



apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



ORIGINAL

Trastornos bipolares y condiciones comórbidas. Consideraciones éticas en el deporte[☆]

Kenneth R. Kaufman^{a,b,c,*}, Miriam Campeas^a, Melissa Coluccio^a, Ronke Babalola^a, Anthony Tobia^{a,d}

^aDepartment of Psychiatry, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estados Unidos

^bDepartment of Neurology, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estados Unidos

^cDepartment of Anesthesiology, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estados Unidos

^dDepartment of Internal Medicine, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estados Unidos

Recibido el 26 de agosto de 2017; aceptado el 16 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;
Comorbilidades;
Deportes;
Ética;
Violación de la norma antidopaje;
Código mundial antidopaje, lista de prohibiciones y autorizaciones de uso terapéutico;
Psicofarmacología;
Casos simulados;
Educación;
Atención médica

Resumen

Introducción: El objetivo de la intervención farmacológica es el acierto terapéutico: máxima eficacia con mínimos efectos adversos. En el tratamiento del trastorno bipolar, ello puede resultar complicado debido a las comorbilidades y/o a la medicación complementaria necesaria para abordar los efectos adversos. La polifarmacia racional óptima puede maximizar el resultado terapéutico, aunque podría crear cuestiones éticas en los deportes de competición. El Código Mundial Antidopaje (CMA) y la Lista de prohibiciones de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA), publicada anualmente, tienen como objetivo disuadir y sancionar a los atletas que utilicen agentes para mejorar el rendimiento, así como promover un marco de igualdad para todos los competidores. Este documento presenta tres ejemplos hipotéticos (TDAH / temblor secundario al litio / dolor) en los que la contravención no deliberada de la Lista de prohibiciones podría derivar en una descalificación por violación de la norma antidopaje en caso de no haber una Autorización de uso terapéutico (AUT) aprobada.

Método: Estudio de casos hipotéticos con revisión de la literatura.

Resultados: TDAH comórbido: la Lista de prohibiciones excluye los psicoestimulantes (metilfenidato / anfetaminas) en la competición (S6) pero permite la guanfacina / atomoxetina. En los casos en que los psicoestimulantes constituyeran un tratamiento eficaz del TDAH de los deportistas con trastorno bipolar, pero no la guanfacina/atomoxetina, estos pacientes-deportistas deberán presentar una AUT, junto con la certificación y la documentación acreditativa del médico.

[☆] Este trabajo fue presentado parcialmente en la 19th Annual Conference of the International Society of Bipolar Disorders, Washington DC, 4-7 de mayo de 2017.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kaufmakr@rwjms.rutgers.edu, adamskaufman@verizon.net (K. R. Kaufman).

Temblo secundario al litio: a menudo se prescriben betabloqueantes para controlar el temblor secundario al litio, pero que no están autorizados en deportes específicos (P2). Si los fármacos alternativos (primidona) resultan ineficaces, se recomienda una AUT.

Dolor: manejar el dolor crónico de los deportistas es difícil, ya que los analgésicos narcóticos (S7) y cannabinoides (S8) están prohibidos durante la competición. Cuando el dolor comórbido no se controla con fármacos autorizados, se requiere una AUT.

Conclusión: Los pacientes deportistas con trastorno bipolar y comorbilidades precisan enfoques holísticos, con valoración tanto del CMA como de la Lista de prohibiciones. Los deportistas deberían realizar un listado de todos los fármacos, incluyendo diagnósticos / obtención de una AUT / verificación del estado de la medicación propuesta (prohibida / restringida / permitida) con la Federación Internacional pertinente y/o las Organizaciones Olímpicas. Los médicos deberán ser conocedores de esta problemática a la hora de tratar a los pacientes deportistas.

© 2017 FC Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Comorbidities;
Sports;
Ethics;
Doping violation;
World anti-doping code, prohibited list, and therapeutic use exemptions;
Psychopharmacology;
Hypothetical cases;
Education;
Clinical care

Bipolar disorders and comorbid conditions – Ethical considerations in sports

Abstract

Introduction: The goal of pharmacologic intervention is therapeutic outcome – maximal efficacy with minimal adverse effects. In treating bipolar disorder, this may be complicated by comorbidities and/or adjunctive medications required to address adverse effects. Optimal rational polypharmacy may maximize therapeutic outcome yet could create ethical issues in competitive sports. The World Anti-Doping Code (WADC) and yearly published World Anti-Doping Agency Prohibited List are intended to deter and sanction athletes using performance-enhancing agents while promoting an even playing field for all competitors. This paper presents three hypothetical examples (ADHD / lithium-tremor / pain) wherein unintended Prohibited List contravention would result in doping violation disqualifications without approved Therapeutic Use Exemptions (TUEs).

Method: Hypothetical case analyses with literature review.

Results: Comorbid ADHD – the Prohibited List precludes psychostimulants (methylphenidate / amphetamines) in competition (S6) but permits guanfacine / atomoxetine. When psychostimulants effectively treat ADHD in athletes with bipolar disorder but guanfacine / atomoxetine do not, these patient-athletes, with clinician's certification and supportive documentation, should file TUEs.

Lithium-tremor – beta-blockers are frequently prescribed to control lithium-tremor but are not permitted for specific sports (P2). If alternatives (primidone) are ineffective, TUEs are indicated.

Pain – chronic pain management is difficult in athletes as narcotic analgesics (S7) and cannabinoids (S8) are prohibited in competition. When comorbid pain is not controlled with approved medications, TUEs are required.

Conclusion: Patient-athletes with bipolar disorder and comorbidities require holistic approaches with appreciation of both the WADC and Prohibited List. Athletes should list all medications with diagnoses / obtain TUEs / verify proposed medication status (banned/restricted / permitted) with appropriate International Federations and/or Olympic organizations. Clinicians should be cognizant of these issues when treating patient-athletes.

© 2017 FC Barcelona. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos bipolares se han descrito como una enfermedad mental severa con una prevalencia de por vida del 4,4% en Estados Unidos y del 2,4% en todo el mundo^{1,2}. Un metaanálisis reciente, que aborda la prevalencia en atención primaria, señaló una prevalencia actual del 3,7%³. Los trastornos bipolares están asociados a importantes comorbilidades médicas y psiquiátricas⁴, tienen una carga de enfermedad global desproporcionada⁵ y con frecuencia se

complican con conductas suicidas^{6,7}. Por tanto, un diagnóstico precoz con intervenciones farmacológicas es clave para resultados a largo plazo de pacientes con trastornos bipolares.

El objetivo de una intervención farmacológica, tanto en los ensayos de investigación como en atención médica, es el resultado terapéutico: eficacia máxima con un mínimo de efectos adversos⁸. En el tratamiento de los trastornos bipolares ello puede complicarse por comorbilidades y/o medicamentos complementarios necesarios para tratar los efec-

tos adversos. La polifarmacia racional óptima puede maximizar el resultado terapéutico, pero podría crear problemas éticos en la competición deportiva.

El Código Mundial Antidopaje (CMA)⁹ y la Lista de prohibiciones del Código Mundial Antidopaje¹⁰, publicada anualmente, tienen por objeto disuadir y sancionar a los deportistas que utilizan agentes para mejorar el rendimiento y, al mismo tiempo, promover un terreno de juego equitativo para todos los competidores. Los criterios de inclusión de sustancias en la Lista de prohibiciones se describen en la Sección 4.3.1 del CMA:

- «4.3.1. Se considerará la inclusión de una sustancia o método en la Lista de prohibiciones si la Agencia Mundial Antidopaje (WADA), a su exclusivo criterio, determina que la sustancia o el método cumplen con dos de los tres criterios siguientes:
- »4.3.1.1. Evidencia médica u otra evidencia científica, efecto farmacológico o experiencia que la sustancia o método, solo o en combinación con otras sustancias o métodos, tiene el potencial de mejorar o mejora el rendimiento deportivo.
 - »4.3.1.2. Evidencia médica u otra evidencia científica, efecto farmacológico o experiencia que indique que el uso de la sustancia o método representa un riesgo real o potencial para la salud del deportista.
 - »4.3.1.3. Determinación de la WADA que el uso de la sustancia o método viola el espíritu del deporte descrito en la introducción al Código»⁹.

La palabra clave en la sección 4.3 es «potencial», y la Lista de prohibiciones se refiere a «y otras sustancias con un efecto químico o biológico similar»^{9,10}. Como tal, numerosas sustancias que no están en la Lista de prohibiciones pueden cumplir estos criterios. Esto es especialmente pertinente en los trastornos bipolares con trastornos comórbidos en que se usan con frecuencia psicotrópicos no aprobados^{11,12}. Además, las sustancias que alguna vez fueron observadas o consideradas «relacionadas» se han anticipado a la Lista de prohibiciones¹³. Dado que existe una responsabilidad estricta por las infracciones de dopaje, es obligatorio que los deportistas enumeren todas las sustancias y, según se indica, obtengan una Autorización de uso terapéutico (AUT)¹⁴. Los criterios para obtener una AUT incluyen:

- «4.1. A un deportista se le puede otorgar una AUT si (y solo si) puede demostrar que se cumplen cada una de las siguientes condiciones:
- a) La sustancia prohibida o método prohibido en cuestión son necesarios para tratar una afección médica aguda o crónica, de modo que el deportista experimentaría un deterioro significativo de su salud si la sustancia prohibida o el método prohibido fueran suspendidos.
 - b) El uso terapéutico de la sustancia prohibida o el método prohibido es altamente improbable que produzca una mejora adicional del rendimiento más allá de lo que podría anticiparse al volver al estado de salud normal del deportista después del tratamiento de la afección médica aguda o crónica.
 - c) No existe una alternativa terapéutica razonable al uso de la sustancia prohibida o el método prohibido»¹⁴.

Este artículo plantea tres ejemplos hipotéticos de tratamiento de trastornos bipolares con comorbilidades (trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH] comórbido, temblor inducido por litio y dolor comórbido) en los que la contravención no intencionada de la Lista de prohibiciones podría producir descalificaciones por infracción de dopaje, sin AUT aprobadas.

Método

Estudio de casos hipotéticos con revisión de la literatura.

Casos

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Una mujer gimnasta de élite, de 19 años, en la escuela primaria fue derivada a un «equipo de estudio del niño» porque acusaba falta de atención, y después de una valoración exhaustiva se le diagnosticó falta de atención por TDAH. Los padres rechazaron psicoestimulantes estándar. La atomoxetina tuvo un beneficio y mantenimiento limitados, y la administración de guanfacina disminuyó, pero no resolvió, las características del TDAH. A los 14 años tuvo un primer episodio depresivo mayor que remitió con el curso de un tratamiento ambulatorio de fluoxetina, de 7 meses. A los 15 años desarrolló características hipomaniacas seguidas de un episodio depresivo mayor recurrente que se trató eficazmente con lamotrigina 100 mg al acostarse. Fue diagnosticada formalmente de trastorno bipolar II y TDAH. A los 16 años, con un episodio hipomaniaco recurrente, en la cena se agregaron 40 mg de lurasidona a su lamotrigina. Entonces sus padres acordaron sustituir los psicoestimulantes por guanfacina para maximizar el control de los síntomas del TDAH, con todos los síntomas del TDAH resueltos con metilfenidato-XR 18 mg, por la mañana. No hubo síntomas recurrentes bipolares o de TDAH en los últimos 3 años. Como deportista de élite, solicitó la documentación a su pediatra y a su psiquiatra para cumplimentar una AUT que le permitiera continuar el tratamiento con metilfenidato, que es una sustancia prohibida (S6) en competición.

Temblor inducido por litio

Un varón arquero de élite, de 25 años, fue hospitalizado por primera vez psiquiátricamente y se le diagnosticó un trastorno bipolar I tras un episodio maniaco con características psicóticas, a la edad de 13 años, que respondió al haloperidol con divalproex sódico. A partir de entonces desarrolló un episodio depresivo posmaniaco con comportamiento suicida, que fue eficazmente tratado con divalproex sódico y lamotrigina. Esta combinación no fue efectiva para la terapia de mantenimiento, a pesar de las titulaciones de la dosis con supervisión de fármacos terapéuticos, porque tuvo más ingresos psiquiátricos recurrentes—dos episodios maniacos y tres episodios depresivos— antes de los 20 años. Cada episodio depresivo se asoció al comportamiento suicida. Los ensayos psicotrópicos adicionales con oxcarbazepina, quetiapina, aripiprazol y lurasidona funcionaron solo en los episodios agudos. A los 20 años aceptó iniciar el tratamiento con litio y se mantuvo estable, sin episodios adicionales o síntomas subclínicos, con una dosis diaria total de

litio de 900 mg y con un nivel de litio en sangre de 0,55 mEq/l. Tuvo dependencia polisustancia comórbida (alcohol y benzodiazepinas) en la preadolescencia, ahora en remisión crónica. El curso del tratamiento con litio se complicó por un temblor de nueva aparición dependiente de la dosis. Para minimizar este temblor se ajustó el litio, de una dosis diaria máxima de 1.350 mg (nivel 0,95 mEq/l) hasta la dosis de mantenimiento actual. Ni la primidona (ajustada a 125 mg, dos veces al día) ni la gabapentina (ajustada a 300 mg, dos veces al día) mejoraron este temblor, y el topiramato le causó dificultades para encontrar las palabras; sin embargo, su temblor se resolvió totalmente con 40 mg de propranolol dos veces al día. Como atleta de élite, solicitó una AUT para que se le permitiera continuar con el tratamiento con propranolol, que es una sustancia prohibida (P2) en tiro con arco.

Dolor

Una mujer ciclista de 33 años fue diagnosticada por primera vez de un trastorno bipolar I durante un ingreso psiquiátrico por un episodio maniaco, a los 18 años. Fue tratada eficazmente con divalproex sódico, pero lo suspendió a consecuencia de un aumento de peso, tras ser readmitida a los 20 años por un segundo episodio maniaco. Durante esta segunda admisión se le diagnosticó un trastorno explosivo intermitente comórbido. Para controlar ambas afecciones y, al mismo tiempo, minimizar la inducción de enzimas que afectaran a su medicación anticonceptiva, empezó con oxcarbazepina y se le tituló una dosis de mantenimiento de 600 mg, dos veces al día, con resolución de otras características bipolares y de cólera. Sus afecciones médicas comórbidas clave fueron osteoartritis progresiva en ambas rodillas y codo izquierdo, y un síndrome de dolor crónico, a consecuencia de una intervención quirúrgica de su antebrazo izquierdo, después de un accidente de entrenamiento. Los tratamientos iniciales incluyeron glucosamina, condroitina y paracetamol, con ejercicios prolongados, a los que se agregaron AINE tópicos / orales para controlar mejor su dolor. Con el tiempo, estos tratamientos no fueron lo suficientemente efectivos como para permitir una competición continua, requiriendo la progresión a tramadol y, posteriormente, a oxicodona. Con el ejercicio prolongado combinado, los AINE y una reducida dosis de oxicodona, tenía un dolor limitado y podía volver a los niveles anteriores de rendimiento de élite. La adición de cannabinoides disminuyó aún más su dolor con la reducción asociada al uso de opiáceos. Dado que tanto los analgésicos narcóticos (S7) como la marihuana (S8) están prohibidos en la competición, ella solicitó una AUT apropiada, con la ayuda de su equipo médico.

Discusión

Estos casos hipotéticos son únicos y permiten el desarrollo y la discusión de puntos clave del trastorno bipolar, condiciones comórbidas, farmacoterapia y consideraciones éticas en el deporte, tal como se describe en el CMA.

En primer lugar, el trastorno bipolar inicial se ha asociado a la dependencia comórbida del alcohol / sustancias dependientes, ansiedad comórbida, incremento de conductas sui-

cidas e incremento de depresión severa, todas de acuerdo con un pronóstico potencialmente malo que respalda la necesidad de un diagnóstico e intervención tempranos¹⁵.

En segundo lugar, a menudo se ha subestimado el importante grado de trastornos psiquiátricos comórbidos con trastornos bipolares. La literatura reciente aborda las tasas de prevalencia de trastornos bipolares y constata afecciones psiquiátricas comórbidas: > 40% en cualquier trastorno de ansiedad¹⁶, > 20% en TDAH¹⁷ y > 20% en trastornos por consumo de alcohol y sustancias^{18,19}. La presencia de comorbilidades puede variar en función de la edad de la población y el contexto, con incremento de comorbilidades psiquiátricas reportadas en el trastorno bipolar pediátrico (> 60% en los trastornos de ansiedad, > 40% en TDAH)⁶. Además, en una encuesta nacional (n = 34.653), el 19,71% de los que eran coléricos tuvieron un trastorno bipolar comórbido y en un estudio reducido > 60% de los pacientes con trastorno bipolar deprimido tuvieron ataques de cólera^{20,21}. Estas tasas de prevalencia enfatizan la necesidad de que los médicos estimen que los pacientes con trastorno bipolar tienen un alto riesgo de trastornos psiquiátricos comórbidos específicos, que consideren estas condiciones en el momento del diagnóstico inicial y longitudinalmente, y que aborden las intervenciones farmacológicas que puedan servir para tratar trastornos múltiples.

En tercer lugar, la farmacoterapia del trastorno bipolar requiere la minimización de los efectos adversos, especialmente en poblaciones específicas de riesgo. Estas poblaciones incluyen —pero no se limitan— a: mujeres en edad fértil, embarazo, pacientes con enfermedades renales / hematopoyéticas / hepáticas, pacientes con condiciones médicas y psiquiátricas comórbidas que requieren mínima inducción metabólica, pacientes con síndrome metabólico o antecedentes familiares de trastorno metabólico, pacientes con antecedentes de reacciones a los medicamentos (síndrome de Steven Johnson) y geriatría.

En cuarto lugar, las conductas suicidas (ideación suicida, intento de suicidio y suicidio) son una de las grandes preocupaciones en el curso de la enfermedad y el tratamiento de los trastornos bipolares. Específicamente, la ideación suicida ha sido reportada en ~ 50% y los intentos de suicidio en ~ 25% de pacientes bipolares, respectivamente, con una tasa de mortalidad estandarizada de suicidio de más de 20 veces que en la población general^{6,7,22,23}. Dado que el suicidio es la causa de muerte de un 15-20% de todos los pacientes con trastorno bipolar²⁴, el tratamiento requiere que se consideren las estrategias de prevención del suicidio. Múltiples ensayos aleatorios controlados y metaanálisis describen las importantes propiedades antisuicidio del litio en los trastornos del estado de ánimo (odds ratio de suicidio de 0,13 comparada con el placebo²⁵; tratamiento con litio con una disminución del 80% en todos los actos suicidas con reducción de la letalidad de los actos²⁶; interrupción del mantenimiento del litio, con un riesgo 20 veces mayor de actos suicidas durante el primer año sin litio²⁷).

En quinto lugar, hay pocos estudios que aborden las tasas de prevalencia de trastornos psiquiátricos entre los deportistas, y no hay ninguno que trate específicamente los trastornos bipolares²⁸. Una pequeña encuesta de psiquiatras deportivos (n = 40) observó el uso preferencial de lamotrigina en los trastornos bipolares²⁹. Los deportes y el ejercicio

son considerados importantes para el bienestar de la salud física y mental, con mejores medidas de calidad de vida, mayor socialización y disminución del estigma^{30,31}; sin embargo, se ha cuestionado si el ejercicio es un tratamiento apropiado para el trastorno bipolar y requiere más investigación³².

En sexto lugar, las consideraciones éticas en el deporte requieren que todos los deportistas se adhieran al CMA haciendo hincapié en la Lista de prohibiciones y obtengan una AUT, como se ha indicado. Cuando se obtiene una AUT, hay que tener en cuenta dos cuestiones: a) si el deportista se ha estabilizado con un medicamento prohibido para una enfermedad grave o comorbilidad asociada, debe ordenarse a ese atleta probar un medicamento aprobado con un historial previo de respuesta inferior; b) los medicamentos prohibidos en la competición ¿deben suspenderse de manera excepcional en una competición determinada? Los tres casos presentados abordan estos puntos.

Séptimo, los psicoestimulantes (metilfenidato y sales mixtas de anfetamina) son tratamientos preferenciales de primera línea para el TDAH, seguidos por los no psicoestimulantes (atomoxetina y guanfacina)^{33,34}. Los psicoestimulantes son sustancias prohibidas durante la competición (S6), mientras que tanto la atomoxetina como la guanfacina están permitidas¹⁰. En el caso presentado de TDAH, la atomoxetina no fue eficaz y la guanfacina solo tuvo un beneficio parcial que finalmente condujo a un tratamiento exitoso con metilfenidato-XR. Sin obtener una AUT, el CMA requeriría que el gimnasta tomara o atomoxetina / guanfacina, claramente inferior, durante la competición, o que no tomara metilfenidato durante la competición. En el primer caso, el TDAH de la gimnasta se trataría solo parcialmente y, en el segundo, el TDAH seguiría sin tratamiento, sin respetar el objetivo del CMA de competir en igualdad de condiciones⁹. El gimnasta de competición debe estar atento para evitar deducciones de puntuación innecesarias, pero costosas; pensar que pueden ocurrir deducciones por cada falta de presentación (admitir la puntuación del jurado) antes y/o después de un ejercicio (0,30), al no iniciar un ejercicio dentro de los 30 segundos de haber sido señalado por el juez o la luz verde (0,30), por la vestimenta inapropiada (0,30), y por exceso de tiempo en cada ejercicio (0,10)³⁵. Como se recoge en los criterios 4.1a, 4.1b y 4.1c, en este caso está indicada una AUT¹⁴.

En octavo lugar, los betabloqueadores (propranolol) y la primidona son tratamientos preferenciales de primera línea para el temblor esencial (clase A) seguidos de la gabapentina (B), el topiramato (B) y otras intervenciones de menor nivel basadas en la evidencia^{36,37}. Además de la reducción de dosis en los temblores inducidos por litio, con escasos estudios de investigación, las farmacoterapias para el temblor del litio reflejan las recomendaciones del temblor esencial³⁸. Los betabloqueadores son sustancias prohibidas, tanto durante la competición como fuera de ella, en tiro con arco (P2), mientras que primidona, gabapentina y topiramato están permitidos¹⁰. En el caso del temblor por litio, la reducción de la dosis de litio disminuyó la gravedad del temblor, sin incremento de los síntomas subclínicos entre episodios³⁹. Los ensayos de primidona, gabapentina y topiramato no fueron efectivos y se evitaron las benzodiacepinas debido a su historial de dependencia polisustancia. Su temblor inducido por litio se resolvió

con propranolol; sin embargo, sin AUT, se le exigiría que cambiara su agente estabilizador del estado de ánimo, ya que los otros tratamientos reconocidos para este temblor habían sido ineficaces. Este caso es un ejemplo típico de mal pronóstico: aparición temprana con dependencia de sustancias comórbidas y conductas suicidas. En 7 años hubo 7 episodios distintos (3 maníacos y 4 depresivos), incluyendo 4 intentos de suicidio. Numerosas farmacoterapias (anticonvulsivos de tercera generación y antipsicóticos de tercera generación, individualmente, en combinación y titulación de la dosis) solo fueron efectivas en episodios agudos. Con el mantenimiento con litio, se mantuvo estable durante 5 años sin más conductas suicidas. Teniendo en cuenta la literatura significativa sobre suicidio bipolar, solicitar que este atleta cambie los psicotrópicos estaría contraindicado y podría poner en peligro su vida, tanto por el aumento de conductas suicidas como por la letalidad de sus actos^{26,27}. Como se recoge en los criterios 4.1a, 4.1b y 4.1c, en este caso está indicada una AUT¹⁴.

Noveno, el manejo del dolor es un problema complejo que compensa la necesidad de disminuir la severidad del dolor, tanto con su impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud CVRS⁴⁰⁻⁴³ como su interrelación significativa con la salud mental⁴⁴⁻⁴⁷, mientras que se evitan intervenciones excesivas que pueden llevar a la dependencia. Con una mayor severidad del dolor asociada a la progresión de la enfermedad, el tratamiento del dolor puede evolucionar desde fármacos, fármacos no opiáceos, opiáceos, hasta potenciales cannabinoides adyuvantes, e incluso tratamientos quirúrgicos. El caso descrito —dolor osteoarticular con un síndrome de dolor crónico postraumático— es un ejemplo de evolución del tratamiento para controlar el dolor persistente. Hay varios aspectos especiales en este caso. Se ha observado que la oxcarbazepina en modelos de roedores tiene un efecto analgésico sinérgico, tanto con paracetamol como con AINE^{48,49}. El tramadol, aunque es un opioide débil con propiedades adictivas, no es una sustancia prohibida, sino que se incluye como parte del programa de seguimiento⁵⁰; como tal, el tramadol todavía está aprobado para el uso de deportistas⁵¹. Como los analgésicos narcóticos son sustancias prohibidas en la competición (S8)¹⁰, no se permitiría a la ciclista usar oxycodona para controlar su dolor sin una AUT; sin embargo, la ciclista había seguido las directrices generales para el control del dolor, no farmacológico y no narcótico farmacológico, de modo que se le debería permitir el uso de oxycodona⁵². Además, para minimizar la dosificación analgésica narcótica total con la intención final de cambiar de oxycodona a tramadol, la ciclista agregó cannabinoides, que también son una sustancia prohibida en la competición (S9)¹⁰. La literatura reciente sugiere que los cannabinoides son beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico no canceroso, incluida la artritis, y en modelos animales pueden modificar la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que los cannabinoides podrían utilizarse potencialmente como tratamiento para el proceso de la enfermedad subyacente^{53,54}. Como se recoge en los criterios 4.1a, 4.1b y 4.1c, en este caso está indicada una AUT¹⁴.

Las futuras investigaciones deben incluir: a) las tasas de prevalencia de enfermedades psiquiátricas específicas de los deportistas, como el trastorno bipolar, del cual escasean los

datos²⁸; b) estudios basados en la evidencia que aborden si los deportistas con enfermedades psiquiátricas específicas, cuando son tratados con una sustancia prohibida, obtienen alguna mejora en su rendimiento (considerar los estimulantes en TDAH); c) estudios basados en la evidencia que determinan si una sustancia prohibida, más allá del tratamiento sintomático, también puede modificar la progresión de la enfermedad (reflexionar sobre los canabinoides para el dolor de la artritis); d) datos nacionales e internacionales sobre qué psicotrópicos se usan en las enfermedades psiquiátricas específicas entre los deportistas, y e) estudios bien diseñados para determinar el beneficio terapéutico del ejercicio y el deporte de pacientes con trastornos bipolares³².

La principal fortaleza y la mayor debilidad de este documento se relacionan con el uso de casos de trastorno bipolar simulado. En estos casos es posible desarrollar presentaciones complejas que permitan una mayor comprensión del proceso de la enfermedad (comorbilidades, prevalencia, conductas suicidas, efectos adversos del tratamiento) a partir del cual se puedan sugerir opciones de tratamiento paso a paso, tanto para el bienestar del paciente como para la seguridad en el contexto del CMA. Sin embargo, los casos simulados no pueden generalizarse y no representan las decisiones que tomaría el Comité AUT (CAUT) de una determinada Organización Nacional Antidopaje¹⁴ en casos reales o si las decisiones nacionales del CAUT serían coherentes. Es importante valorar casos reales con decisiones para comprender mejor en qué medida las autoridades deportivas reconocen las necesidades de salud del deportista. El médico siempre debe recordar que los deportistas son ante todo pacientes y el CMA no es el árbitro de su salud.

Conclusiones

Los pacientes deportistas con trastorno bipolar y comorbilidades requieren enfoques holísticos con valoración, tanto del CMA como de la Lista de prohibiciones. Específicamente, la principal responsabilidad de un médico es la salud, el bienestar y la seguridad de todos los pacientes, incluidos los pacientes deportistas. Una consideración secundaria pertinente a los pacientes deportistas es el uso de farmacoterapias de la Lista de prohibiciones, que pueden ser necesarias en función de la complejidad de los casos individuales. Un ejemplo de caso hipotético fue la necesidad de tratamiento con litio de un paciente bipolar complejo con antecedentes de múltiples intentos de suicidio como un medio tanto para maximizar la estabilización de su estado de ánimo como para minimizar el comportamiento suicida con el temblor del litio resultante que solo respondía al propranolol.

Los deportistas deben enumerar todos los medicamentos con los respectivos diagnósticos, verificar el estado de medicación propuesto (prohibido / restringido / permitido) con las Federaciones Internacionales y/o los Comités Olímpicos Nacionales correspondientes, para evitar infracciones por dopaje involuntarias, y obtener una AUT cuando esté indicado. Los médicos deben conocer esta problemática cuando tratan a pacientes deportistas, revisar todos los medicamentos con posibles implicaciones de la Lista de Prohibiciones y, cuando sea indicado, colaborar con la documentación solicitada.

Financiación

Esta investigación no ha recibido subvención específica alguna de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-52.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51.
3. Stubbs B, Vancampfort D, Solmi M, Veronese N, Fornaro M. How common is bipolar disorder in general primary care attendees? A systematic review and meta-analysis investigating prevalence determined according to structured clinical assessments. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:631-9.
4. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8.
5. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord*. 2016;18:440-50.
6. Hauser M, Galling B, Correll CU. Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: A systematic review of prevalence and incidence rates, risk factors, and targeted interventions. *Bipolar Disord*. 2013;15:507-23.
7. Goffin KC, dell'Osso B, Miller S, Wang PW, Holtzman JN, Hooshmand F, et al. Different characteristics associated with suicide attempts among bipolar I versus bipolar II disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2016;76:94-100.
8. Kaufman KR. Comparative bioethics in bipolar and epilepsy research. *Seizure*. 2002;11:51-6.
9. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code 2015 [efectivo 1 Ene 2015; consultado 11 Feb 2017]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>
10. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code: The 2017 Prohibited List International Standard [efectivo 1 Ene 2017; consultado 11 Feb 2017]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf
11. Kaufman KR. Anticonvulsants in sports: Ethical considerations. *Epilepsy Behav*. 2007;10:268-71.
12. Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav*. 2011;21:1-11.
13. Kaufman KR. Modafinil in sports: Ethical considerations. *Br J Sports Med*. 2005;39:241-4.
14. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code: International Standard for Therapeutic Use Exemptions [efectivo 1 Ene 2016; consultado 11 Feb 2017]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2016-istue-final-en_0.pdf
15. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2016;18:389-403.
16. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorder.

- ders: A meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*. 2015;2:1405-19.
17. Perroud N, Cordera P, Zimmermann J, Michalopoulos G, Bancila V, Prada P, et al. Comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder in a specialized mood disorders outpatient clinic. *J Affect Disord*. 2014;168:161-6.
 18. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:345-51.
 19. Nesvåg R, Knudsen GP, Bakken IJ, Høye A, Ystrom E, Surén P, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: A registry-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50:1267-76.
 20. Okuda M, Picazo J, Olsson M, Hasin DS, Liu SM, Bernardi S, et al. Prevalence and correlates of anger in the community: Results from a national survey. *CNS Spectr*. 2015;20:130-9.
 21. Perlis RH, Smoller JW, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA, Sachs GS. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;79:291-5.
 22. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: Risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17:491-511.
 23. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:785-802.
 24. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: Epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 2012;143:16-26.
 25. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
 26. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2006;8:625-39.
 27. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl. 2:77-84.
 28. Reardon CL, Factor RM. Sport psychiatry: A systematic review of diagnosis and medical treatment of mental illness in athletes. *Sports Med*. 2010;40:961-80.
 29. Reardon CL, Creado S. Psychiatric medication preferences of sports psychiatrists. *Phys Sportsmed*. 2016;44:397-402.
 30. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical activity interventions for people with mental illness: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:964-74.
 31. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:6-12.
 32. Malhi GS, Byrow Y. Exercising control over bipolar disorder. *Evid Based Ment Health*. 2016;19:103-5.
 33. Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: A systematic review. *JAMA*. 2016;315:1997-2008.
 34. Sikirica V, Findling RL, Signorovitch J, Erder MH, Dammerman R, Hodgkins P, et al. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit / hyperactivity disorder in children and adolescents: Applying matching-adjusted indirect comparison methodology. *CNS Drugs*. 2013;27:943-53.
 35. Fédération Internationale de Gymnastique. 2017-2020 Code of Points: Women's Artistic Gymnastics [efectivo 1 Ene 2017; consultado 16 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.fig-gymnastics.com/publicdir/rules/files/wag/WAG%20CoP%202013-2016%20June%202015-E.pdf>
 36. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64:2008-20.
 37. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77:1752-5.
 38. Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: Pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:17-23.
 39. Goodnick PJ, Fieve RR, Schlegel A, Kaufman K. Lithium level and inter-episode symptoms in affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;75:601-3.
 40. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjøgren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain*. 1997;73:393-400.
 41. Hunfeld JA, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J, Van Suijlekom-Smit LW, et al. Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. *J Pediatr Psychol*. 2001;26:145-53.
 42. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123-30.
 43. Kiadaliri AA, Lamm CJ, de Verdier MG, Engström G, Turkiewicz A, Lohmander LS, et al. Association of knee pain and different definitions of knee osteoarthritis with health-related quality of life: A population-based cohort study in southern Sweden. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:121.
 44. Vinall J, Pavlova M, Asmundson GJ, Rasic N, Noel M. Mental health comorbidities in pediatric chronic pain: A narrative review of epidemiology, models, neurobiological mechanisms and treatment. *Children (Basel)*. 2016;3:E40.
 45. Stubbs B, Eggermont L, Mitchell AJ, De Hert M, Correll CU, Soundy A, et al. The prevalence of pain in bipolar disorder: A systematic review and large-scale meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:75-88.
 46. Murphy LB, Sacks JJ, Brady TJ, Hootman JM, Chapman DP. Anxiety and depression among US adults with arthritis: Prevalence and correlates. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:968-76.
 47. Wise BL, Niu J, Zhang Y, Wang N, Jordan JM, Choy E, et al. Psychological factors and their relation to osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartil*. 2010;18:883-7.
 48. Tomić MA, Vučković SM, Stepanović-Petrović RM, Ugrešić ND, Prostran MS, Bošković B. Synergistic interactions between paracetamol and oxcarbazepine in somatic and visceral pain models in rodents. *Anesth Analg*. 2010;110:1198-205.
 49. Stepanović-Petrović RM, Tomić MA, Vučković SM, Poznanović G, Ugrešić ND, Prostran MŠ, et al. Pharmacological interaction between oxcarbazepine and two COX inhibitors in a rat model of inflammatory hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;97:611-8.
 50. World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code: The 2017 Monitoring Program [efectivo 1 Ene 2017; consultado 19 Feb 2017]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_monitoring_program_eng_final.pdf
 51. Baume N, Jan N, Emery C, Mandanis B, Schweizer C, Giraud S, et al. Antidoping programme and biological monitoring before and during the 2014 FIFA World Cup Brazil. *Br J Sports Med*. 2015;49:614-22.
 52. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465-74.
 53. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain: A systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:735-44.
 54. La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci*. 2014;39:485-500.