be the general population. Reduction of sleep onset latency might be a beneficial physiological effect.
- A cause and effect relationship has been established between the consumption of melatonin and reduction of sleep onset latency.
- The following wording reflects the scientific evidence: “Melatonin helps to reduce the time to fall asleep”.
- In order to obtain the claimed effect, 1 mg of melatonin should be consumed close to bedtime. The target population is the general population.

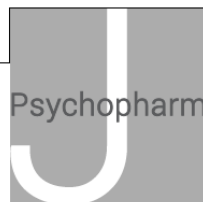
ECA: ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo

Inducción del sueño fisiológico: el papel de la melatonina

BAP Guidelines

British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update

Sue Wilson¹, Kirstie Anderson², David Baldwin³, Derk-Jan Dijk⁴, Audrey Espie⁵, Colin Espie⁶, Paul Gringras⁷, Andrew Krystal⁸, David Nutt¹, Hugh Selsick⁹ and Ann Sharpley¹⁰



Journal of Psychopharmacology
2019, Vol. 33(8) 923–947
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0269881119855343
journals.sagepub.com/home/jop
SAGE

Drug treatments for insomnia

What is known about drug treatments for short-term treatment of insomnia:

- Gamma-aminobutyric acid (GABA)-positive allosteric modulators (PAMs) are efficacious for insomnia (Ia).
- Safety concerns (adverse events and carry-over effects) are fewer and less serious in hypnotics with shorter half-lives (Ib).
- Prolonged release melatonin improves sleep onset latency and quality in patients over 55 years (Ib).
- Suvorexant is efficacious in insomnia (Ia).
- Doxepin in very low doses (3 mg and 6 mg) is efficacious in insomnia (Ia).

What is not known:

- Does improvement in insomnia last after treatment is stopped?
- Does treatment reduce the risk of subsequent depression?
- Who responds and who does not?

Inducción del sueño fisiológico: el papel de la melatonina

Drugs in R&D (2022) 22:235–243
<https://doi.org/10.1007/s40268-022-00394-3>

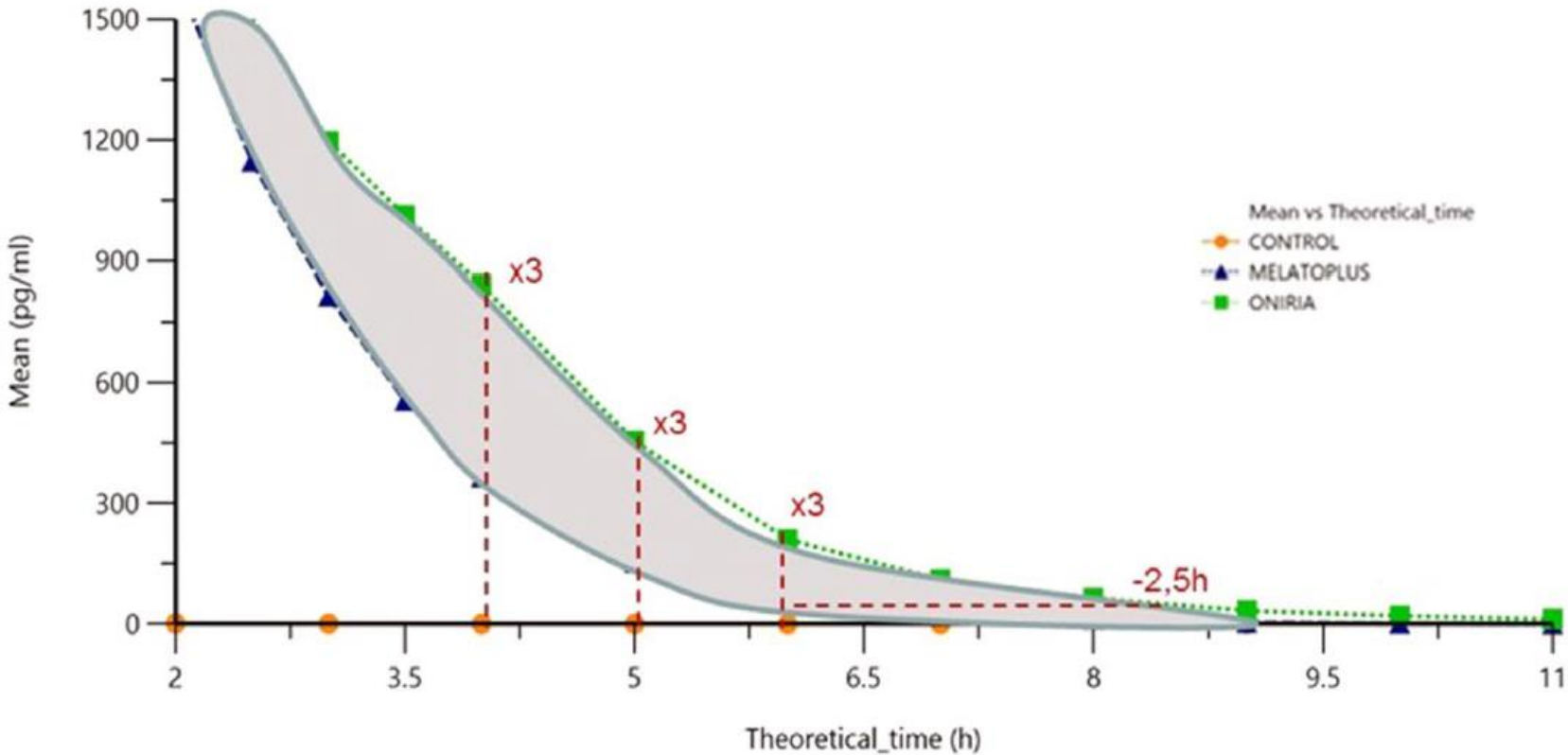
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Bioavailability of Oniria®, a Melatonin Prolonged-Release Formulation, Versus Immediate-Release Melatonin in Healthy Volunteers

- 1 Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario de La Princesa Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), C/ Diego de León, 62, 28006 Madrid, Spain
- 2 Plataforma SCReN (Spanish Clinical Research Network), Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa (IP), Madrid, Spain

Fig. 4 Linear plot of melatonin plasma concentration in the 2–11 h timeframe post-administration (delayed phase). Mean plasma concentrations of exogenous melatonin formulations administered in fasting conditions, compared with endogenous melatonin profile. *x3* indicates three times higher Oniria melatonin concentration vs Melatoplus



Depresión: la “tristeza patológica”



Depresión: epidemiología

Depresión

8

Epidemiología depresión

- Prevalencia en la población general es del 5%
- En la mujer entre el 8-10%, en el varón 3-5%
- La gran mayoría de los procesos depresivos son vistos en AP
- El 50% de las depresiones no son diagnosticadas
- El 80% de los depresivos no reciben tratamiento adecuado
- Las depresiones mejoran en un porcentaje del 70% con tratamiento
- El 70% de las depresiones son leves-moderadas

SEMERGEN DoC
Documentos Clínicos SEMERGEN



Depresión mayor: sintomatología



HUMOR DEPRESIVO

NT: 5HT, NA, DA

ANHEDONIA/APATÍA

IDEAS AUTOLÍTICAS/ SUICIDIO CONSUMADO



ESFERA DEL SUEÑO

NT: 5HT, NA, DA



ASTENIA/FATIGA

ESFERA SEXUAL

NT: NA, DA



ESFERA COGNITIVA

NT: DA, NA

NA: noradrenalina

DA: dopamina

5HT: serotonina

Depresión mayor: diagnóstico



- Analítica sanguínea: bioquímica,
- Anamnesis:

1. Exploración psicopatológica:
anhedonia, culpa, sueño, esfera

2. Antecedentes personales/familiares

3. Exploración física: ritmo cardíaco

Escalas:

- Severidad de depresión
- Permiten mejor diagnóstico de patologías asociadas mentales
- Permite evaluar evolución fármaco/investigación clínica:
 - Escala de Hamilton. 17/21 ítems
 - Escala de Beck. Auto-cuestionario. 21 ítems
 - Escala MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*). 10 ítems



Manejo de la depresión mayor: tratamiento

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- For the initial treatment of unipolar major depression, we suggest pharmacotherapy plus psychotherapy, rather than pharmacotherapy alone or psychotherapy alone (**Grade 2B**). However, pharmacotherapy alone and psychotherapy alone are reasonable alternatives. Many specific antidepressant-psychotherapy combinations are available, and the superiority of any particular combination has not been established. (See 'Choosing a treatment regimen' above.)

Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment

Author: A John Rush, MD

Section Editor: Peter P Roy-Byrne, MD

Deputy Editor: David Solomon, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Oct 07, 2021.

Manejo de la depresión mayor: tratamiento

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- Several classes of antidepressants ([table 4](#)) are available to treat unipolar major depression, and the efficacy of different antidepressants is generally comparable across and within classes. Choosing a drug is thus based upon other factors, including safety, side effect profile ([table 5](#)), comorbid illnesses, concurrent medications and potential drug-drug interactions, ease of use, patient preference, and cost.
- For patients with unipolar major depression who are initially treated with antidepressants, we suggest selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) rather than other antidepressants (**Grade 2B**). However, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, atypical antidepressants, and serotonin modulators are reasonable alternatives. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors are typically not used as initial treatment because of concerns about safety and adverse effects ([table 5](#)). (See 'Efficacy of antidepressants' above and 'Selecting a specific antidepressant' above and 'Side effects' above.)

Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment

Author: A John Rush, MD

Section Editor: Peter P Roy-Byrne, MD

Deputy Editor: David Solomon, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Oct 07, 2021.

Manejo de la depresión mayor: tratamiento

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.



Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment

Author: A John Rush, MD

Section Editor: Peter P Roy-Byrne, MD

Deputy Editor: David Solomon, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: Aug 2022. | This topic last updated: Oct 07, 2021.

- For patients with severe unipolar major depression who are treated with antidepressants, we suggest serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors or SSRIs, rather than other antidepressants (**Grade 2B**). We typically start with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors. Reasonable alternatives include mirtazapine and tricyclic antidepressants. (See 'Choosing an antidepressant' above.)

Las combinaciones de fármacos pueden ser muy útiles para buscar sinergias de mecanismos de acción que refuercen la acción anti-depresiva.
Ej: venlafaxina + mirtazapina (“*California rocket fuel*”).

Manejo de la depresión mayor: venlafaxina, uso clínico

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de incrementos de la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor.

Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual.

Debe continuarse con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión.

Manejo de la depresión mayor: venlafaxina, seguridad cardiovascular

HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY

Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2007; **22**: 129–133.

Published online in Wiley InterScience®

(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/hup.834



Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder

Patrick Mbaya^{1*}, Faouzi Alam¹, Sindhu Ashim¹ and David Bennett²

¹*Department of Psychiatry, Laureate House, South Manchester University Hospital, Southmoor Road, Wythenshawe, Manchester, M23 9LT, UK*

²*Department of Cardiology, South Manchester University Hospital, Wythenshawe Hospital, Wythenshawe, Manchester, UK*

Objective To assess cardiovascular safety profile of high dose Venlafaxine XL in patients with major depression.

Method Effects of high dose venlafaxine (mean 346.15 mg;) on the cardiovascular system in 37 patients with major depressive disorder were evaluated: BP, ECG (PR, QT, QRSD and QTc intervals) and heart rate.

Results 12.5% of patients developed hypertension after starting treatment with venlafaxine. There was an association between heart rate and the dose of venlafaxine although not statistically significant. There was no association between dose of venlafaxine and PR, QT, QRSD and QTc intervals. One patient on 300 mg who was hypertensive and on other medications that may prolong QTc, had mildly prolonged QTc. However this was not clinically significant.

Conclusion This study of subjects on high dose venlafaxine (mean 346.15 mg; range 225–525 mg) did not demonstrate any clinical or statistically significant effects on electrocardiogram (ECG) parameters including PR, QT, QRSD and QTc interval.

Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

ORIGINAL CONTRIBUTION

The Effect of Venlafaxine on Electrocardiogram Intervals During Treatment for Depression in Older Adults

Lauren M. Behlke, MD,* Eric J. Lenze, MD,* Vy Pham, MD,* J. Philip Miller, AB,†
Timothy W. Smith, DPhil, MD,‡ Yasmina Saade, MD,§ Jordan F. Karp, MD,|| Charles F. Reynolds, III, MD,||
Daniel M. Blumberger, MD,¶ Cristiana Stefan, PhD,¶ and Benoit H. Mulsant, MD, MS¶

Abstract:

Purpose/Background: Venlafaxine is a commonly used antidepressant with both serotonergic and noradrenergic activity. There are concerns that it may prolong the corrected QT interval (QTc), and older adults may be at higher risk for this adverse effect, especially at higher dosages of the medication.

Methods/Procedures: In this secondary analysis of a prospective clinical trial, we measured changes in QTc and other electrocardiogram (ECG) parameters in 169 adults 60 years or older with a major depressive disorder treated acutely with venlafaxine extended release up to 300 mg daily. We examined the relationship of venlafaxine dosage and ECG parameters, as well as the relationship between serum levels of venlafaxine and ECG parameters.

Findings/Results: Venlafaxine exposure was not associated with an increase in QTc. Heart rate increased with venlafaxine treatment, whereas the PR interval shortened, and QRS width did not change significantly. The QTc change from baseline was not associated with venlafaxine dosages or serum concentrations. Age, sex, cardiovascular comorbidities, and depression remission status did not predict changes in QTc with venlafaxine.

Implications/Conclusions: Venlafaxine treatment did not prolong QTc or other ECG parameters, even in high dosages in older depressed adults. These findings indicate that venlafaxine does not significantly affect cardiac conduction in most older patients.

Key Words: venlafaxine, QTc, ECG, serum levels, late life depression

(*J Clin Psychopharmacol* 2020;40: 553–559)

Manejo de la depresión mayor: venlafaxina, evidencia científica

BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY (2001), 178, 234-241

Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors

MICHAEL E. THASE, A. RICHARD ENTSUAH and RICHARD L. RUDOLPH

21, 28, 42 and, if available, 56. Remission was defined as a total score of ≤ 7 on the first 17 items of the HRSD (Frank *et al*, 1991).

Results Remission rates were: venlafaxine, 45% (382/851); SSRIs, 35% (260/748); placebo, 25% (110/446) ($P < 0.001$; odds ratio for remission is 1.50 (1.3-1.9), favouring venlafaxine v. SSRIs).

In total, 83 (9%) patients were withdrawn from venlafaxine therapy because of side-effects, compared with 57 (7%) SSRI-treated patients and 10 (2%) patients given placebo (Fisher's exact test, $P = 0.001$, venlafaxine v. placebo and SSRI v. placebo; the venlafaxine v. SSRI comparison was not significant, $P = 0.185$). A total of 33/895

Meta-análisis de 8 ECA comparativos entre venlafaxina (n=851); ISRS (fluoxetina, paroxetina o fluvoxamina; n=748); y placebo (4 ECA, n=446); durante 8 semanas.

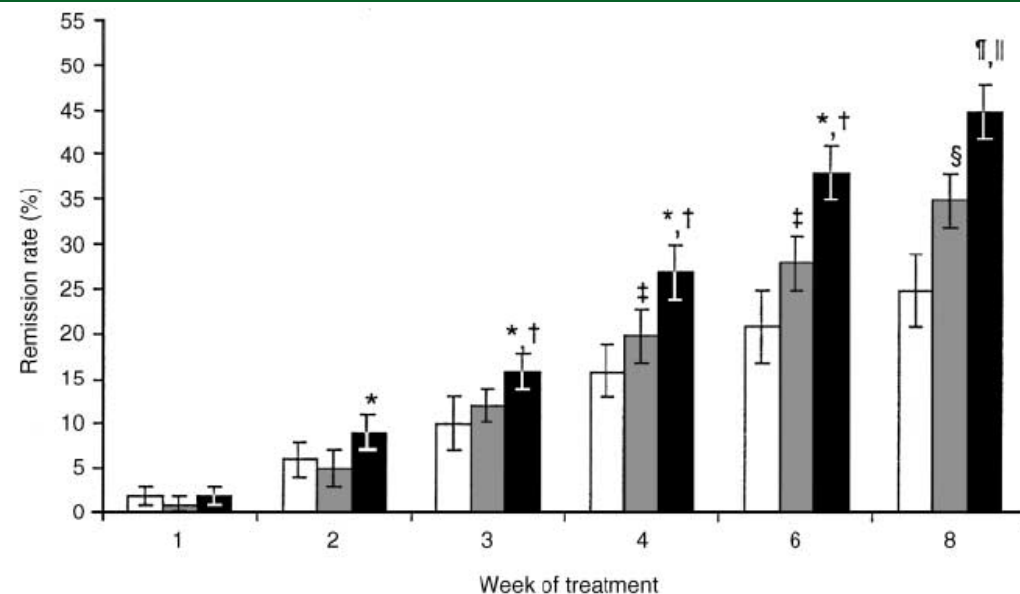


Fig. 1 Remission rates (HRSD₁₇ score $\leq 7 \pm 95\%$ CI) for pooled studies comparing venlafaxine (black bar), SSRI (grey bar) and placebo (white bar) treatments: * $P \leq 0.05$, venlafaxine v. SSRI; † $P \leq 0.05$, venlafaxine v. placebo; ‡ $P \leq 0.05$, SSRI v. placebo; § $P < 0.001$, SSRI v. placebo; ¶ $P < 0.001$, venlafaxine v. SSRI; || $P < 0.001$, venlafaxine v. placebo. HRSD₁₇, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

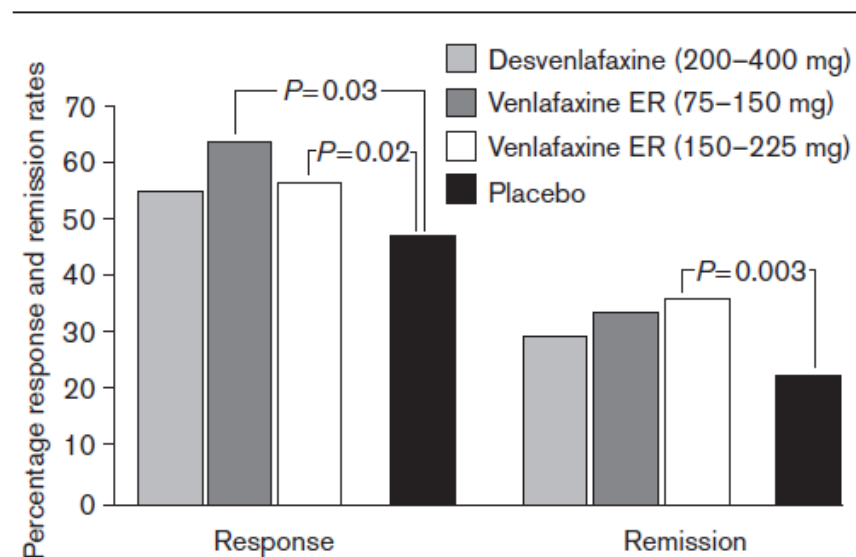
Manejo de la depresión mayor: venlafaxina, evidencia científica

A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder

Daniel Z. Lieberman^a, Stuart A. Montgomery^b, Karen A. Tourian^c, Claudine Brisard^d, Gregory Rosas^c, Krishna Padmanabhan^c, Jean-Michel Germain^d and Bruno Pitrosky^d

Análisis combinado de 2 ECA comparativos entre venlafaxina retard a dosis bajas (75-150 mg.); a dosis altas (150-225 mg.); o desvenlafaxina (200-400 mg.); *versus* placebo.

Fig. 3



HAM-D₁₇ response and remission rates, final evaluation: pooled and individual populations (desvenlafaxine and placebo data represent pooled data from two studies; venlafaxine ER data were not pooled owing to differences in dosing). Response $\geq 50\%$ reduction in HAM-D₁₇ total score. Remission = HAM-D₁₇ total score ≤ 7 . ER, extended release; HAM-D₁₇, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.

Venlafaxina retard 75-150 mg. y 150-225 mg. tuvo una tasa de respuesta superior a placebo, de modo estadísticamente significativo; y, en rango de dosis 150-225 mg., también una tasa de remisión superior a placebo, de modo estadísticamente significativo.

Desvenlafaxina 200-400 mg. tuvo tasas de respuesta y remisión superiores a placebo numéricamente, pero sin alcanzar la significación estadística.

6. Conclusiones

1. La psicoterapia, en combinación con la farmacoterapia, debería tener un papel fundamental en el manejo de la ansiedad, el insomnio y la depresión.
2. La melatonina puede ser una herramienta muy útil para la inducción del sueño fisiológico por su eficacia comprobada y por su buen perfil de seguridad.
3. Venlafaxina dispone de un amplio aval de evidencia científica y soporte en guías clínicas en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Además, disponemos de evidencia científica que soporta la superioridad de venlafaxina frente a ISRS en el tratamiento de la depresión, con un perfil de seguridad comparable.

Actualización del manejo de ansiedad, insomnio y depresión



Javier González (Departamento Médico, Italfarmaco)
j.gonzalez@italfarmacogroup.com
Mayo 2023

Información científica sin valor promocional – Uso exclusivo profesional sanitario

Dudas, preguntas, comentarios



Javier González (Departamento Médico, Italfarmaco)
j.gonzalez@italfarmacogroup.com
Mayo 2023

Información científica sin valor promocional – Uso exclusivo profesional sanitario

202310 - CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN: Ansiedad, Insomnio y Depresión

