



apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



TREBALL ORIGINAL

Trastorns bipolars i condicions comòrbides. Consideracions ètiques en l'esport[☆]

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, Estats Units d'Amèrica

^bDepartment of Neurology, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estats Units d'Amèrica

^cDepartment of Anesthesiology, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estats Units d'Amèrica

^dDepartment of Internal Medicine, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, Estats Units d'Amèrica

Rebut el 26 d'agost de 2017; acceptat el 16 d'octubre de 2017

PARAULES CLAU

Trastorn bipolar;
Comorbiditats;
Esports;
Ètica;
Violació de la norma antidopatge;
Codi mundial antidopatge, llista de prohibicions i autoritzacions d'ús terapèutic;
Psicofarmacologia;
Casos simulats;
Educació;
Atenció mèdica

Resum

Introducció: L'objectiu de la intervenció farmacològica és l'encert terapèutic: màxima eficàcia amb un mínim d'efectes adversos. En el tractament del trastorn bipolar, això pot resultar complicat degut a les comorbiditats i/o a la medicació complementària necessària per abordar els efectes adversos. La polifarmàcia racional òptima pot maximitzar el resultat terapèutic, tot i que podria comportar qüestions ètiques en els esports de competició. El Codi Mundial Antidopatge (CMA) i la Llista de prohibicions de l'Agència Mundial Antidopatge (WADA), publicada anualment, tenen per objectiu dissuadir i sancionar els esportistes que utilitzin agents per millorar el rendiment, i promoure un marc d'igualtat per a tots els competidors. Aquest document presenta tres exemples hipotètics (TDAH / tremolor secundari al liti / dolor) en què la contravenció no deliberada de la Llista de prohibicions podria derivar en una desqualificació per violació de la norma antidopatge si no hi ha una Autorització d'ús terapèutic (AUT) aprovada.

Mètode: Estudi de casos hipotètics amb revisió de la literatura.

Resultats: TDAH comòrbid: la Llista de prohibicions exclou els psicoestimulants (metilfenidat / anfetamines) en la competició (S6), però permet la guanfacina / atomoxetina. En els casos en què els psicoestimulants siguin un tractament eficaç per als esportistes amb TDAH amb trastorn bipolar, però no la guanfacina / atomoxetina, aquests pacients esportistes hauran de presentar una AUT, juntament amb el certificat i la documentació acreditativa del metge.

[☆] Aquest treball fou presentat parcialment a la 19th Annual Conference of the International Society of Bipolar Disorders, Washington DC, 4-7 de maig de 2017.

* Autor per a la correspondència.

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

Tremolor secundari al liti: sovint es prescriuen betablocadors per controlar el tremolor secundari al liti, però no estan autoritzats en esports específics (P2). Si els fàrmacs alternatius (primidona) resulten ineficaços, es recomana una AUT.

Dolor: tractar el dolor crònic dels esportistes és difícil, ja que els analgèsics narcòtics (S7) i cannabinoides (S8) estan prohibits durant la competició. Si el dolor comòrbid es controla amb fàrmacs no autoritzats, es requereix una AUT.

Conclusió: Cal un enfocament holístic per als pacients esportistes amb trastorn bipolar i comorbiditats, amb valoració tant del CMA com de la Llista de prohibicions. Els esportistes haurien de fer un llistat amb tots els seus fàrmacs, incloent-hi diagnòstics, per obtenir una AUT que verifiqui l'estat de la medicació proposada (prohibida / restringida / permesa) amb les Federacions Internacionals pertinents i/o les Organitzacions olímpiques. Els metges haurien de conèixer aquesta problemàtica a l'hora de tractar els pacients esportistes.

© 2017 FC Barcelona. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats.

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.

Introducció

Els trastorns bipolars s'han descrit com una malaltia mental severa amb una prevalença per a tota la vida del 4,4% als Estats Units d'Amèrica i del 2,4% a tot el món^{1,2}. Una meta-anàlisi recent que aborda la prevalença en atenció primària assenyalà una prevalença actual del 3,7%³. Els trastorns bipolars estan associats a comorbiditats mèdiques i psiquià-

triques importants⁴, tenen una càrrega de malaltia global desproporcionada⁵ i sovint es compliquen amb conductes suïcides^{6,7}. Per tant, un diagnòstic precoç, amb intervencions farmacològiques, és clau per a resultats a llarg termini de pacients amb trastorn bipolar.

L'objectiu d'una intervenció farmacològica, tant en assaigs d'investigació com en assistència mèdica, és el resultat terapèutic: eficàcia màxima amb un mínim d'efectes

adversos⁸. En el tractament dels trastorns bipolars, això es pot complicar per les comorbiditats i/o medicaments complementaris necessaris per tractar els efectes adversos. La polifarmàcia racional òptima pot maximitzar el resultat terapèutic però podria crear problemes ètics a la competició esportiva.

El Codi Mundial Antidopatge (CMA)⁹ i la Llista de prohibicions del Codi Mundial Antidopatge¹⁰, publicada anualment, tenen l'objectiu de dissuadir i sancionar els esportistes que usen agents per a la millora del rendiment i alhora promoure un camp de joc equitatiu per a tots els competidors. Els criteris d'inclusió de substàncies a la Llista de prohibicions es descriuen a la secció 4.3.1 del CMA:

«4.3.1. Es considera la inclusió d'una substància o mètode a la Llista de prohibicions si la WADA, al seu exclusiu criteri, determina que la substància o el mètode compleixen amb dos dels tres criteris següents:

- »4.3.1.1. Evidència mèdica o altra evidència científica, efecte farmacològic o experiència que la substància o mètodes, sola o en combinació amb altres substàncies o mètodes, té el potencial de millorar o millora el rendiment esportiu.
- »4.3.1.2. Evidència mèdica o altra evidència científica, efecte farmacològic o experiència que indiqui que l'ús de la substància o mètode representa un risc real o potencial per a la salut de l'esportista.
- »4.3.1.3. Determinació de la WADA que l'ús de la substància o mètode viola l'esperit de l'esport descrit a la introducció del Codi»⁹.

La paraula clau de la secció 4.3 és «potencial», i la Llista de prohibicions es refereix a «i altres substàncies amb un efecte químic o biològic similar»^{9,10}. Essencialment, nombroses substàncies que no són a la Llista de prohibicions poden complir aquests criteris. Això és especialment pertinent en els trastorns bipolars amb trastorns comòrbids en què sovint s'usen psicotròpics no aprovats^{11,12}. A més, les substàncies que alguna vegada van ser observades o considerades «relacionades» han estat anticipades a la Llista de prohibicions¹³. Ja que hi ha una responsabilitat estricta en les infraccions de dopatge, és obligatori que els esportistes enumerin totes les substàncies, i, tal com s'ha indicat, que obtinguin una Autorització d'ús terapèutic (AUT)¹⁴. Els criteris per obtenir una AUT inclouen:

«4.1. A un esportista se li pot atorgar una AUT si (i només si) pot demostrar que compleix cadascuna de les condicions següents:

- a) La substància prohibida o el mètode prohibit en qüestió són necessaris per tractar una afecció mèdica aguda o crònica, de manera que l'esportista experimentaria un deteriorament significatiu de la salut si la substància prohibida o el mètode prohibit no li fossin administrats.
- b) L'ús terapèutic de la substància prohibida o el mètode prohibit és altament improbable que produeixi una millora addicional del rendiment, més enllà del que es podria anticipar en tornar a l'estat de salut normal de l'esportista després del tractament de l'afecció mèdica, aguda o crònica.

c) No existeix una alternativa terapèutica raonable a l'ús de la substància prohibida o al mètode prohibit»¹⁴.

Aquest article presenta tres exemples hipotètics de tractament de trastorns bipolars amb comorbiditats (trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat [TDAH] comòrbid, tremolor induït pel liti i dolor comòrbid) en què la contravençió no intencionada de la Llista de prohibicions podria produir desqualificacions per infracció de dopatge sense AUT aprovades.

Mètode

Estudi de casos hipotètics amb revisió de la literatura.

Casos

TDAH

Una dona gimnasta d'elit de 19 anys, a l'escola primària, fou derivada a un «equip d'estudi del nen» per una falta d'atenció notable i, després d'una valoració exhaustiva, se li diagnosticà falta d'atenció per TDAH. Els pares van rebutjar els psicoestimulants estàndard. L'atomoxetina tingué un benefici i manteniment limitats, i amb l'administració de guanfacina es van reduir, però no es resolgueren, les característiques del TDAH. Als 14 anys tingué un primer episodi depressiu major que va remetre amb un tractament ambulatori de fluoxetina, de 7 mesos. Als 15 anys desenvolupà trets hipomaniacs seguits d'un episodi depressiu major recurrent que es tractà eficaçment amb lamotrigina 100 mg, en anar a dormir. Fou diagnosticada formalment de trastorn bipolar II i TDAH. Als 16 anys, amb un episodi hipomaniac recurrent, a la lamotrigina se li agregaren 40 mg de lurasidona, a l'hora de sopar. Aleshores, els seus pares acceptaren substituir els psicoestimulants per la guanfacina, per maximitzar el control dels símptomes del TDAH; tots els símptomes del TDAH es resolgueren amb el metilfenidat-XR 18 mg, al matí. No hi hagué símptomes recorrents bipolars o de TDAH durant els tres últims anys. Com a esportista d'elit, en complimentar la petició d'una AUT que l'habilités per continuar el tractament amb metilfenidat, que és una substància prohibida (S6) en la competició, demanà l'informe al seu pediatre i psiquiatre.

Tremolor induït pel liti

Un home arquer d'elit, de 25 anys, fou hospitalitzat per primera vegada psiquiàtricament i se li diagnosticà un trastorn bipolar I, després d'un episodi maníac amb trets psicòtics, als 13 anys, que respongué a l'haloperidol amb divalproex sòdic. A partir d'aleshores desenvolupà un episodi depressiu postmaníac amb conducta suïcida, que fou tractat eficaçment amb divalproex sòdic i lamotrigina. Aquesta combinació no fou efectiva per a la teràpia de manteniment, malgrat les titulacions de les dosis amb supervisió de drogues terapèutiques, perquè tingué més ingressos psiquiàtrics recorrents —dos episodis maníacs i tres episodis depressius— abans dels 20 anys. Cada episodi depressiu s'associà a la conducta suïcida. Els assaigs amb psicotròpics addicionals amb oxcabazepina, quetiapina, aripiprazol i lurasidona funcionaren només en els episodis aguts. Als 20 anys, acceptà iniciar un

tractament amb liti i es mantingué estable sense episodis addicionals o símptomes subclínic, amb una dosi diària total de liti de 900 mg, amb un nivell de liti a la sang de 0,55 mEq/l. Tingué dependència polisubstància comòrbida (alcohol i benzodiazepines) a la preadolescència, actualment en remissió crònica. El curs del tractament amb liti es complicà amb un tremolor de nova aparició depenent de la dosi. Per minimitzar aquest tremolor, s'ajustà la dosi de liti diària a un màxim de 1.350 mg (nivell 0,95 mEq/l) fins a la dosi de manteniment actual. Ni la primidona (ajustada a 125 mg, dues vegades al dia) ni la gabapentina (ajustada a 300 mg, dues vegades al dia) milloraren aquest tremolor, i el topiramet li provocà dificultat per trobar les paraules; tanmateix, el tremolor se li resolgué totalment amb 40 mg de propranolol, dues vegades al dia. Com a esportista d'elit, sol·licità una AUT per tal de què se li permetés continuar el tractament amb propranolol, que és una substància prohibida (P2) en el tir amb arc.

Dolor

Una dona ciclista, de 33 anys, fou diagnosticada per primera vegada d'un trastorn bipolar I durant un ingrés psiquiàtric per un episodi maníac, als 18 anys. Fou tractada eficaçment amb divalproex sòdic, però el suspengué a conseqüència d'un augment de pes, en ser readmesa, als 20 anys, per un segon episodi maníac. Durant aquesta segona admissió se li diagnosticà un trastorn explosiu comòrbid intermitent. Per controlar ambdues afeccions, i al mateix temps minimitzar la inducció d'enzims que li afectessin la medicació anticonceptiva, començà amb oxcarbazepina i se li titulà una dosi de manteniment de 600 mg, dues vegades al dia, amb resolució d'altres trets bipolars i de còlera. Les seves afeccions mèdiques comòrbides clau foren osteoartritis progressiva en ambdós genolls i colze esquerre, i una síndrome de dolor crònic a conseqüència d'un intervenció quirúrgica a l'avantbraç esquerre després d'un accident a l'entrenament. El tractament inicial inclogué glucosamina, condroitina i paracetamol amb exercici prolongat, al que se li agregaren AINE tòpics/orals per controlar-li millor el dolor. Amb el temps, aquest tractament no fou suficientment efectiu per permetre-li una competició continuada i calgué passar a tramadol i, posteriorment, a oxicodona. Amb l'exercici prolongat combinat, els AINE i una dosi reduïda d'oxicodona, tingué un dolor limitat i pogué tornar al nivell de rendiment d'elit anterior. L'addició de cannabinoides disminuí encara més el seu dolor amb la reducció associada a l'ús d'opiàtics. Com que tant els analgèsics narcòtics (S7) com la marihuana (S8) estan prohibits en la competició, ella sol·licità una AUT apropiada amb l'ajuda del seu equip mèdic.

Discussió

Aquests casos hipotètics són únics i permeten el desenvolupament i la discussió de punts clau del trastorn bipolar, condicions comòrbides, farmacoteràpia i consideracions ètiques de l'esport, tal com es descriu en el CMA.

En primer lloc, el trastorn bipolar inicial s'ha associat a la dependència comòrbida de l'alcohol / substàncies amb dependència, ansietat comòrbida, increment de conductes suïcides i un increment de depressió severa; totes aquestes con-

dicions tenen un pronòstic potencialment dolent que recolza la necessitat d'un diagnòstic i una intervenció precoç¹⁵.

En segon lloc, sovint s'ha subestimat l'important nombre de trastorns psiquiàtrics comòrbids amb trastorns bipolars. La literatura recent aborda les taxes de prevalença de trastorns bipolars i constata afeccions psiquiàtriques comòrbides: > 40% en tot trastorn d'ansietat¹⁶, > 20% en TDAH¹⁷ i > 20% en trastorns per consum d'alcohol i substàncies^{18,19}. La presència de comorbiditats pot variar en funció de l'edat de la població i el context amb increment de comorbiditats psiquiàtriques reportades en el trastorn bipolar pediàtric (> 60% en els trastorns d'ansietat, > 40% en TDAH)⁶. En una enquesta nacional (n = 34.653), el 19,71% dels que eren colèrics tingueren un trastorn bipolar comòrbid, i en un estudi reduït > 60% dels pacients deprimits amb trastorn bipolar tingueren atacs de còlera^{20,21}. Aquestes taxes de prevalença emfasitzen la necessitat que els metges valorin que els pacients amb trastorn bipolar tenen un alt risc de trastorns psiquiàtrics comòrbids específics, que considerin aquestes condicions en el moment del diagnòstic inicial i longitudinament, i que abordin les intervencions farmacològiques que puguin servir per tractar trastorns múltiples.

Terçer, la farmacoteràpia del trastorn bipolar requereix la minimització dels efectes adversos, especialment de les poblacions específiques de risc. Aquestes poblacions inclouen —però no es limiten— a: dones en edat fèrtil, embaràs, pacients amb malalties renals / hematopoètiques / hepàtiques, pacients amb estats mèdics i psiquiàtrics comòrbids que requereixen inducció metabòlica mínima, pacients amb síndrome metabòlica o antecedents familiars de trastorn metabòlic, pacients amb antecedents de reaccions als medicaments (síndrome de Steven Johnson) i geriatria.

Quart, les conductes suïcides (ideació suïcida, intent de suïcidi i suïcidi) són una preocupació important en el curs de la malaltia i el tractament dels trastorns bipolars. Específicament, la ideació suïcida s'ha reportat en ~ 50% i els intents de suïcidi en ~ 25% de pacients bipolars, respectivament, amb una taxa de mortalitat estandarditzada de suïcidi de més de 20 vegades que en la població general^{6,7,22,23}. Com que el suïcidi és la causa de mort d'un 15-20% de tots els pacients amb trastorn bipolar²⁴, el tractament requereix que es considerin les estratègies de prevenció del suïcidi. Diversos assaigs aleatoris controlats i metanàlisis descriuen les importants propietats antisuïcidi del liti en els trastorns de l'estat d'ànim (odds ratio de suïcidi de 0,13 comparada amb el placebo²⁵; tractament amb liti amb una disminució del 80% en tots els actes suïcides amb reducció de letalitat dels actes²⁶; interrupció del manteniment del liti, amb un risc 20 vegades major d'actes suïcides, durant el primer any sense liti²⁷).

Cinquè, hi ha pocs estudis que abordin les taxes de prevalença de trastorns psiquiàtrics entre esportistes, i no n'hi ha cap que tracti específicament els trastorns bipolars²⁸. Una reduïda enquesta de psiquiatres de l'esport (n = 40) observà l'ús preferent de lamotrigina en els trastorns bipolars²⁹. Els esports i l'exercici són considerats importants pel benestar de la salut física i mental, amb una millor qualitat de vida, major socialització i disminució de l'estigma^{30,31}; tanmateix, s'ha qüestionat si l'exercici és un tractament adequat per al trastorn bipolar, i es requereix més investigació³².

Sisè, les consideracions ètiques en l'esport requereixen que tots els esportistes s'adhereixin al CMA, emfasitzant la Llista de prohibicions, i que obtinguin una AUT, com s'ha indicat. Quan s'obté una AUT, cal tenir en compte dues qüestions: a) si l'esportista s'ha estabilitzat amb un medicament prohibit per a una malaltia severa o comorbiditat associada, caldria que l'esportista provés un medicament aprovat amb un historial previ de resposta inferior; b) els medicaments prohibits a la competició s'han de suspendre de manera excepcional en una competició determinada? Els tres casos exposats aborden aquests punts.

Setè, els psicoestimulants (metilfenidat i sals mixtes d'amfetamina) són tractaments preferents de primera línia en el tractament de TDAH, seguits pels no psicoestimulants (atomoxetina i guanfacina)^{33,34}. Els psicoestimulants són substàncies prohibides durant la competició (S6), mentre que tant l'atomoxetina com la guanfacina estan permeses¹⁰. En el cas presentat de TDAH, l'atomoxetina no fou eficaç i la guanfacina només tingué un benefici parcial que conduí finalment a un tractament exitós amb metilfenidat-XR. Sense obtenir una AUT, el CMA requeriria que la gimnasta prengués atomoxetina / guanfacina, clarament inferior, durant la competició, o que no prengués metilfenidat durant la competició. En el primer cas, el TDAH de la gimnasta es tractaria només parcialment i, en el segon, el TDAH seguiria sense tractament, sense respectar l'objectiu del CMA de competir en igualtat de condicions⁹. El gimnasta de competició ha d'estar atent per evitar deduccions de puntuació innecessàries, però costoses; pensar que poden ocórrer deduccions per cada falta de presentació (admetre la puntuació del jurat) abans i/o després d'un exercici (0,30), en no iniciar un exercici dins els 30 segons d'haver estat assenyalat pel jutge o la llum verda (0,30), per la vestimenta inapropiada (0,30) i per excés de temps en cada exercici (0,10)³⁵. Com recullen els criteris 4.1a, 4.1b i 4.1c, en aquest cas està indicada una AUT¹⁴.

Vuitè, els betablocadors (propranolol) i la primidona són tractaments preferents de primera línia per al tremolor essencial (classe A), seguits de la gabapentina (B), el topiram (B) i altres intervencions de menor nivell basades en l'evidència^{36,37}. A més de la reducció de dosis dels tremolors induïts pel liti, amb escassos estudis de recerca, les farmacoteràpies per al tremolor per liti reflecteixen les recomanacions del tremolor essencial³⁸. Els betablocadors són substàncies prohibides, tant durant la competició com fora, en el tir amb arc (P2), mentre que la primidona, la gabapentina i el topiram estan permesos¹⁰. En el cas del tremolor per liti, la reducció de la dosi de liti disminuí la gravetat del tremolor sense incrementar els símptomes subclínic entre episodis³⁹. Els assaigs amb primidona, gabapentina i topiram no foren efectius i s'evitaren les benzodiazepines degut al seu historial de dependència polisubstància. Resolgué el tremolor induït pel liti amb propranolol; tanmateix, sense una AUT, se li exigiria que canviés l'agent estabilitzador de l'estat d'ànim, ja que els altres tractaments reconeguts per aquest tremolor havien estat ineficaços. Aquest cas és un exemple clàssic de mal pronòstic: aparició precoç amb dependència de substàncies comòrbides i conductes suïcides. En 7 anys hi hagué 7 episodis diferents (3 maníacs i 4 depressius), incloent-hi 4 intents de suïcidi. Nombroses farmacoteràpies (anticonvulsius de ter-

cera generació i antipsicòtics de tercera generació individualment, en combinació, i titulació de la dosi) només foren efectives en episodis aguts. Amb el manteniment amb liti estigué estable durant 5 anys, sense més conductes suïcides. Tenint en compte la literatura significativa sobre suïcidi bipolar, sol·licitar que aquest esportista canviï els psicotròpics estaria contraindicat i podria posar en perill la seva vida, tant per l'augment de conductes suïcides com per la letalitat dels seus actes^{26,27}. Com recullen els criteris 4.1a, 4.1b i 4.1c, en aquest cas està indicada una AUT¹⁴.

Novè, el maneig del dolor és un problema complex que equilibra la necessitat de disminuir la severitat del dolor, tant amb el seu impacte negatiu sobre la CVRS⁴⁰⁻⁴³ com amb la seva interrelació significativa amb la salut mental⁴⁴⁻⁴⁷, mentre que s'eviten intervencions excessives que poden conduir a la dependència. Amb una major severitat del dolor associada a la progressió de la malaltia, el tractament del dolor pot evolucionar, des de sense fàrmacs, fàrmacs no opiacis i opiacis, fins a cannabinoides potencials adjuvants, i fins i tot tractaments quirúrgics. El cas descrit —dolor osteoartrític amb una síndrome de dolor crònic posttraumàtic— és un exemple d'evolució del tractament per controlar el dolor persistent. Hi ha diversos aspectes especials en aquest cas. S'ha observat que l'oxcarbazepina en models de rosegadors té un efecte analgèsic sinèrgic, tant amb paracetamol com amb AINE^{48,49}. El tramadol, tot i que és un opioide flux amb propietats addictives, no és una substància prohibida, sinó que s'inclou com a part del Programa de seguiment⁵⁰; com a tal, el tramadol encara està aprovat per a l'ús d'esportistes⁵¹. Com que els analgèsics narcòtics són substàncies prohibides a la competició (S8)¹⁰, no es permetria a la ciclista usar oxidona per controlar el dolor sense una AUT; tanmateix, la ciclista havia seguit les directrius generals per controlar el dolor, no farmacològic i no narcòtic farmacològic, de manera que se li hauria de permetre l'ús d'oxicodona⁵². A més, per minimitzar la dosificació analgèsica narcòtica total, amb la intenció final de canviar d'oxicodona a tramadol, la ciclista agregà cannabinoides, que també són una substància prohibida en competició (S9)¹⁰. La literatura recent suggereix que els cannabinoides són beneficiosos en el tractament del dolor crònic, no cancerós, inclosa l'artritis, en què en els models animals pot modificar la progressió de la malaltia, cosa que suggereix que els cannabinoides podrien utilitzar-se potencialment com a tractament en el procés de la malaltia subjacent^{53,54}. Com recullen els criteris 4.1a, 4.1b i 4.1c, en aquest cas està indicada una AUT¹⁴.

Les investigacions futures haurien d'incloure: a) les taxes de prevalença de malalties psiquiàtriques específiques dels esportistes, com el trastorn bipolar, del qual n'escassegen dades²⁸; b) estudis basats en l'evidència que abordin si els esportistes amb malalties psiquiàtriques específiques, quan són tractats amb una substància prohibida, obtenen alguna millora dels seu rendiment (considerar els estimulants en el TDAH); c) estudis basats en l'evidència que determinen si una substància prohibida, més enllà del tractament simptomàtic, també pot modificar la progressió de la malaltia (reflexionar sobre els cannabinoides per al dolor d'artritis); d) dades nacionals i internacionals sobre quins psicotròpics s'usen en les malalties psiquiàtriques específiques entre els esportistes, i e) estudis ben dissenyats per determinar el

benefici terapèutic de l'exercici i l'esport de pacients amb trastorns bipolars³².

La principal fortalesa i la major debilitat d'aquest document es relacionen amb l'ús de casos de trastorn bipolar simulat. En aquests casos és possible desenvolupar presentacions complexes que permetin una comprensió major del procés de la malaltia (comorbiditats, prevalença, conductes suïcides, efectes adversos del tractament) a partir de les quals es poden suggerir opcions de tractament pas a pas, tant per al benestar del pacient com per a la seguretat en el context del CMA. Tanmateix, els casos simulats no poden generalitzar-se i no representen les decisions que prendria el Comitè AUT (CAUT) d'una determinada organització nacional antidopatge¹⁴ en casos reals, o si les decisions nacionals del CAUT serien coherents. És important valorar casos reals amb decisions per comprendre millor en quina mesura les autoritats esportives reconeixen les necessitats de salut de l'esportista. El metge sempre ha de recordar que els esportistes primer són pacients i el CMA no és l'àrbitre de la seva salut.

Conclusions

Els pacients atletes, amb trastorn bipolar i comorbiditats, requereixen un enfocament holístic amb valoració, tant del CMA com de la Llista de prohibicions. Específicament, la principal responsabilitat d'un metge és la salut, el benestar i la seguretat de tots els pacients, inclosos els pacients esportistes. Una consideració secundària pertinent als pacients esportistes és l'ús de farmacoteràpies de la Llista de prohibicions que poden ser necessàries en funció de la complexitat dels casos individuals. Un exemple d'un cas hipotètic fou la necessitat de tractament amb liti d'un pacient bipolar complex amb antecedents de múltiples intents de suïcidi, com a mitjà tant per maximitzar l'estabilització del seu estat d'ànim com per minimitzar la conducta suïcida amb el tremolor resultant del liti, que només responia al propranolol.

Els esportistes han d'enumerar tots els medicaments amb els corresponents diagnòstics, verificar l'estat de medicació proposat (prohibit / restringit / permès) amb les Federacions Internacionals i/o els Comitès Olímpics Nacionals corresponents, per evitar infraccions per dopatge involuntàries, i obtenir una AUT quan estigui indicat. Els metges han de conèixer aquesta problemàtica quan tracten pacients esportistes, revisar tots els medicaments amb possibles implicacions de la Llista de prohibicions i, quan estigui indicat, col·laborar amb la documentació sol·licitada.

Finançament

Aquesta investigació no ha rebut cap subvenció específica d'agències de finançament dels sectors públic, comercial o sense ànim de lucre.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

Bibliografia

- 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.
- 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.
- 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.
- Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kaufman KR. Comparative bioethics in bipolar and epilepsy research. *Seizure*. 2002;11:51-6.
- World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code 2015 [efectiu l'1 Gen 2015; consultat l'11 Feb 2017]. Disponible a: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>
- World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code: The 2017 Prohibited List International Standard [efectiu l'1 Gen 2017; consultat l'11 Feb 2017]. Disponible a: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf
- Kaufman KR. Anticonvulsants in sports: Ethical considerations. *Epilepsy Behav*. 2007;10:268-71.
- Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav*. 2011;21:1-11.
- Kaufman KR. Modafinil in sports: Ethical considerations. *Br J Sports Med*. 2005;39:241-4.
- World Anti-Doping Agency. World Anti-Doping Code: International Standard for Therapeutic Use Exemptions [efectiu l'1 Gen 2016; consultat l'11 Feb 2017]. Disponible a: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2016-istue-final-en_0.pdf
- 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.
- Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: A meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*. 2015;2:1405-19.
- 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.
- 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.
- 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, Olfson 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 [efectiu l'1 Gen 2017; consultat el 16 Feb 2017]. Disponible a: <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. Vinal 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. *Osteoarthr 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 [efectiu l'1 Gen 2017; consultat el 19 Feb 2017]. Disponible a: 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.