



Capítulo 52/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

FÁRMACOS NATURALES EN PSIQUIATRÍA

Trabajamos para su tranquilidad...

Fármacos naturales en psiquiatría

Felicia A. Smith, MD

David Mischoulon, MD, PhD

Puntos clave

- Las terapias médicas complementarias y alternativas constituyen un espectro diverso de prácticas (incluidos los fármacos naturales) que a menudo se superponen con la práctica de la medicina más tradicional.
- El uso de fármacos naturales está aumentando considerablemente en EE. UU. y en todo el mundo, y los pacientes muchas veces no informan a sus médicos sobre su uso.
- La ausencia histórica de estudios científicos sobre esta área ha contribuido al desconocimiento de la seguridad y la eficacia de muchos de los remedios naturales que se comercializan hoy en día.
- Se han utilizado fármacos naturales para las indicaciones psiquiátricas de trastornos del estado de ánimo, ansiedad, insomnio, síntomas menstruales y de la menopausia, y demencia (entre otros).

Perspectiva general

Las terapias médicas complementarias y alternativas constituyen un espectro diverso de prácticas y creencias que a menudo se superponen con la práctica médica actual. Los National Institutes of Health (NIH) definen la medicina complementaria y alternativa (MCA) como «prácticas sanitarias fuera del ámbito de la medicina convencional, que aún no se han validado usando métodos científicos».¹ El National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) es uno de los institutos del NIH y es el principal organismo del Gobierno federal responsable de la investigación científica sobre la MCA. El NCCAM distingue cuatro dominios dentro de la medicina complementaria: la medicina mente-cuerpo, la medicina energética, las prácticas de manipulación y basadas en el cuerpo, y las prácticas basadas en la biología.² Este capítulo se centra en las prácticas basadas en la biología, que incluyen los fármacos naturales. Los fármacos naturales son medicamentos que derivan de productos naturales y no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para su indicación propuesta.³ Comprenden una amplia variedad de tipos de productos, como hormonas, vitaminas, plantas, hierbas, ácidos grasos, derivados de aminoácidos y preparados homeopáticos. Se han utilizado en Asia durante miles de años, pero su uso en EE. UU. es mucho más reciente y ha aumentado de forma espectacular en la última década y media. De hecho, la National Health Interview Survey realizada en 2002 reveló que el 62% de una población estadounidense de muestra elegida aleatoriamente había utilizado alguna forma de MCA, incluida la oración, por razones de salud durante el año anterior. Cuando se excluyó la oración, el 36% de los encuestados admitieron usar alguna forma de MCA.⁴⁻⁶ Además, entre 1990 y 1997, la prevalencia del uso de remedios herbales aumentó un 380%, mientras que el consumo de vitaminas en altas dosis aumentó un 130%.⁷ Entre 1998 y 2002 se duplicó el uso de la MCA en la población de más de 65 años.⁶ Las consideraciones étnicas también parecen ser importantes, los afroamericanos son el grupo estadounidense menos propenso al

uso de remedios naturales y los hispanos son los que más los utilizan.⁸ Puesto que una parte considerable de la población de EE. UU. prueba los remedios naturales, está claro que cada vez es más importante conocer estos fármacos para poder proporcionar una atención integral al paciente. Este capítulo ofrece una visión general del uso de los fármacos naturales en psiquiatría. En primer lugar, se analizan la seguridad y la eficacia en general, y después se revisan algunos de los remedios principales que se utilizan para indicaciones psiquiátricas, como los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad y del sueño, los trastornos menstruales y la demencia.

Eficacia y seguridad

Aunque tanto las agencias gubernamentales (como los NIH y el NCCAM) como la industria farmacéutica están patrocinando más investigaciones clínicas sobre fármacos naturales, todavía no hay datos sobre su eficacia. Con frecuencia, no se conocen bien los beneficios reales de los remedios naturales en un entorno en el que la cuestión de su eficacia se ha abordado correctamente en relativamente pocos estudios.² La FDA no regula de forma habitual fármacos naturales, salvo las cuestiones de seguridad, que prioriza. Los consumidores suelen creer que, como son remedios «naturales», son seguros. Además, puesto que suelen comprarse sin receta médica, no existe un mecanismo claro para que los informes sobre la toxicidad lleguen a quienes los utilizan. Otro problema importante radica en la escasa información sobre la seguridad y la eficacia cuando se combinan los fármacos naturales con los más convencionales.² En los casos en que se conocen estas interacciones, el psiquiatra se enfrenta a la realidad de que los pacientes muchas veces no informan a sus médicos de que están usando terapias de MCA. En un estudio, menos del 40% de las terapias de MCA utilizadas se notificaron a un médico.⁷ Puede obtenerse más información si se hacen preguntas muy específicas al paciente sobre el uso de fármacos tanto prescritos como sin receta médica. Por último, puesto que los fármacos naturales no están regulados como los más convencionales, existe una variabilidad significativa entre las diferentes preparaciones, que pueden tener distintas pureza, calidad, potencia y eficacia, y efectos secundarios variables. El aumento del número de estudios patrocinados por los gobiernos y la industria puede aclarar más los usos potenciales, la seguridad y la eficacia de estos fármacos; hasta que estos resultados estén disponibles hay que tener cuidado a la hora de recomendar los que son menos conocidos. En el resto de este capítulo se describen los conocimientos actuales sobre algunos de los fármacos naturales principales con posibles indicaciones psiquiátricas.

Trastornos del estado de ánimo

Se han utilizado numerosos fármacos naturales para tratar los trastornos del estado de ánimo, como los ácidos grasos ω -3, la hierba de San Juan, la S-adenosilmetionina (SAME), el ácido fólico, la vitamina B₁₂ y el inositol ([tabla 52-1](#)). La deshidroepiandrosterona (DHEA) también puede tener una función en el tratamiento de la depresión, pero este esteroide suprarrenal se describe con más detalle en el apartado «Cognición y demencia», más adelante en este capítulo. En el siguiente apartado se describen la eficacia, los posibles mecanismos de acción, la dosificación, los efectos adversos y las interacciones farmacológicas de cada uno de estos fármacos.

Tabla 52-1

Fármacos naturales para los trastornos del estado de ánimo

Fármaco	Componentes activos	Indicaciones posibles	Mecanismos de acción posibles	Dosis indicadas	Efectos adversos
Ácidos grasos ω -3	Ácidos grasos esenciales (principalmente EPA y DHA)	Depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, TDAH	Efectos sobre los receptores de señalización de neurotransmisores; inhibición de citocinas inflamatorias; disminución de la noradrenalina plasmática	1.000-2.000 mg/día	Sabor y olor a pescado, molestias digestivas, riesgo teórico de hemorragias
Ácido fólico	Vitamina	Depresión, demencia	Síntesis de neurotransmisores	400-800 μ g/día; 15 mg/día de 5-MTHF	Enmascaramiento de la deficiencia de B ₁₂ , disminución del umbral convulsivo en dosis altas e interacciones adversas con otros fármacos
Inositol	Isómero natural de la glucosa con un anillo con seis carbonos	Depresión, angustia, TOC y, posiblemente, trastorno bipolar	Síntesis del segundo mensajero	12-18 g/día	Molestias digestivas leves, cefalea, mareos, sedación e insomnio
SAME	Compuesto biológico que participa en las reacciones de metilación	Depresión	Síntesis de neurotransmisores	300-1.600 mg/día	Ansiedad leve, agitación, insomnio, sequedad de boca, molestias digestivas; también posible cambio a manía y síndrome serotoninérgico
Hierba de San Juan	Hipericina, hiperforina,	Depresión	Inhibición de citocinas,	900-1.800 mg/día	Sequedad de boca, mareos,

Fármaco	Componentes activos	Indicaciones posibles	Mecanismos de acción posibles	Dosis indicadas	Efectos adversos
(Hypericum perforatum L.)	fenoles policíclicos, pseudohipericina		disminución de la densidad del receptor de serotonina, disminución de la recaptación de neurotransmisores, actividad IMAO		molestias digestivas y fototoxicidad; también puede causar síndrome serotoninérgico cuando se toma con ISRS e interacciones adversas con otros fármacos
Vitamina B ₁₂	Vitamina	Depresión	Síntesis de neurotransmisores	500-1.000 µg/día	Ninguno

Adaptado de Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In Stern TA, Herman JB, editors: Psychiatry update and board preparation, ed 2, New York, 2004, McGraw-Hill.

DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; S-adenosilmetionina; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Ácidos grasos ω -3

Los ácidos grasos ω -3 son lípidos poliinsaturados derivados del aceite de pescado y ciertas plantas terrestres (p. ej., lino). Se ha demostrado que son útiles en numerosas enfermedades médicas, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis, la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple y la migraña, entre otras.¹⁰ También se ha demostrado que tienen beneficios cardioprotectores,¹¹ aunque las últimas revisiones sistemáticas han apoyado menos su función como preventivos de las enfermedades cardiovasculares.¹²⁻¹⁴ Desde un punto de vista psiquiátrico, los ácidos grasos ω -3 pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión unipolar, la depresión posparto, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).¹⁵⁻¹⁹ Sin embargo, los datos más prometedores se refieren al tratamiento del trastorno bipolar y la depresión unipolar; se han registrado estudios positivos en cada uno de estos dominios,^{15,20-22} aunque un metaanálisis reciente también ha puesto en duda el grado de eficacia antidepressiva de los ω -3.²⁰⁻²⁶ Las tasas de depresión y de trastorno bipolar más bajas en los países con mayor consumo de pescado proporcionan una

pista de que los ácidos grasos ω -3 pueden desempeñar una función protectora en estos trastornos.²⁰ Aunque hay varios tipos de ácidos grasos ω -3, se cree que el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son psicotrópicamente activos.³ Su mecanismo de acción no está completamente claro, pero se han propuesto varios, como los efectos sobre los receptores ligados a la membrana y las enzimas que regulan la señalización de los neurotransmisores, la regulación del flujo de iones calcio a través de los canales del calcio, la disminución de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, o la posible inhibición de la secreción de citocinas inflamatorias que da lugar a la disminución de la liberación de corticoesteroides en la glándula suprarrenal.²⁷⁻³⁰ Los ácidos grasos ω -3 pueden consumirse de forma natural a partir de una variedad de fuentes, como pescados grasos (p. ej., salmón), semillas de lino, chía o cáñamo, y huevos enriquecidos. Las preparaciones disponibles en el mercado de ácidos grasos ω -3 en forma de pastillas varían en cuanto a su composición, y la proporción indicada EPA:DHA es de al menos 3:2 a favor del EPA.²⁵ Generalmente, se cree que la dosis psicotrópicamente activa está en el rango de 1-2 g/día, y las molestias digestivas relacionadas con la dosis son el efecto secundario principal. También hay un riesgo teórico de aumento de las hemorragias, por lo que no se recomienda su uso concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o con anticoagulantes. Hasta el momento no se conocen interacciones con otros estabilizadores del estado de ánimo o antidepresivos. En resumen, el uso de ácidos grasos ω -3 sigue siendo prometedor, especialmente por la gama de beneficios potenciales y la toxicidad relativamente baja que se ha observado hasta ahora. Sin embargo, todavía se necesitan estudios más grandes y definitivos.

Hierba de San Juan

La hierba de San Juan (hipérico; *Hypericum perforatum*) es uno de los fármacos naturales más vendidos. Se ha demostrado que es más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión de leve a moderada,³¹⁻³⁴ y los estudios indican que es tan eficaz como los antidepresivos tricíclicos (ATC) en dosis bajas (p. ej., 75 mg de imipramina, de maprotilina o de amitriptilina).^{27,31} Cuando se ha comparado la eficacia de la hierba de San Juan con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha sido similar o mejor que placebo en algunos estudios de la depresión leve. Por ejemplo, se ha demostrado que es tan eficaz como la sertralina y la fluoxetina en el tratamiento de la depresión de leve a moderada en al menos dos casos.^{35,36} Sin embargo, en otros estudios no se ha observado que tenga ventajas sobre placebo.^{37,38} Estos resultados mixtos pueden explicarse porque la depresión era más grave en las poblaciones de estudio en los estudios con resultados negativos.²⁷ Se considera que la hipericina es el principal ingrediente antidepresivo de la hierba de San Juan, aunque también se cree que los fenoles policíclicos, la seudohipericina y la hiperforina son ingredientes activos. Se han propuesto varias teorías sobre el mecanismo de acción de la hierba de San Juan, como la inhibición de citocinas, la disminución de la densidad del receptor de serotonina (5-HT), la disminución de la recaptación de neurotransmisores y la actividad de inhibidor de monoaminoxidasa (MAO).^{9,27} Puesto que la hierba de San Juan tiene actividad MAO, no debe combinarse con los ISRS porque podría producirse un síndrome serotoninérgico. Las dosis indicadas varían entre 900 y 1.800 mg/día dependiendo de la preparación, y los efectos adversos comprenden sequedad de boca, mareos, estreñimiento y fototoxicidad. Hay que tener cuidado en los pacientes con trastorno bipolar

porque puede producirse un cambio a la manía.³⁹ Por último, existen varias interacciones farmacológicas importantes que son de especial interés. La hiperforina se metaboliza en el hígado e induce la expresión del citocromo P-3A4, lo que puede reducir la actividad terapéutica de una serie de fármacos habituales, como la warfarina, la ciclosporina, los anticonceptivos orales, la teofilina, la digoxina y el indinavir.^{40,41} Los receptores de trasplantes no deben usar la hierba de San Juan porque se han producido rechazos de trasplantes debido a su interacción con la ciclosporina.⁴² Las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que toman inhibidores de proteasa también deben evitar la hierba de San Juan por sus interacciones farmacológicas.

En resumen, parece que la hierba de San Juan es mejor que placebo y equivalente a los ATC en bajas dosis para el tratamiento de la depresión leve. Los datos emergentes también indican que puede compararse favorablemente con los ISRS para la depresión leve. Parece que los datos señalan que no es eficaz para las formas más graves de depresión. Hay importantes interacciones farmacológicas que deben tenerse en cuenta, como se menciona anteriormente.

S-adenosilmetionina

La SAME es un compuesto que se encuentra en todas las células vivas y participa en las transferencias esenciales del grupo metilo. Es el principal donante de metilo en el ciclo de un carbono y su concentración depende de las concentraciones de las vitaminas folato y B₁₂ (fig. 52-1). La SAME participa en la metilación de neurotransmisores, ácidos nucleicos, proteínas, hormonas y fosfolípidos; su función en la producción de noradrenalina, serotonina y dopamina puede explicar sus propiedades antidepresivas.^{3,9,43,44} Se ha demostrado que levanta el estado de ánimo en pacientes deprimidos en dosis de entre 300 y 1.600 mg/día. Los estudios apoyan su eficacia antidepresiva en comparación con placebo y los ATC.⁴⁴⁻⁴⁶ En estudios recientes se ha demostrado su eficacia en el aumento de la respuesta parcial a los ISRS y los IRSN.^{47,48} Las preparaciones orales de SAME son algo inestables, por lo que son necesarias altas dosis para una adecuada biodisponibilidad. Puesto que el fármaco es relativamente caro (y no está cubierto por los planes convencionales de los seguros médicos), el alto coste puede ser prohibitivo para muchos pacientes. Los efectos adversos potenciales tienen relativamente poca importancia y comprenden ansiedad, agitación, insomnio, sequedad de boca, cambios intestinales y anorexia. También se han registrado sudoración, mareos, palpitaciones y cefalea. Los psiquiatras deben observar si se produce un cambio potencial a la manía. Además, se registró una sospecha de síndrome serotoninérgico cuando la SAME se combinó con clomipramina en una mujer de edad avanzada.⁴⁹ Por último, aún no hay informes de interacciones farmacológicas significativas o hepatotoxicidad de la SAME.

Figura 52-1 Ciclo de un carbono con S-adenosilmetionina, ácido fólico y vitamina B₁₂. (Reproducido a partir de Dinavahi R, Bonita Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure, J Clin Hypertens 6:495, 2004. © 2004 Le Jacq Communications, Inc.)

Por tanto, la SAME es un fármaco natural que parece relativamente seguro y prometedor como antidepresivo. Los estudios adicionales ayudarán a aclarar su eficacia y seguridad.

Folato y vitamina B₁₂

El folato y la vitamina B₁₂ son vitaminas de la dieta que desempeñan una función clave en el metabolismo de un carbono en el que se forma la SAME⁵⁰ (v. [fig. 52-1](#)). Después la SAME dona grupos metilo que son cruciales para la función neurológica y desempeñan funciones importantes en la síntesis de neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., serotonina, dopamina, noradrenalina), como se ha mencionado anteriormente. Los estados de deficiencia de folato y vitamina B₁₂ pueden causar o contribuir a una variedad de trastornos neuropsiquiátricos y médicos generales (p. ej., anemia macrocítica, neuropatía, disfunción cognitiva/demencia, depresión). La deficiencia de folato, para empezar, tiene una serie de etiologías potenciales que comprenden la ingesta dietética inadecuada, la malabsorción, las metabolopatías congénitas o el aumento de la demanda (p. ej., como ocurre durante el embarazo, la lactancia, la proliferación bacteriana, el recambio celular rápido). Algunos fármacos y drogas (como los anticonvulsivos, los anticonceptivos orales, la sulfasalacina, el metotrexato, el triamtereno, el trimetoprim, la pirimetamina y el alcohol, entre otros) también pueden contribuir a la deficiencia de folato.⁵¹ Como en el caso del folato, la deficiencia de vitamina B₁₂ también puede ser el resultado de una ingesta inadecuada en la dieta, malabsorción, alteración de su utilización e interacciones con ciertos fármacos, como por ejemplo colchicina, bloqueantes H₂, metformina, nicotina, anticonceptivos orales, colestiramina, cloruro de potasio y cidovudina.⁴⁰ Desde el punto de vista psiquiátrico, la deficiencia de folato y de vitamina B₁₂ se ha relacionado con la depresión, aunque la asociación con el folato es mayor.^{50,52-54} Por otra parte, las concentraciones bajas de folato se han asociado al retraso del inicio de la mejoría clínica de la depresión en al menos un estudio.⁵⁵ Los estudios indican que la deficiencia de folato puede reducir la respuesta antidepresiva⁵² y que los suplementos de folato pueden ser un complemento beneficioso para la depresión resistente a los ISRS.⁵⁶ Un estudio reciente de una prescripción de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) apoya su eficacia en el aumento de las dosis de los antidepresivos a 15 mg/día.⁵⁷ Esta forma atraviesa la barrera hematoencefálica directamente, sin requerir interconversión enzimática, y teóricamente puede liberarse más producto activo en el cerebro. A su vez, se observó que la deficiencia de vitamina B₁₂ metabólicamente significativa se asociaba a un riesgo dos veces mayor de depresión grave (no leve) en una población de mujeres geriátricas.⁵⁸ Las concentraciones bajas de vitamina B₁₂ también se han asociado a un mal estado cognitivo y a depresión psicótica en la población geriátrica.^{59,60} Aunque los datos son algo variados, se ha señalado que los suplementos de folato y vitamina B₁₂ en dosis diarias de 800 µg y 1 mg, respectivamente, mejoran los resultados en pacientes con depresión.⁵⁰ Se cree que las concentraciones adecuadas de cada uno de ellos dan lugar a la síntesis óptima de neurotransmisores que puede ayudar a invertir la depresión. Una advertencia es que los suplementos de folato solos pueden «enmascarar» la deficiencia de vitamina B₁₂ al corregir la anemia macrocítica mientras continúa la neuropatía, por lo que deben medirse las concentraciones de vitamina B₁₂ de forma habitual cuando se administran altas dosis de folato. El folato también puede reducir la eficacia de otros fármacos (p. ej., fenitoína, metotrexato y fenobarbital) y se ha observado que disminuye el umbral de las convulsiones porque en altas dosis altera la barrera hematoencefálica.^{61,62}

En resumen, corregir la deficiencia de folato (y tal vez la deficiencia de vitamina B₁₂) puede mejorar la depresión o al menos potenciar el tratamiento con otros fármacos. La administración de suplementos de folato (y tal vez de B₁₂) también puede acortar la latencia de la respuesta y mejorar la respuesta al tratamiento en los pacientes deprimidos incluso con valores normales. Aunque los datos generales no son concluyentes, los psiquiatras deben investigar al menos los estados potenciales de deficiencia, como se describe aquí,

comprobando las concentraciones séricas en los pacientes con riesgo de deficiencias o que no han respondido al tratamiento antidepressivo.

Inositol

El inositol es un isómero natural de la glucosa que está presente en los alimentos. Los inositoles son hidratos de carbono cíclicos con un anillo de seis carbonos, y el isómero mioinositol es el más frecuente en el SNC de los mamíferos (fig. 52-2). Se piensa que el mioinositol modula las interacciones entre los neurotransmisores, los receptores, las proteínas de señalización celular y los fármacos a través de su actividad en la ruta de señalización celular, y es el presunto objetivo del litio, un fármaco estabilizador del estado de ánimo.⁶³ También hay evidencias emergentes de una función del inositol en el mecanismo del valproato y la carbamacepina.⁶⁴ En varios estudios pequeños se ha observado que el inositol es eficaz en el tratamiento de la depresión, el trastorno de angustia, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y posiblemente la depresión bipolar.⁶⁵⁻⁶⁹ Aunque hay algunos resultados prometedores, las pruebas de la monoterapia con inositol han sido negativas en una variedad de enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia, la demencia, el TDAH, el trastorno disfórico premenstrual, el autismo y el deterioro cognitivo inducido por la terapia electroconvulsiva (TEC).^{9,68} Se cree que las dosis eficaces están en el rango de 12 a 18 g/día. Generalmente, los efectos adversos son leves y comprenden molestias gastrointestinales, cefalea, mareos, sedación e insomnio. No hay toxicidad aparente o interacciones farmacológicas conocidas en este momento.^{3,9}

Figura 52-2 Hidrato de carbono cíclico mioinositol (MI) con anillo con seis carbonos.

En resumen, el tratamiento con inositol en el espectro de las enfermedades tratadas con ISRS y estabilizadores del estado de ánimo parece seguro y sigue siendo prometedor, como se ha analizado anteriormente.

Ansiedad e insomnio

Valeriana

La valeriana (*Valeriana officinalis*) es un extracto de una planta con flores que se ha utilizado para facilitar el sueño y reducir la ansiedad durante más de 2.000 años. Curatodo y heliotropo de jardín son dos de sus nombres comunes. Las preparaciones típicas comprenden cápsulas, extractos líquidos y téis hechos de raíces y tallos subterráneos. Una encuesta nacional realizada a adultos en EE. UU. en 2002 reveló que el 1,1% de los encuestados habían utilizado valeriana en la última semana.⁴ Puesto que los datos relativos a la valeriana y el sueño son mucho más sólidos que los de la valeriana y la ansiedad,⁷⁰⁻⁷³ el resto de este apartado se centra en el sueño. Se cree que la valeriana facilita el sueño natural después de varias semanas de uso disminuyendo la latencia del sueño y mejorando su calidad general, pero los problemas metodológicos en la mayoría de los estudios realizados limitan la obtención de conclusiones firmes.⁷¹ Un mecanismo que se ha propuesto supone la disminución de la descomposición del ácido γ -aminobutírico (GABA).^{72,73} Los efectos sedantes están relacionados con la dosis, y la dosificación habitual varía de 450 a 600 mg

aproximadamente 2 h antes de acostarse. La dependencia y la somnolencia diurna no han sido problemas. Los efectos adversos, que comprenden visión borrosa, síntomas gastrointestinales y cefalea, parecen ser poco frecuentes. Aunque los datos son limitados, es probable que la valeriana deba evitarse en los pacientes con disfunción hepática (debido a la posible toxicidad hepática). No se han registrado interacciones farmacológicas importantes. En resumen, la valeriana se ha utilizado como un hipnótico durante muchos años con relativamente pocos efectos adversos registrados.

Melatonina

La melatonina es una hormona que se produce en la glándula pineal y se ha demostrado que ayuda a los viajeros a evitar el desfase horario y disminuye la latencia del sueño en los que padecen insomnio. También puede ser especialmente útil para los trabajadores nocturnos. La melatonina deriva de la serotonina (fig. 52-3) y se cree que desempeña una función en la organización de los ritmos circadianos a través de la interacción con el núcleo supraquiasmático.^{74,75} Se ha demostrado que el tratamiento con melatonina en dosis bajas aumenta las concentraciones de melatonina circulante hasta los valores que normalmente se observan por la noche y, por tanto, facilita el inicio y el mantenimiento del sueño sin cambiar su estructura.⁷⁶ Generalmente, el sueño se inicia 1 h después de la administración, independientemente de en qué momento se administre. No se conocen exactamente las dosis más adecuadas, pero se considera que están en el intervalo de 0,25 a 0,3 mg/día, aunque algunas preparaciones contienen hasta 5 mg de melatonina.^{3,9} Se ha observado que las dosis más altas causan somnolencia durante el día y confusión; otros efectos adversos potenciales son la disminución del deseo sexual, lesiones de la retina, hipotermia y problemas de fertilidad. La melatonina está contraindicada en el embarazo y en los pacientes inmunodeprimidos.^{3,9} Hay pocos informes de interacciones farmacológicas.

Figura 52-3 Síntesis de melatonina.

Parece que la melatonina es un hipnótico relativamente seguro y que organiza los ritmos circadianos cuando se toma en las dosis apropiadas. Hay que tener precaución en las poblaciones de riesgo y con el uso de dosis más altas (como se ha mencionado anteriormente).

Kava

El kava (*Piper methysticum*) deriva de una raíz originaria de las islas de la Polinesia, donde se utiliza como una hierba social y ceremonial. Aunque se cree que tiene efectos ansiolíticos e hipnóticos suaves, los resultados del estudio han sido variados. El mecanismo de acción se atribuye a las kavapironas, que son relajantes musculares centrales que se cree que participan en el bloqueo de los canales iónicos de sodio dependientes del voltaje, aumentan la unión a los receptores GABA_A, disminuyen la liberación de neurotransmisores excitadores, reducen la recaptación de noradrenalina e inhiben la MAO_B de forma reversible.⁷⁷ La dosis indicada es de 60 a 120 mg/día. Los efectos secundarios principales son trastornos gastrointestinales, cefalea y mareos.^{3,9} Con dosis altas o con el uso prolongado se han observado reacciones tóxicas, que comprenden ataxia, pérdida del cabello, problemas respiratorios, coloración amarillenta de la piel y problemas visuales. También se han publicado más de 70 informes

sobre la hepatotoxicidad grave en todo el mundo,⁷⁸ incluidos algunos casos que han requerido un trasplante de hígado.⁷⁹ Por esta razón, varios países han retirado el kava del mercado. En EE. UU., la FDA emitió una advertencia sobre su uso y el NCCAM suspendió las investigaciones sobre el kava desde esa advertencia.⁸⁰

Aunque parece que el kava es algo eficaz en el tratamiento de la ansiedad leve, su uso es arriesgado debido a los problemas de seguridad. En la [tabla 52-2](#) se resumen los fármacos naturales analizados aquí para el tratamiento del insomnio y la ansiedad.

Tabla 52-2

Fármacos naturales para la ansiedad y el insomnio

Fármaco	Componentes activos	Indicaciones posibles	Mecanismos de acción posibles	Dosis indicadas	Efectos adversos
Kava (Piper methysticum)	Kavapironas	Ansiedad	Relajante muscular central, aumento de la unión al receptor GABA _A , inhibición reversible de la MAO _B	60-120 mg/día	Trastornos gastrointestinales, cefalea, mareos, ataxia, pérdida del cabello, problemas visuales, problemas respiratorios, exantema, toxicidad hepática grave
Melatonina	Hormona sintetizada en la glándula pineal	Insomnio	Regulación del ritmo circadiano en el núcleo supraquiasmático	0,25-0,3 mg/día (puede aumentarse hasta 5 mg/día si es necesario)	Sedación, confusión, hipotermia, lesiones en la retina, disminución del deseo sexual, infertilidad
Valeriana (Valeriana officinalis)	Valepotriatos (de las raíces y los tallos subterráneos)	Insomnio	Disminución de la descomposición del GABA	450-600 mg/día	Visión borrosa, cefalea y posible hepatotoxicidad

Adaptado de Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In Stern TA, Herman JB, editors: Psychiatry update and board preparation, ed 2, New York, 2004, McGraw-Hill.

GABA, ácido γ -aminobutírico; MAO, monoaminoxidasa.

Síntomas premenstruales y de la menopausia

Cohosh negro

El cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*) es un miembro de la familia de los ranúnculos nativa del nordeste de EE. UU. Se ha demostrado que el suplemento natural disponible (derivado de la raíz de la planta) en una dosis de 40 mg/día reduce los síntomas físicos y psicológicos de la menopausia, así como la dismenorrea.^{81,82} Se cree que los ingredientes activos son triterpenoides, isoflavonas y agliconas, que pueden participar en la supresión de la hormona luteinizante en la hipófisis,^{3,9} aunque en los estudios en seres humanos se han observado resultados variados.⁸² Los efectos sobre la proliferación del cáncer de mama también son inconstantes.⁸² La cefalea, los mareos, las molestias digestivas y el aumento de peso se encuentran entre los efectos secundarios generalmente leves registrados. Los datos limitados no han revelado toxicidad específica o interacciones farmacológicas. No se recomienda el cohosh negro durante el embarazo o en el período de lactancia, ni en las personas con cardiopatías o hipertensión. Los que tienen reacciones adversas con el ácido acetilsalicílico también deben evitar el cohosh negro porque contiene salicilatos. Los efectos beneficiosos y los perfiles de seguridad se dilucidarán a medida que se obtengan más datos.

Sauzgatillo

El sauzgatillo (*Vitex agnus castus*) deriva de la fruta seca del árbol casto; se ha utilizado desde la antigua Grecia para ayudar a aliviar las molestias reproductivas femeninas.⁸² Su nombre proviene de su uso anterior para ayudar a los monjes a mantener su voto de castidad al disminuir el deseo sexual. Se cree que el mecanismo en ambos casos es a través de la inhibición de la prolactina mediante la unión a los receptores de dopamina en la adenohipófisis,⁸² aunque esto se sigue investigando. Se utiliza con más frecuencia para aliviar el síndrome premenstrual en dosis indicadas de 200 a 400 mg/día.^{3,9} Parece que los efectos secundarios, como aumento del acné, aumento del flujo menstrual y trastornos digestivos, tienen poca importancia. Aunque no hay interacciones farmacológicas claras, existe un riesgo teórico de disminución de la eficacia del control de la natalidad debido a sus efectos sobre la prolactina. Puesto que se cree que es un agonista de la dopamina, también pueden producirse interacciones con otros agonistas o antagonistas de la dopamina.⁸² En la [tabla 52-3](#) se ofrece un resumen de los fármacos naturales analizados aquí para los síntomas premenstruales y de la menopausia.

Tabla 52-3

Fármacos naturales para los síntomas premenstruales y de la menopausia

Fármaco	Componentes activos	Indicaciones posibles	Mecanismos de acción posibles	Dosis indicadas	Efectos adversos
Cohosh negro (Cimicifuga racemosa)	Triterpenoides, isoflavonas, agliconas	Síntomas premenstruales y de la menopausia	Supresión de la hormona luteinizante (LH) en la hipófisis	40 mg/día	Molestias digestivas, cefalea, aumento de peso y mareos, efectos poco claros sobre la proliferación del cáncer de mama
Sauzgatillo (Vitex agnus castus)	Desconocido	Síntomas premenstruales	Inhibición de la prolactina por la unión a los receptores dopaminérgicos en la adenohipófisis	200-400 mg/día	Alteraciones digestivas leves, aumento del acné, aumento del flujo menstrual, posible disminución de la eficacia del control de la natalidad

Adaptado de Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In Stern TA, Herman JB, editors: Psychiatry update and board preparation, ed 2, New York, 2004, McGraw-Hill.

Cognición y demencia

Ginkgo biloba

En la medicina china se utiliza Ginkgo biloba desde hace miles de años. Este fármaco natural proviene de la semilla del árbol ginkgo, y generalmente se ha utilizado para el tratamiento del deterioro cognitivo y los síntomas afectivos en la demencia; sin embargo, también ha surgido una posible nueva función en el manejo de la disfunción sexual inducida por antidepresivos.⁸³ Por lo que se refiere a su función en la cognición, los síntomas diana en los pacientes con demencia comprenden la memoria y el pensamiento abstracto. Los estudios han demostrado mejorías modestas, pero significativas, tanto en el rendimiento cognitivo como en la función social con dosis de 120 mg/día.⁸⁴⁻⁸⁸ La evidencia indica que el progreso de la enfermedad puede retrasarse hasta 6-12 meses, mientras que se observan mejorías más

importantes en los casos de demencia leve y la estabilización, como mucho, en los que tienen la enfermedad más grave.⁸⁵ Los estudios recientes señalan que el ginkgo puede ser eficaz combinado con fármacos noótrópicos registrados, los inhibidores de la colinesterasa.⁸⁶ Por otra parte, en un estudio con voluntarios jóvenes sanos que tomaron Ginkgo biloba se observaron mejoras significativas en la velocidad de procesamiento de la información, la función ejecutiva y la memoria de trabajo, lo que indica que el ginkgo también puede aumentar la capacidad de aprendizaje.⁸⁷ Se cree que los flavonoides y las terpenolactonas son los componentes activos, que pueden actuar mediante la estimulación de células nerviosas todavía funcionales.^{3,9} También pueden desempeñar una función en la protección de las células de los efectos patológicos (como la hipoxia y la isquemia). Puesto que se ha demostrado que el ginkgo inhibe el factor activador plaquetario y se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia (aunque los resultados son mixtos), probablemente debería evitarse en los que tienen un alto riesgo de hemorragia hasta que haya más datos disponibles.⁸⁸ Otros efectos secundarios observados son cefalea, molestias gastrointestinales, convulsiones en pacientes epilépticos y mareos. La dosis indicada de Ginkgo biloba es de 120 a 240 mg/día, con un mínimo de 8 semanas de tratamiento, aunque puede tomarse hasta 1 año para apreciar todos los beneficios.

Parece que el Ginkgo biloba es un fármaco seguro y eficaz para mejorar la cognición. Puede tener otra función disminuyendo la disfunción sexual inducida por antidepresivos. Es necesario realizar más estudios para comprender plenamente sus efectos completos y a largo plazo.

Deshidroepiandrosterona

La DHEA es una hormona androgénica que se sintetiza principalmente en las glándulas suprarrenales, y se convierte en testosterona y estrógenos.⁸⁹ Se cree que desempeña una función en el aumento de la memoria y la mejora de los síntomas depresivos, aunque los resultados de los estudios en este sentido han sido variados.⁸⁹⁻⁹¹ Los posibles mecanismos de acción comprenden la modulación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y el antagonismo del receptor GABA_A.⁸⁹ La DHEA se comercializa como una formulación oral sintética y como un aerosol intrabucal con dosis que varían de 5 a 100 mg/día. La potencia y la pureza no están reguladas, como ocurre con la mayoría de los remedios naturales. Los efectos secundarios son principalmente hormonales, con riesgo de aumento de peso, hirsutismo, irregularidad menstrual, cambios de la voz y cefalea en las mujeres. Los hombres pueden experimentar ginecomastia e hipertrofia prostática. No se conocen los efectos sobre los tumores sensibles a hormonas.⁸⁹ Los estudios más grandes ayudarán a confirmar o no los primeros datos prometedores sobre el uso de la DHEA y a aclarar los riesgos frente a los beneficios antes de que pueda recomendarse con seguridad. En la [tabla 52-4](#) se ofrece un resumen de los fármacos naturales analizados aquí para la disfunción cognitiva y la demencia.

Tabla 52-4

Fármacos naturales para la cognición y la demencia

Fármaco	Componentes activos	Indicaciones posibles	Mecanismos de acción posibles	Dosis indicadas	Efectos adversos
Deshidroepiandrosterona (DHEA)	Hormona androgénica que se sintetiza en las glándulas suprarrenales	Depresión y demencia	Modulación de los receptores de NMDA y antagonismo del receptor GABA _A	5-100 mg/día	Aumento de peso, hirsutismo, irregularidades menstruales, cambios en la voz en las mujeres, ginecomastia e hipertrofia prostática en los hombres
Ginkgo biloba	Flavonoides, terpenolactonas	Demencia y disfunción sexual	Estimulación de las células nerviosas, y protección y eliminación de radicales libres	120-240 mg/día	Trastornos digestivos leves, cefalea, irritabilidad, mareos, convulsiones en pacientes epilépticos

Adaptado de Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In Stern TA, Herman JB, editors: Psychiatry update and board preparation, ed 2, New York, 2004, McGraw-Hill.

GABA, ácido γ -aminobutírico; NMDA, N-metil-d-aspartato.

Conclusión

Las terapias médicas complementarias y alternativas son cada vez más populares en EE. UU. y en todo el mundo. El espectro de las terapias de la MCA es bastante diverso y puede haber una superposición significativa con la práctica médica más tradicional. La ausencia de investigaciones científicas en esta área ha contribuido históricamente al desconocimiento de la seguridad y la eficacia de muchos de los remedios naturales que se comercializan hoy en día. Esto debería mejorar por el aumento reciente de la financiación de fuentes gubernamentales y de la industria. En este capítulo se han resumido los conocimientos actuales sobre algunas de estas terapias en el ámbito psiquiátrico, que comprenden tratamientos propuestos para los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad y del sueño, los trastornos menstruales y la demencia. En el futuro, muchas de estas terapias

podrían ser un complemento valioso del armamento de tratamientos disponibles para los psiquiatras. También hay importantes interacciones farmacológicas y efectos secundarios potenciales, como se describe en los apartados anteriores. El conocimiento general de estas terapias y de las cuestiones habituales sobre su uso es una parte esencial de la atención integral de la psiquiatría actual.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Eisenberg DM. Epidemiology of complementary and alternative medicine (CAM) and integrative medicine, Harvard Medical School, 2003, Division for Research and Education in Complementary and Integrative Medical Therapies.
2. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), National Institutes of Health. CAM basics: what is CAM? NCCAM pub no D347, updated May 2013. Available at: <www.nccam.nih.gov/health/whatisacam>.
3. Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In: Stern TA, Herman JB, Gorrindo T, eds. *Psychiatry update and board preparation*. ed 3. Boston: MGH Psychiatry Academy; 2012.
4. Barnes P, Powell-Griner E, McFann K, et al. CDC advance data report #343. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. 2004.
5. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287(3):337–344.
6. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, et al. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):281–286.
7. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280(18):1569–1575.
8. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, et al. Use of herbal/natural supplements according to racial/ethnic group. *J Altern Complement Med*. 2006;12(6):555–561.
9. Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In: Stern TA, Herman JB, Gorrindo T, eds. *The Massachusetts General Hospital guide to primary care psychiatry*. ed 2. New York: McGraw-Hill; 2004.
10. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(6):495–505.

11. Harris WS, Reid KJ, Sands SA, et al. Blood omega-3 and trans fatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am J Cardiol.* 2007;99(2):154–158.
12. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(6):808–818.
13. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(10):1024–1033.
14. Roncaglioni MC, Tombesi M, Risk Prevention Study Collaborative Group et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1800–1878.
15. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(12):1954–1967.
16. Hibbeln JR, Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord.* 2002;69(1–3):15–29.
17. Hibbeln JR, Makino KK, Martin CE, et al. Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry.* 2003;53(5):431–441.
18. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;30(3):193–208.
19. Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(3):243–251.
20. Hibbeln JR, Salem Jr N. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(1):1–9.
21. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(5):407–412.
22. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(3):477–479.
23. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1056–1061.

24. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):757–770.
25. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, et al. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1577–1584.
26. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1272–1282.
27. Mischoulon D. Update and critique of natural remedies as antidepressant treatments. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(1):51–68.
28. Stoll AL, Locke CA. Omega-3 fatty acids in mood disorders: a review of neurobiological and clinical actions. In: Mischoulon D, Rosenbaum J, eds. *Natural medications in psychiatric disorders.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
29. Hamazaki K, Itomura M, Huan M, et al. Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition.* 2005;21(6):705–710.
30. Murck H, Song C, Horrobin DF, et al. Ethyl-eicosapentaenoate and dexamethasone resistance in therapy-refractory depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(3):341–349.
31. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 1996;313(7052):253–258.
32. Luberto CM, White C, Sears RW, et al. Integrative medicine for treating depression: an update on the latest evidence. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(9):391.
33. Sarris J. St. John's wort for treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin North Am.* 2013;36(1):65–72.
34. Nierenberg AA. St. John's wort: a putative over-the-counter herbal antidepressant. *J Depressive Disord Index Rev.* 1998;III:16–17.
35. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther.* 2000;22(4):411–419.
36. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15(2):61–68.
37. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(15):1978–1986.

38. Hypericum Depression Trial Study Group Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(14):1807–1814.
39. Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, et al. Mania associated with St. *John's wort*. *Biol Psychiatry*. 1999;46(12):1707–1708.
40. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355(9203):547–548.
41. Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005;65(9):1239–1282.
42. Mai I, Stormer E, Bauer S, et al. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(4):819–822.
43. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-l-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1158S–1161S.
44. Spillmann M, Fava M. S-adenosyl-methionine (ademethionine) in psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 1996;6:416–425.
45. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. S-Adenosyl methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5:460–466.
46. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, et al. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psycho-pharmacol*. 2004;24(6):661–664.
47. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, et al. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for SRI- non-responders with major depressive disorder: A double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2010;167:942–948.
48. Iruela LM, Minguez L, Merino J, et al. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine. *Am J Psychiatry*. 1993;150(3):522–1993.
49. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B₁₂. *J Psychopharmacol*. 2005;9(1):59–65.
50. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289–1298.

51. Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(3):426–428.
52. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al. Serum folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder, part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1090–1095.
53. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al. Serum folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder, part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1096–1098.
54. Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, et al. The relationship between serum folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):523–528.
55. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, et al. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2002;14(1):33–38.
56. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: Results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1267–1274.
57. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Vitamin B₁₂ deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):715–721.
58. Bell IR, Edman JS, Miller J, et al. Relationship of normal serum vitamin B₁₂ and folate levels to cognitive test performance in subtypes of geriatric major depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1990;3(2):98–105.
59. Bell IR, Edman JS, Morrow FD. B complex vitamin patterns in geriatric and young adult inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. 1990;39(3):252–257: 1990.
60. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):567–571.
61. Reynolds EH, Folic acid. ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 2002;324(7352):1512–1515.
62. Gill R, Mohammed F, Badyal R, et al. High-resolution structure of myo-inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2005;61(Pt 5):545–555.
63. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, et al. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*. 2002;417(6886):292–295.

64. Levine J, Barak Y, Kofman O, et al. Follow-up and relapse analysis of an inositol study of depression. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1995;32(1):14–21.
65. Benjamin J, Agam G, Levine J, et al. Inositol treatment in psychiatry. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(1):167–175.
66. Palatnik A, Frolov K, Fux M, et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(3):335–339.
67. Fux M, Levine J, Aviv A, et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1996;153(9):1219–1221.
68. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):210–216.
69. Mischoulon D. Herbal remedies for anxiety and insomnia: kava and valerian. In: Mischoulon D, Rosenbaum J, eds. *Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives.* ed 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
70. Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(12):1005–1012.
71. Tokunaga S, Takeda Y, Niimoto T, et al. Effect of valerian extract preparation (BIM) on the sleep-wake cycle in rats. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(2):363–366.
72. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4: CD004515.
73. Zhdanova V, Friedman L. Melatonin for treatment of sleep and mood disorders. In: Mischoulon D, Rosenbaum J, eds. *Natural medications for psychiatric disorders: considering the alternatives.* ed 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
74. Zhdanova IV, Wurtman RJ. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J Biol Rhythms.* 1997;12(6):644–650.
75. Zhdanova IV, Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5(3):225–229.
76. Singh YN, Singh NN. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2002;16(11):731–743.
77. Cloutre DL. Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicol Lett.* 2004;150(1):85–96.

78. Centers. for Disease Control and Prevention. Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products—United States, Germany, and Switzerland, 1999-2002. *JAMA*. 2003;289(1):36–37.
79. Food and Drug Administration. Letter to health-care professionals: FDA issues consumer advisory that kava products may be associated with severe liver injury, Rockville, MD, 2002, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Available at: <www.cfsan.fda.gov/~dms/addskava.html>.
80. McKenna DJ, Jones K, Humphrey S, et al. Black cohosh: efficacy, safety, and use in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med*. 2001;7(3):93–100.
81. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;188(5 Suppl):S44–S55.
82. Ashton AK, Ahrens K, Gupta S, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction and Ginkgo biloba. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):836–837.
83. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia: North American EGb Study Group. *JAMA*. 1997;278(16):1327–1332.
84. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*. 2002;45(1):19–26.
85. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, et al. GINDON Study Group Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health*. 2009;13(2):183–190.
86. Stough C, Clarke J, Lloyd J, et al. Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):131–134.
87. Bent S, Goldberg H, Padula A, et al. Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2005;20(7):657–661.
88. Crone C, Gabriel G, Wise TN. Non-herbal nutritional supplements—the next wave: a comprehensive review of risks and benefits for the C-L psychiatrist. *Psychosomatics*. 2001;42(4):285–299.
89. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry*. 1997;41(3):311–318.

90. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):646–649.

91. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1533–1541.

(Stern, 20171024, pp. 580.e2-587.e2)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.

SNC PHARMA