

El Ejercicio de la Psicofarmacología Psicodinámica en los últimos 50 años.

Algunas predicciones futuras

Prof. Dr. Julio Moizeszowicz

Del XXVII Curso Intensivo-Interactivo de Psicofarmacología Clínica,
FundoPsi, Paseo La Plaza, Buenos Aires, 1 de setiembre de 2018



Prof. Dr. Julio Moizeszowicz

Es Médico Psiquiatra. Se graduó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Fue Médico Residente en Clínica Médica en el Instituto Universitario de Investigaciones Médicas. Participó en el Estudio de Nuevos Fármacos, en las Fases 1 y 2: de psicofármacos (nomifensin, etifoxine, clobazam, loprazolam) y de productos biológicos (estreptoquinasa, haemaccel), en el Departamento de Investigación Farmacológica de las empresas farmacéuticas Hoechst AG y Behringwerke, en Frankfurt, Alemania.

De 1973 a 1976 se desempeñó como Médico Psiquiatra en el Hospital Borda, donde obtuvo el título de Médico Psiquiatra.

En 1983 obtuvo el cargo de Profesor Adjunto por oposición en el Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Desempeñó el cargo hasta 1994, en la cátedra de Salud Mental, en la Unidad Hospitalaria del Hospital Israelita. De 1984 a 1989 realizó los Seminarios de Clínica Psicoanalítica, en la Asociación Psicoanalítica de Buenos. Obtuvo, en 1990, la categoría de Psicoanalista Adherente.

Fue Director Médico de la Comunidad de Terapias Múltiples y Aprendizaje Social El Aleph; Presidente y Director Docente de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica; Director de la *Revista Argentina de Psicofarmacología* y de la *Revista FundoPsi Clínica (Psicofarmacología Basada en la Evidencia)*.

Fue Presidente del Capítulo de Psicofarmacología de la Asociación de Psiquiatras Argentinos, Miembro Adherente de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires y de la New York Academy of Sciences; Profesor Temporario de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Salta;

Profesor Visitante de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba y de la Escuela Gallega de Administración Sanitaria de Salud Mental (Santiago de Compostela, España); Profesor de Psicopatología en la Asociación Psicoanalítica de Buenos; Profesor de Psicofarmacología en el Curso de Especialistas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos; Coordinador y Supervisor de Psicofarmacología en el Servicio de Psicopatología del Hospital Israelita de Buenos Aires; Docente invitado en la Maestría de Neurociencias y de la Diplomatura en Psicofarmacología de la Universidad de Maimónides.

Actualmente es International Fellow de la American Psychiatric Association (APA), miembro del International College of Neuropsychopharmacology (CINP), de la International Network for the History of Neuropsychopharmacology (INHNP), de la Asociación Médica Argentina (AMA) y de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Es autor de los libros *Psicofarmacología Psicodinámica I, II, III y IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*; *Psicofármacos en Geriatría* (en colaboración con Myriam Monczor); *Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario* (en colaboración con Mirta Moizeszowicz); el capítulo de «Urgencias Psiquiátricas», en colaboración con Roberto Bronstein, en el libro *Emergencias Médicas y Quirúrgicas* (de Gerardo Baré y colaboradores); *Actualizaciones en Psicofarmacología Psicodinámica*, y otras publicaciones científicas y de divulgación médica.

www.juliomoizeszowicz.com.ar

Índice

Consideraciones generales	5
¿Cómo se integraron estos conocimientos psiconeurobiológicos de manera interdisciplinaria con los demás colegas de la Medicina Interna?	12
¿Por qué las experiencias estresantes conducen a la depresión en algunas personas, pero no en otras?	42
Interdisciplina en Psicofarmacología	45
Imagenología cerebral	48
¿Como aplicamos el estudio de estas imágenes cerebrales a nuestro ejercicio profesional?	55
¿Qué importancia tiene, en la práctica clínica, trasladar estos conocimientos al tratamiento de los pacientes?	55
¿Qué nuevos desarrollos tendrá la Psicofarmacología en el próximo decenio?	58
¿Qué antidepresivos son los que se indican en la actualidad?	64
Tratamientos farmacológicos de la Depresión Resistente o Refractaria	66
Potenciación	66
Tratamientos somáticos	67
Antipsicóticos	69
Estabilizadores del ánimo	71
Anticiclotricos: <i>carbonato de litio</i>	72
Anticonvulsivantes: <i>Carbamazepina, clonazepam, difenilhidantoína, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, valproato</i> .	73
Hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos: <i>zolpidem, zaleplon, zopiclona, eszopiclona, lemborexant</i>	74
Relación entre las Psicoterapias y la Psicofarmacología Psicodinámica	76
Algunas predicciones futuras en Psicofarmacología	78
Antipsicóticos atípicos o de 3.ª generación	78
Antidepresivos noveles	80
Toxina botulínica como antidepresivo	82
Inflamación y Trastornos Mentales	84
Optogenética. Quimiogenética	87
Pautas a seguir en el futuro para un adecuado ejercicio profesional de la Psicofarmacología Psicodinámica	90
Impacto del uso clínico de benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos atípicos en los últimos 50 años	93
Bibliografía	96

Consideraciones generales

Para realizar esta revisión de mi práctica clínica de los últimos 50 años en el ejercicio profesional de la Psicofarmacología, tomé los titulares de la revista *American Journal of Psychiatry* (AJP) de 1965 y de 2015 como expresión de las diferencias conceptuales que atravesaron el mundo psiquiátrico internacional durante este período.

En 1965, las Psicoterapias Psicoanalíticas y la Psiquiatría Biológica eran dos mundos antagónicos del pensamiento, hoy llamadas *grietas*, que se postulaban como absolutos e irreconciliables. Los médicos psicoanalistas pensaban que, con las psicoterapias, a través de la palabra, podrían hacer conscientes situaciones pretéritas o traumáticas y, de esa forma, mejorar o aliviar la sintomatología de los trastornos mentales. Por otra parte, los médicos psiquiatras, apodados como *biologistas*, sostenían que el cerebro era un órgano que necesitaba mayor investigación para descubrir la etiología de las enfermedades mentales, a partir de definiciones fenomenológicas, con el fin de descubrir sus alteraciones, a través de un exhaustivo estudio de la topografía cerebral y de la neuroquímica.

En esa época participaba con otros colegas de algunos seminarios psicoanalíticos y de investigación en Neurobiología. Estos grupos de estudio y de investigación clínica nos demostraban la ausencia de tal dicotomía.

En la portada del *American Journal of Psychiatry* de 1965, aparecen, como temas centrales de discusión en la comunidad psiquiátrica internacional, los siguientes:

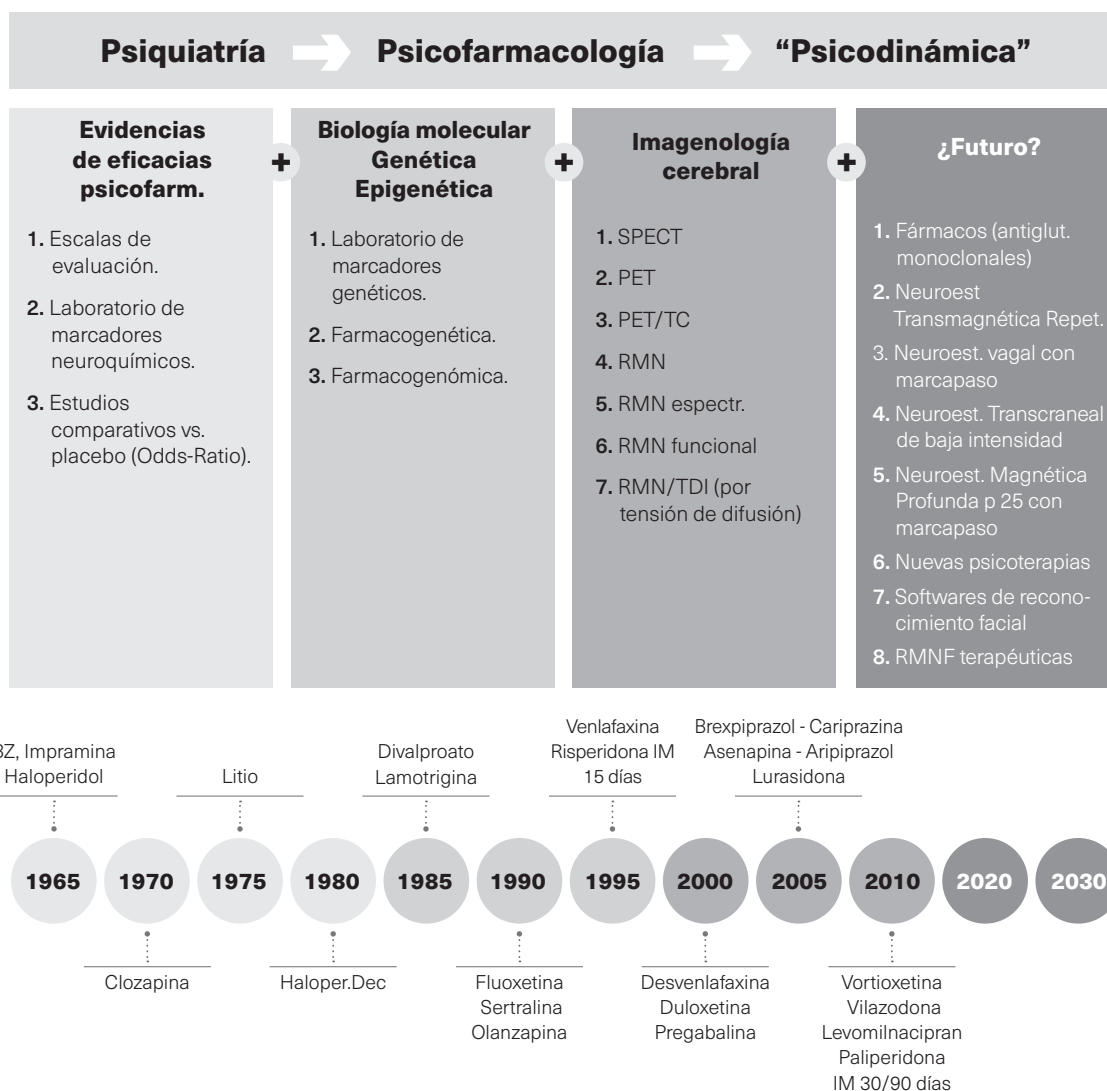
- La enseñanza del uso de psicofármacos a los psiquiatras.
- Las relaciones existentes entre la psiquiatría y las psicoterapias.
- Las indicaciones precisas de la electroconvulsivoterapia.

En cambio, si observamos la tapa de la misma revista 50 años después, aparecen otros intereses de la Psiquiatría, como estos:

- Las investigaciones en psicogenética (la portada del AJP presenta la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM-5®, envuelta, sugestivamente, por las cadenas de los ácidos nucleicos).
- Las investigaciones relevantes en biología molecular, en poblaciones con trastornos esquizofrénicos y bipolares, en donde existe evidencia de marcadores genéticos.
- Los avances en imagenología cerebral con evidencia en neuroimágenes que demuestran la existencia de una patología cerebral en algunos trastornos mentales.
- Los nuevos métodos de tratamiento para la depresión resistente que, además de los de potenciación farmacológica, son la neuroestimulación cerebral magnética repetitiva y la estimulación del nervio vago por pulsos con marcapaso externo implantado.
- Los nuevos estudios clínicos para demostrar la eficacia de nuevos psicofármacos, ya no en trastornos mentales, sino su utilidad en otras enfermedades de la medicina interna, como son, por ejemplo, la insuficiencia coronaria o las enfermedades psicosomáticas.
- Nuevas investigaciones de formas de psicoterapias combinadas con tratamientos psicofarmacológicos, como el tratamiento por *neurofeedback* de la amígdala cerebral con resonancia magnética nuclear funcional; la asistencia psicológica a distancia por internet y los programas de autoayuda por computadora.

Para poder explicar la evolución del concepto de Psicofarmacología Psicodinámica, he dividido estos últimos 50 años en cuatro partes

Cuadro 1: Los últimos 50 años de la Psicofarmacología Psicodinámica.



En el cuadro 1 se observa, en la línea de la abscisa, la aparición de los nuevos psicofármacos que, a través del tiempo, marcaron diferencias con sus similares de la época. Se destaca la aparición del antipsicótico *típico* haloperidol y la del *atípico* clozapina; la de los *antidepresivos tricíclicos* y la de los *inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina* (como la fluoxetina y la venlafaxina); las primeras *benzodiazepinas* (clordiazepóxido) y las nuevas de alta potencia (clonazepam, alprazolam) y, finalmente, la era de los *antipsicóticos atípicos de duración prolongada* (aripiprazol, paliperidona, risperidona) y los de acción combinada para los trastornos bipolares (asenapina, lurasidona).

Como se puede observar en el eje de las coordenadas, en el **primer decenio** fue necesario demostrar que existían:

- Evidencias de la eficacia psicofarmacológica a través de la evaluación clínica con escalas específicas con una estadística no paramétrica, como es el valor del Chi cuadrado.
- Marcadores neuroquímicos cerebrales que expresen las alteraciones en la síntesis de neurotransmisores y puedan ser correlacionadas con trastornos mentales.
- Demostraciones de la eficacia de los nuevos fármacos mediante estudios con metaanálisis (que son una multicomparación de estudios similares), en donde se puede obtener un cociente estadístico entre dos probabilidades (*ODDS-Ratio*) y un número que representa la cantidad de pacientes que es necesario tratar para obtener la mejoría observada en los estudios comparativos (NNT).

El **segundo decenio** estuvo signado por los nuevos descubrimientos de la biología molecular, de la genética y de la epigenética.

En el **tercer decenio** existieron avances tecnológicos que permitieron obtener imágenes cerebrales que develaron alteraciones metabólicas y estructurales en el sistema nervioso central.

Finalmente, la predicción del **próximo decenio** estará signada por nuevos descubrimientos, como son los *fármacos antiglutamatérgicos y monoclonales; la neuroestimulación cerebral y las nuevas formas de psicoterapias*; los tratamientos de *neurofeedback* por autorreprocesamiento; la nueva imagenología cerebral; los *softwares* de reconocimiento facial, etc.

Entonces, este concepto de una *Psicofarmacología Psicodinámica*, que es el título del libro que publiqué en 1982, es el resultado de la interdisciplina de mi formación en Medicina Interna, Psiquiatría y Psicoanálisis.

En 1965, pude observar, siendo residente, la ansiedad que nos generaba el tratamiento de enfermos en las salas de internación. Los Dres. Alfredo Lanari y Alberto Agrest, que fueron mis maestros en Clínica Médica, nos invitaban a reflexionar esta angustia-ansiedad dialogando a través de los grupos Balint (grupos conformados por médicos no psicoterapeutas que buscan mejorar las relaciones con sus pacientes, coordinados por un psiquiatra). Por otra parte, ya se indicaban psicofármacos como son la imipramina, el meprobamato o el clordiazepóxido (cuadro 2).

Cuadro 2: Doctores Alfredo Lanari y Alberto Agrest.



Alfredo Lanari
(1910-1985)

1965



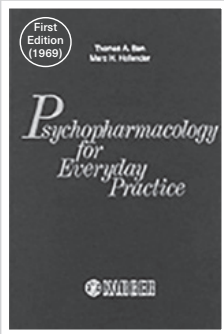
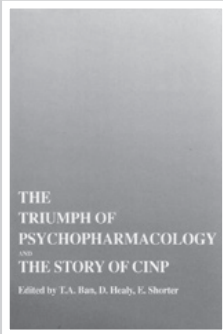
Alberto Agrest
(1923-2012)

De esta época de mi formación en la Clínica Médica Asistencial datan los siguientes conceptos:

- **Asistencia**, es decir, estar con el paciente para poder escucharlo, ya que, en nuestra disciplina, el enfermo que consulta no trae un informe de laboratorio, sino un testimonio para dialogar sobre sus dolencias psíquicas, que debemos evaluar.
- **Investigación**, necesaria para poder utilizar los adelantos científicos de nuestros pares o para investigar si nuestro trabajo es efectivo para el paciente.
- **Docencia**, que consideré de suma utilidad para poder fijar en la memoria lo que se lee ya que, al tener que exponer dichos conocimientos ante alumnos o pares, se torna imprescindible reelaborarlos en nuestra consciencia.

Investigar significaba estudiar los textos de aquellos que trataron de establecer esos puentes entre la Psiquiatría, el Psicoanálisis y la Psicofarmacología como, por ejemplo, Thomas Ban (profesor de Psiquiatría de la Universidad de McGill de Canadá), que puntualiza, en su libro *Psychopharmacology for everyday practice*, «...aunque se trata de un libro sobre drogas, destacamos que es tan importante saber cuándo no prescribirlas como saber hacerlo» (cuadro 3).

Cuadro 3: Dos importantes obras del Dr. Thomas Ban acerca de la Psicofarmacología.

	1981	2000
 Thomas A. Ban (1929)	 Psychopharmacology for everyday practice Thomas A. Ban Mark H. Holender	 The triumph of psychopharmacology and the story of CINP Edited by T.A. Ban, D. Healy, F. Shorter
	<i>...Aunque se trata de un libro sobre drogas, destacamos que es tan importante saber cuándo no prescribirlas como saber hacerlo...</i> Ban Thomas A.; Karger Edition, New York, 1981	<i>...encontramos que R-1625 (halopidol), clorpromazina y clorprotixeno son comparables en la eficacia terapéutica en pacientes esquizofrénicos...</i> Ban Thomas A.; Animula Publishing, Budapest, 2000

También, psicoanalistas prestigiosos comenzaron a medicar a sus pacientes, como por ejemplo Mortimer Ostow (Profesor en el Instituto Psicoanalítico de Nueva York), quien señala, en su libro *The psychodynamic approach to drug therapy*, que «... una buena terapia farmacológica no se puede administrar simplemente dando al paciente una receta y viéndolo una vez al mes cuando esta debe renovarse». Entonces, la Psicofarmacológica es Psicodinámica; se constituye «cuando el profesional incluye, en el tratamiento de los conflictos que ocasionan sufrimiento psíquico, medicamentos que alivian su condición actual. Esta invasión cuantitativa

de impulsos psicológicos y neuroquímicos en el cerebro desorganizan el aparato psíquico; es necesaria la administración de fármacos para reestablecer el orden de la cualidad de las representaciones que se han alterado».

Alrededor de 1978, Ricardo Avenburg (miembro de la Asociación Psicoanalítica Argentina) fue nombrado Jefe de Psiquiatría del Hospital Israelita de Buenos Aires donde, llamativamente, el servicio tenía una entrada independiente por la esquina del hospital. La integración de la Psiquiatría a la Medicina en un Hospital General aún continuaba separada *en el afuera*. Sin embargo, *en el adentro*, los jefes de las diferentes salas de internación solicitaban nuestras interconsultas psicofarmacológicas y psicológicas (en el 2011 se promulgó en nuestro país la ley 26.657, que establece esta integración como obligatoria).

Esta tendencia a la integración tenía otros ejemplos asistenciales, como la designación de la Dra. Lía Ricón (miembro de la Asociación Psicoanalítica Argentina) como Jefa de Psiquiatría del Hospital Italiano de Buenos Aires; la colaboración en los congresos de la especialidad, como la del escritor y psiquiatra Dr. Marcos Aguinis, la del psicoterapeuta Dr. Héctor Fiorini, etc. (Cuadro 4).

Cuadro 4: MESA REDONDA

Psicofarmacología, Psicoanálisis y Psicoterapias

(aciertos, dificultades y problemas de la práctica clínica y de la teoría)

VII Congreso Argentino de Psiquiatras

(Centro Cultural San Martín, Buenos Aires, 1992)



Julio Moizeszowicz • Marcos Aguinis • Ricardo Avenburg • Héctor Fiorini

Revista Actualidad Psicológica 1993; 198: 2-16

Así fueron ellos los que, como psiquiatras, psicoanalistas y jefes de salas de psiquiatría en hospitales polivalentes, en 1983 presentaron mi libro *Psicofarmacología Psicodinámica I. Aspectos neuroquímicos y psicológicos*, donde afirmaba que «... cada vez es más admitido por ciertos profesionales que la contención a través de la palabra modifica sensibilidades a nivel neuroquímico, y análogamente por otros que los psicofármacos pueden bloquear receptores proteicos que disminuyen la angustia, y así tratar de demostrar que existen las leyes inconscientes que nos gobiernan y tener la esperanza de poder algún día dominarlas».

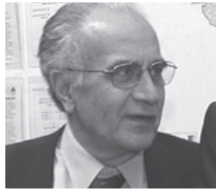
Así continué este tipo de enseñanza interdisciplinaria, de conocimientos neurobiológicos y psicológicos, en las diferentes ediciones del libro y sus actualizaciones, en los cursos, en los seminarios mensuales y anuales de la Fundación de Docencia e Investigación Psicofarmacológica y en el complejo La Plaza, vigentes hasta el día de hoy, como lo demuestra este XXVII Curso Anual Intensivo-Interactivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica, que hoy cumple 27 años de existencia y que complementa la edición de 1998 del libro *Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias psicoterapéuticas y psiconeurobiológicas*.

¿Cómo se integraron estos conocimientos psiconeurobiológicos de manera interdisciplinaria con los demás colegas de la Medicina Interna?

En esa época, era difícil establecer un diálogo *psi* con otros especialistas. Sin embargo, la comunicación telefónica con ellos, por casos concretos de pacientes que tratábamos en común, generó un primer acercamiento que se fue consolidando con el tiempo.

Es así como a este Curso Anual invitaba a diferentes líderes de opinión de otras disciplinas médicas, para que tendieran puentes en común con el tratamiento psicofarmacológico. Dado que conocía cómo pensaban la interdisciplina, se generaron diálogos que permitieron tratar de manera más adecuada a los pacientes (cuadro 5).

Cuadro 5: La Psicofarmacología Psicodinámica integrada a la Medicina.
Cursos Intensivos Interactivos de Actualización en la Psicofarmacología Clínica

1994 Neurología Oscar Gershanik  IV Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología	1994 Obstetricia Ricardo Savransky  IV Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología	1995 Infectología Daniel Stambouliau  V Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica
1996 Oncología Reinaldo Chacón  VI Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica	1997 Genética Pablo Gejman  VII Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica <i>"Principios epidemiológicos y moleculares de la genética de las enfermedades mentales"</i>	1999 Clínica Médica Aldo Barsanti  IX Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica
2005 Cardiología Alberto Bertolasi  XV Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica	2006 Educación Médica Guillermo Jaim Etcheverry  XVI Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica	2006-2008 Genética Alejandro Schinder Alberto Kornblihtt  XVIII Curso Intensivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica

Así, por ejemplo:

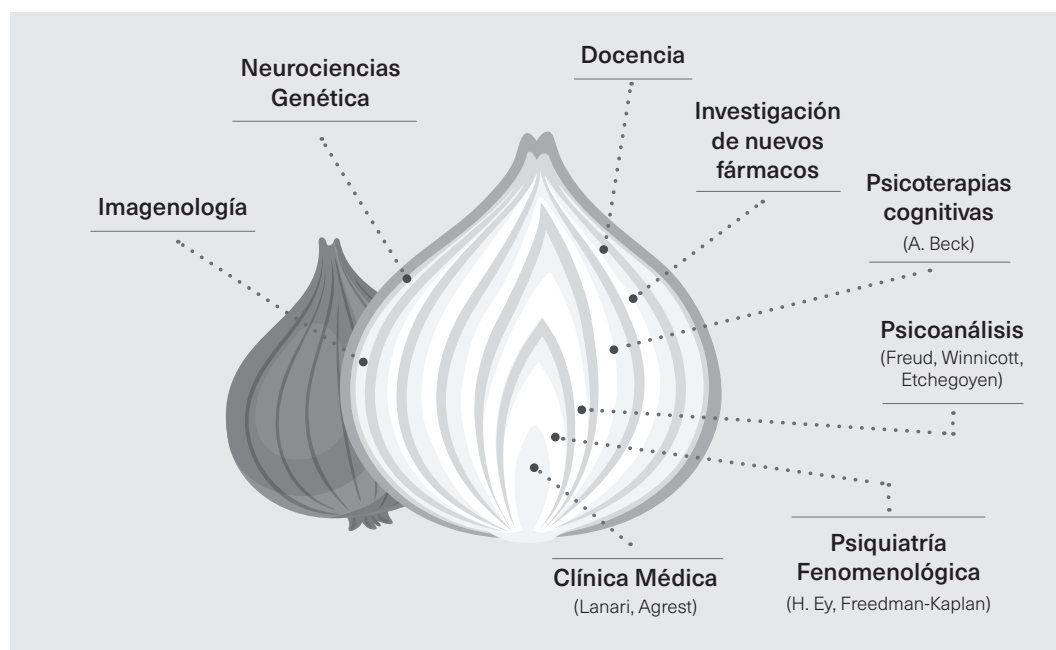
- En Neurología, con el *Dr. Oscar Gershanik*, el punto de encuentro eran las dificultades de indicar antidepresivos en la Enfermedad de Parkinson, o el tratamiento con antipsicóticos atípicos que no produjesen efectos extrapiramidales, pero que fuesen útiles para yugular las alucinaciones, que a veces producen los agentes dopaminérgicos.
- En Obstetricia, con el *Dr. Ricardo Savransky*, el punto de encuentro fue la necesidad de indicar psicofármacos a las mujeres embarazadas que presentan estrés, depresión, ansiedad, etc., ya que estas alteraciones pueden generar partos prematuros. Hubo acuerdo en que este tipo de parto es mucho más perjudicial para la madre y para el bebé que la administración de psicofármacos, luego del primer trimestre de embarazo.
- En Infectología, con el *Dr. Daniel Stambouliau*, se trató de optimizar análisis bioquímicos y bacteriológicos indicados para evaluar la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica o el delirio de parasitosis de Ekborn.
- En Oncología, con el *Dr. Reinaldo Chacón*, el interés se centró en la indicación de antidepresivos en las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, ya que los antidepresivos de tipo IRSS pueden producir la inhibición de la acción del tamoxifeno, a través de los citocromos P450.
- En Psicogenética, con el *Dr. Pablo Gejman* (psiquiatra argentino, investigador en el National Institute of Mental Health de EE.UU.), el tema principal fue la investigación genética de los trastornos mentales. Sus charlas, en ese curso de 1997, fue la base con la que desarrollamos el capítulo 18, «Genética y Enfermedades Mentales», del libro *Psicofarmacología Psicodinámica IV*.
- En Cardiología, el *Dr. Alberto Bertolasi* nos explicaba la relación del estrés con las alteraciones coronarias.
- En Clínica Médica, el *Dr. Aldo Barsanti* nos señalaba lo peligroso que es, para los pacientes que presentan crisis de pánico, que no se efectúe el

diagnóstico del trastorno, ya que son sometidos a innumerables estudios en las unidades coronarias, que paradójicamente incrementan los síntomas originales, ya que estas crisis no presentan patología cardíaca.

- En Educación Médica Continua, el *Dr. Jaim Etcheverry* señalaba la importancia de la formación de postgrado, para que las actualizaciones se puedan trasladar a los pacientes, con el fin de mejorar la salud con nuevos tratamientos noveles.
- En Genética, el *Dr. Alejandro Schinder* mostró cómo los antidepresivos producen neurogénesis en el hipocampo en forma experimental y el *Dr. Alberto Kornblihtt* nos señaló la importancia actual de la Genética Comparada.

Para poder seguir integrando la Psicofarmacología a la Medicina, el ejemplo de la descripción hecha por Freud sobre las catáfilas de la cebolla es muy revelador al señalar que los síntomas neuróticos más antiguos pueden no ser los más profundos sino, por el contrario, convertirse en superficiales y manifestarse en la actualidad (cuadro 6).

Cuadro 6: **Psicofarmacología Psicodinámica (integración)**



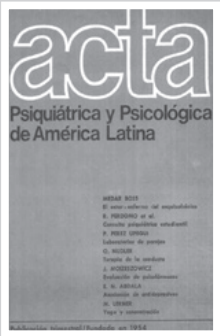
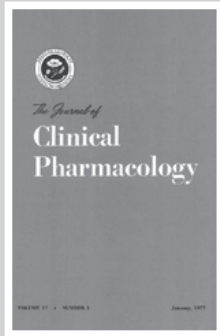
Es así como mis conocimientos en Clínica Médica, en Psiquiatría Fenomenológica y en Psicoanálisis, que son los más profundos (ya que fueron los primeros en ser adquiridos) se constituyen en los más actuales o superficiales, dado que son los de aplicación diaria, cuando entrevisto o hago el seguimiento de los pacientes. Hay otros conocimientos (*catáfilas*) que deben ser incluidos en estos 50 años como, por ejemplo, las psicoterapias cognitivas, las investigaciones de nuevos psicofármacos, la docencia, las neurociencias, la genética y la imagenología cerebral.

A diferencia de un valor absoluto, como son las glucemias, para evaluar una droga hipoglucemiante (*estadística paramétrica*), el desarrollo de la psicofarmacología a partir de 1965 se caracterizó por la necesidad de demostrar la eficacia a través de escalas de evaluación que puedan ponderar, en forma numérica, cambios de la conducta humana (*estadística no-paramétrica*). Esta valoración subjetiva, que se realiza con el paciente en el momento de la entrevista, permite comparar sus estados anteriores con los actuales (estos pueden abarcar días, semanas o años anteriores).

Esas ponderaciones, pautadas con frases previamente construidas y validadas en poblaciones normales y en otras que presenten diferentes trastornos mentales, pueden ser encuestadas por el profesional o ser autoevaluadas por el paciente. Se otorgan valores numéricos que expresan la manera de sentirse desde *muy bien* hasta *muy mal*. Durante la entrevista los denominamos *Escalas de Evaluación*, que pueden estar dirigidas de manera específica para puntuar los síntomas depresivos, ansiosos, psicóticos, etc.

En esa época, había pocas escalas en español; por ello desarrollé una actualización de estas, basándome en la *Early Clinical Evaluation Unit del National Institute of Mental Health*, que investigaba psicofármacos nuevos. Con la publicación de «Actualización en la evaluación de psicofármacos», en la revista *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* (1975), traté de lograr una convergencia y consenso entre los colegas argentinos para realizar investigaciones de nuevos psicofármacos (cuadro 7).

Cuadro 7: Escalas de evaluación en Psicofarmacología.

1975	1976	1977
		
Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina 1975; 21: 41-51 “ACTUALIZACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE PSICOFÁRMACOS” Julio Moizeszowicz	European Journal of Clinical Pharmacology 1976; 10: 109-113 “COMPARATIVE TRIAL OF NOMIFENSIN AND DESIMIPRAMINE IN DEPRESSION. Relationship between treatment and Phenylethylamine excretion” E.. Acébal, S. Subirá, J. Saptz, R. Faleni, B. Merzbacher, A. Gales, J. Moizeszowicz	The Journal of Clinical Pharmacology 1977; 17: 441-446 “EFFECT OF A NEW BENZODIAZEPINE DERIVATE, CLOBAZAM, IN ANXIOUS PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISORDERS” Oscar Laudano, Mirta Peralta, Leonel Luján, Néstor Aparicio, Julio Moizeszowicz

Bajo la influencia científica de aquel momento, tratamos de demostrar la existencia de marcadores neuroquímicos. Investigamos el tratamiento de la depresión mayor, comparando dos antidepresivos (desimipramina y nomifensin) y la correlación de los efectos clínicos, medidos por escalas de evaluación, con la excreción urinaria de las feniletilaminas, como metabolitos finales de la transmisión noradrenérgica, publicado en 1976 en el *European Journal of Clinical Pharmacology*. En 1977, las benzodiazepinas marcaban un rumbo útil al demostrar que se podía

actuar sobre el aparato psíquico con eficacia y con escasos efectos secundarios en el largo plazo. Influenciados por esa tendencia, pudimos demostrar, en un grupo de pacientes con ansiedad y trastornos gastrointestinales, que se podían mejorar los síntomas psicósomáticos con una nueva benzodiazepina, como es el clobazam, que se materializó con la publicación de 1977 en el *Journal of Clinical Pharmacology*.

Así, es posible evaluar la acción de diferentes psicofármacos en patologías específicas, como es, por ejemplo, la de la Escala de Depresión de Hamilton. Estos puntajes permiten catalogar en números la intensidad de los síntomas depresivos (cuadro 8).

Cuadro 8: Escala Hamilton de Depresión.

1. Estado Depresivo

0: Ausente; **1:** Presente solamente si se le pregunta; **2:** Expresado espontáneamente por el paciente; **3:** Se manifiesta a través del comportamiento del paciente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto); **4:** El paciente expresa este estado en su espontánea comunicación, verbal y no verbal.

2. Culpa

0: Ausente; **1:** Autorreproche, siente que defrauda a la gente; **2:** Ideas de culpa pasadas o presentes; **3:** La presente enfermedad es un castigo; **4:** Escucha voces acusatorias o denuncia alucinaciones visuales.

3. Suicidio

0: Ausente; **2:** Cree que no vale la pena vivir; **3:** Desearía estar muerto; **4:** Intento de suicidio (cada intento real = 4).

4. Insomnio Inicial

0: Ausente; **1:** Ocasionalmente, dificultad en conciliar el sueño (más de 1/2 hora); **2:** Dificultad en conciliar el sueño habitualmente.

5. Insomnio medio

0: Ausente; **1:** Paciente inquieto y molesto durante la noche; **2:** Despertándose completamente durante la noche. Se levanta (no solamente para orinar).

17 ítems (de 3 a 5 puntos) - Máximo puntaje: 52

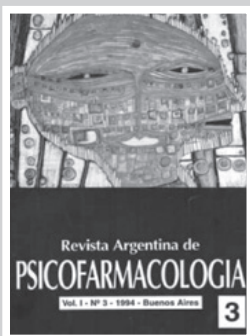
Sin depresión:	0 - 7
Depresión menor:	8 - 12
Depresión moderada:	13 - 17
Depresión severa:	18 - 29
Depresión muy severa:	30 - 52

En aquella época, el consenso médico y popular era que las molestias psicológicas de los duelos, las depresiones leves y las moderadas podían aliviarse con un tratamiento psicoterapéutico, especulando que la palabra para aliviar el dolor psíquico, producto de la depresión, era suficiente para producir cambios neuroquímicos eficaces.

Para comprobar que los antidepresivos podían mejorar estos síntomas en las depresiones leves y moderadas (catalogadas así por los puntajes de la Escala Hamilton de Depresión), *investigamos, en un estudio multicéntrico, un IRSS, de reciente aparición en el mercado farmacéutico como era la sertralina y, pudimos comprobar, en más de 100 pacientes, un alivio sintomático, en menos de 4 semanas, en los tratados con sertralina, independientemente de si habían recibido tratamiento psicoterapéutico o no* (cuadro 9).

Cuadro 9: Estudio multicéntrico publicado en la *Revista Argentina de Psicofarmacología*: “Eficacia y tolerancia de la sertralina en la depresión, mayor, leve y moderada”.

1994



Revista Argentina de Psicofarmacología

Volumen 1. N.º 3 1994. Buenos Aires

Estudio multicéntrico

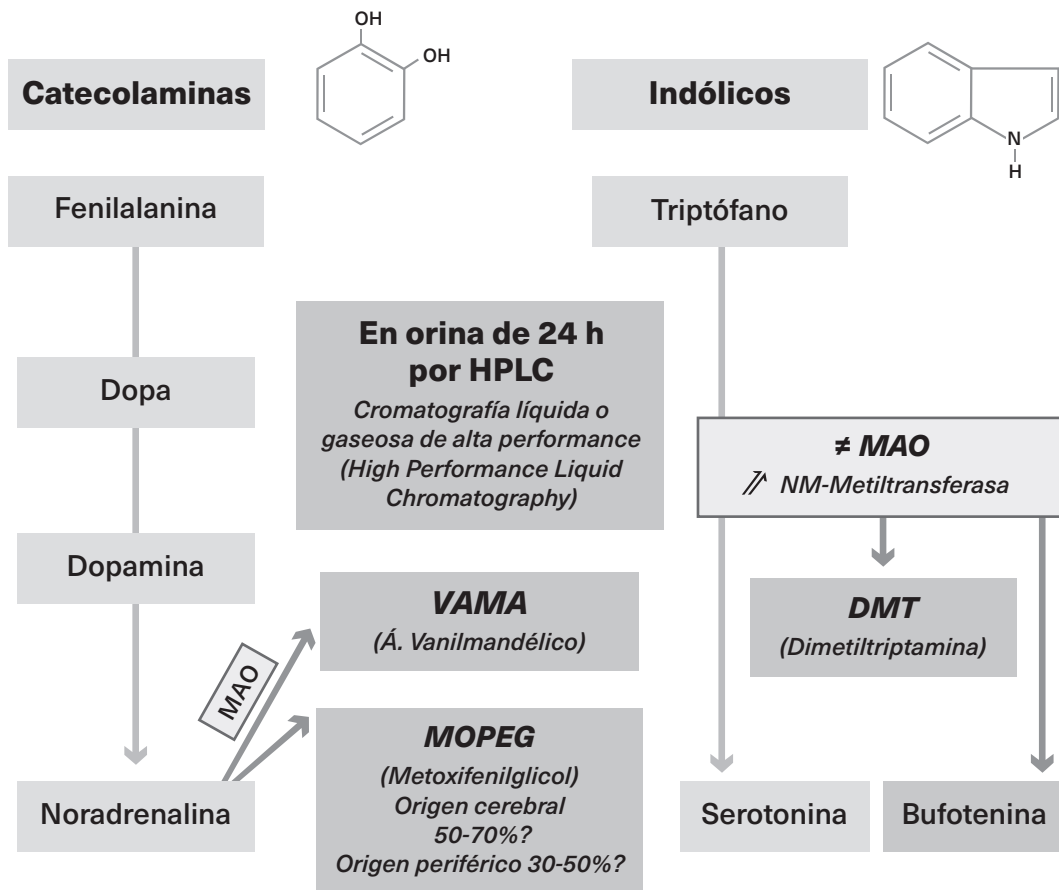
**EFICACIA Y TOLERANCIA EN LA DEPRESIÓN
MAYOR, LEVE Y MODERADA.**

Coordinación: Julio Moizeszowickz

A. Bertoldi (La Plata); L. Damigella (Bs. As.); R. Fahrer
(Bs. As.); R. Fernandez Labriola (Bs. As.); S. Guala (Bs. As.);
G. Lucatelli (Córdoba); R. Montenegro (Bs. As.);
J. Nazar (Mendoza); B.E. Pino (Tucumán);
L. Semper (Corrientes); G. Viale (Rosario).

Los marcadores neuroquímicos que me influenciaron en esa época fueron los estudios que se hicieron con los derivados de las síntesis de las catecolaminas y de los indólicos. De los aminoácidos fenilalanina y triptófano que se ingieren en los alimentos, se sintetizan los neurotransmisores noradrenalina y serotonina, respectivamente (cuadro 10).

Cuadro 10: **Marcadores neuroquímicos.**



P. Psicodinámica IV, Pág. 33-43, E. Paidós, Buenos Aires, 1998.

La determinación de los neurotransmisores fue posible al conocerse nuevas técnicas (como por ejemplo, la cromatografía líquida gaseosa de alta performance), que permitieron cuantificarlos en mínimas proporciones. **El metoxifenilglicol (MOPEG)** es uno de los marcadores de la vía final del metabolismo noradrenérgico. Sin embargo, solo del 50% al 70% es de origen cerebral, en tanto que del 30% al 50% es de origen periférico, lo que limitó su credibilidad como metabolito exclusivo del sistema nervioso central.

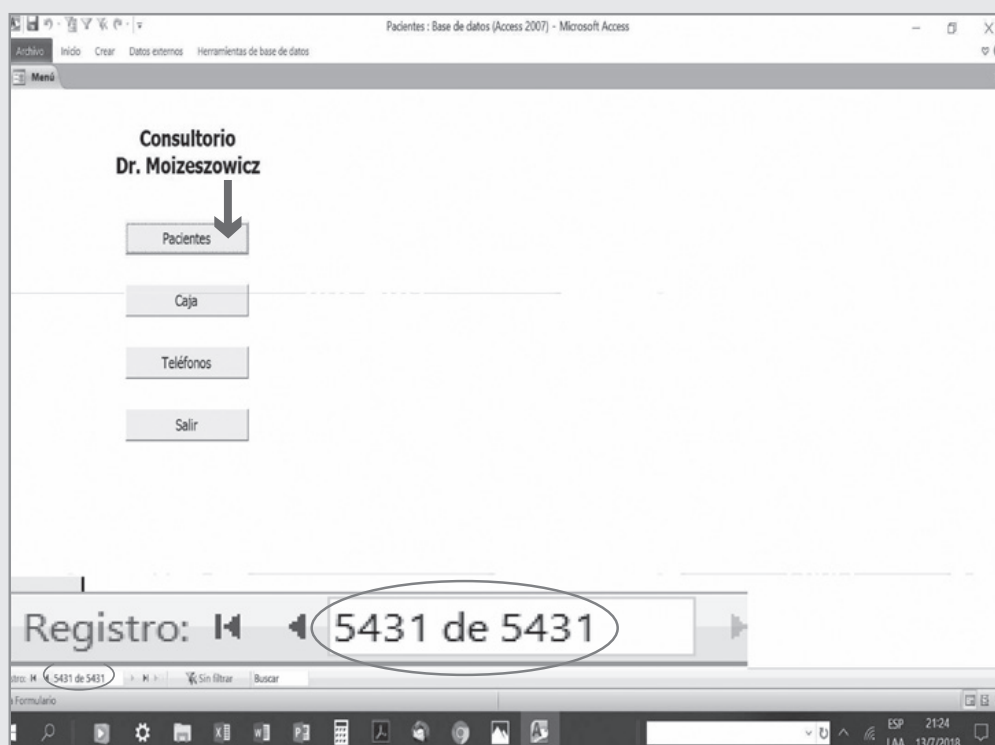
Los metabolitos normales del triptófano son degradados por la MAO a diferentes derivados del ácido indolacético (que se excretan por orina en forma inactiva). Si disminuye la cantidad de la MAO circulante, esta degradación indólica

es suplantada por la transmetalación, y se originan metabolitos tóxicos como la dimetiltriptamina (DMT), la metoxidimetiltriptamina (MEO-DMT) y la bufotenina (5-HIDROXI-DMT), que aumentan en la sangre y en la orina, y pueden aparecer en algunos enfermos con esquizofrenia.

Si examino mi base de datos, desde que computaricé las historias clínicas de mi consultorio, se observa que, sobre un total de 5431 pacientes al día de hoy, solicité 369 determinaciones de MOPEG a presuntos pacientes depresivos (cuadros 11, 12 y 13).

Cuadros 11, 12 y 13:
Modelo de base computada de historias clínicas.

Cuadro 11: **Base computada de historias clínicas (n:5.431 pacientes)**



Cuadro 12: Base computada de historias clínicas. Aplicación del filtro al programa Access por la palabra “Mopeg”. (n:5.431 pacientes)

Pacientes: Base de datos (Access 2007) - Microsoft Access

Archivos Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos

Menú **PACIENTES** Filtro por formulario

Buscar Paciente:

ID:

Apellidos:

Nombre:

Sexo:

Edad Actual:

Nacimiento:

1ª consulta:

Honorarios:

e-Mail:

Edad 1ª consulta:

Última consulta:

Datos Particulares Antecedentes Clínicos Diagnósticos Derivado Historia Familiar Análisis Evolución I Evolución II Archivos

MOPEG

Buscar Or

Vista Formulario

ESP 14:09 11/8/2018

Cuadro 13: Base computada de historias clínicas. Aplicación del filtro al programa Access por la palabra “Mopeg” (señala 369 historias clínicas)

Pacientes: Base de datos (Access 2007) - Microsoft Access

Archivos Inicio Crear Datos externos Herramientas de base de datos

Menú **PACIENTES** Filtro por formulario

Buscar Paciente:

ID:

Apellidos:

Nombre:

Sexo:

Edad Actual:

Nacimiento:

1ª consulta:

Honorarios:

e-Mail:

Edad 1ª consulta:

Última consulta:

Datos Particulares Antecedentes Clínicos Diagnósticos Derivado Historia Familiar Análisis Evolución I Evolución II Archivos

Dirección:

Código Postal:

Localidad:

Paciente:

Familiares:

Estado Civil:

Hijos:

Ocupación:

Status Social:

Obra Social:

Número:

Documento:

Registro: 1 de 369

Filtrado

Vista Formulario

ESP 03:42 11/8/2018

Si se toma al azar un paciente depresivo, se observa que la feniletilamina (FEA) era normal, el metoxifenilglicol (MOPEG) estaba descendido y la prueba de supresión a la dexametasona era normal. En 1989, la interconsulta describe que

«... comienza su depresión en 1972. En 1976 internación con TEC en una clínica. ¿Aparece hipertensión con descompensación y probable ACV con afasia? Durante 2 meses estuvo deprimida en la cama, desde hace 7 meses padece abulia, astenia; medicada con amoxapina y clorimipramina, cinarizina, hidrocloritiazida y amilorida. Se realiza un cambio de la medicación antidepresiva a desimipramina (90 mg/día, zopiclona (1 mg/noche) y triptófano (250 mg 4/día)» (cuadro 14).

Cuadro 14: Ejemplo de un paciente depresivo tomado de la base computada de historias clínicas (n: 5431 pacientes)

The screenshot displays a Microsoft Access database window titled 'Pacientes: Base de datos (Access 2007) - Microsoft Access'. The interface shows a form for patient data with the following fields:

- ID:** 2
- Apellidos:** [Empty]
- Nombre:** [Empty]
- Sexo:** [Empty]
- Edad Actual:** 92
- Nacimiento:** 2/10/1925
- 1ª consulta:** 22/3/1989
- Edad 1ª consulta:** 63
- Honorarios:** [Empty]
- Última consulta:** [Empty]
- e-Mail:** [Empty]

Below the form, there are tabs for 'Datos Particulares', 'Antecedentes Clínicos', 'Diagnósticos', 'Derivado', 'Historia Familiar', 'Análisis', 'Evolución I', 'Evolución II', and 'Archivos'. The 'Antecedentes Clínicos' tab is selected, showing a detailed clinical history:

22.3.89
Comienza su depresión en 1972. En 1976 internación con TEC en Clínica Hipertensión con descompensación ACV con afasia?. Durante 2 meses estuvo deprimida en la cama, desde hace 7 meses abulia, astenia, medicada con Demolox y Anafranil. En la actualidad Moduretic, Folcodal. Rutina bioquímica.
Cambio medicación: Nebril 30 (1-1-1-0), Novidorm 1/noche, Triptófano 250 (0-1-0-2)

10.5.89:
FEA 140 mg/24 hs, MOPEG 1 mg/24 hs, Cortisol plasmático 33/2 ug/dl (8/16 hs post)
Prolactina 7 ng/ml. Igual medicación.

The bottom of the window shows a taskbar with various application icons and a system clock indicating 03:58 on 11/8/2018.

Hoy, seguramente no indicaría la *cinarizina* como estimulante neuronal por la probabilidad de producir efectos extrapiramidales, ni tampoco *triptófano*, ya que el aumento de aporte para formar serotonina no ha podido ser demostrado.

Estas influencias en los marcadores y en el aporte de aminoácidos esenciales (que se llamó *Psiquiatría Biológica*) tenían un correlato científico. En 1993, en el 3.^{er} Curso de Actualización en Psicofarmacología, presentamos, con la Dra. Christian Lupo y con el Centro de Estudios Bioquímicos de Rosario, los resultados de las determinaciones de marcadores neuroquímicos en 200 pacientes con trastornos depresivos y esquizofrénicos (cuadro 15).

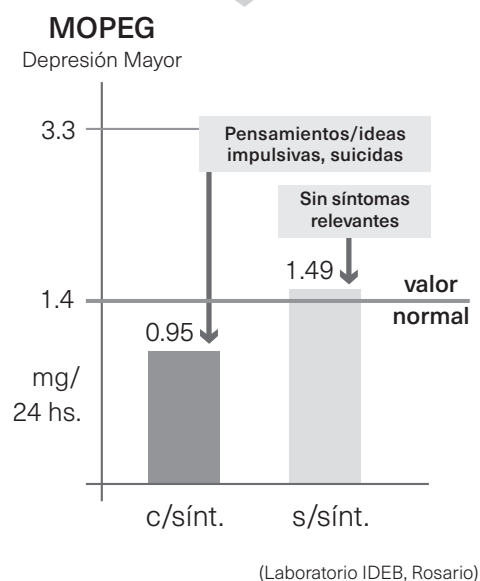
Cuadro 15: Utilidad de los marcadores neuroquímicos en 200 pacientes con diferentes desórdenes mentales.



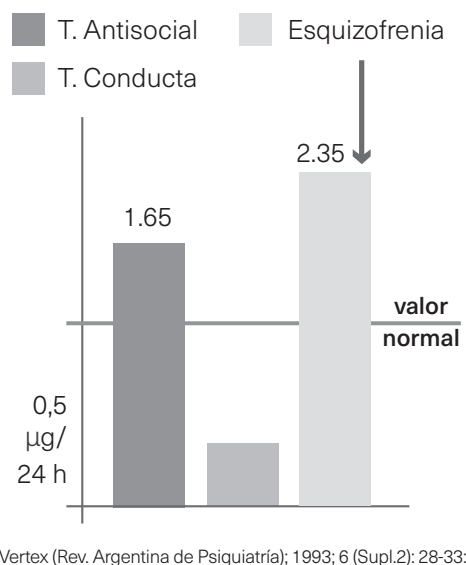
Christian Lupo
(Rosario)

III Curso Intensivo-Interactivo de Actualización en Psicofarmacología Clínica (Buenos Aires, 1993)

Metoxifenilglicol (MOPEG)



Dimetiltriptamina (DMT)



Se observó, entonces, que el **metoxifenilglicol** (MOPEG) se encontraba disminuido en la orina de pacientes depresivos que presentaban síntomas más graves, en tanto que, en aquellos sin síntomas relevantes, las determinaciones eran normales. En cambio, el marcador neuroquímico de origen indólico, como la **dimetil-triptamina (DMT)**, mostraba valores elevados en la mayoría de los pacientes esquizofrénicos investigados.

Otro hito fue el uso de las *benzodiazepinas*, con las que se demostró que se podían indicar psicofármacos por un largo plazo, con buena eficacia clínica y sin efectos secundarios.

El control de la excitación o de la ansiedad era tratado con barbitúricos, sedantes disponibles en esa época, que poseían una estrecha ventana entre las dosis terapéuticas y las tóxicas, y producían los clásicos comas barbitúricos, ya sea como consecuencia de ingestas accidentales o provocadas.

Así, la introducción del clordiazepóxido (sintetizado por el Laboratorio Roche con el nombre de *Librium*) marcó un acto de confianza médica al poder indicar por períodos prolongados, a pacientes con ansiedad o excitación, benzodiazepinas que permitían tener dosis efectivas muy alejadas de la tóxicas.

Las benzodiazepinas poseen una dosis letal muy alta (por ejemplo, el diazepam tiene una DL_{50} 2000 mg/kg en la rata). Tienen excelentes acciones de tranquilización, relajación muscular, acción anticonvulsiva, efectos hipnóforos, efectos sedantes, etc., que permiten su indicación en forma amplia en el recetario de casi todas las especialidades de la medicina.

Casi todas las **benzodiazepinas** fueron sintetizadas por Sternbach, un bioquímico polaco, emigrado a EE.UU. poco antes de la Segunda Guerra Mundial, en los laboratorios Roche, con excepción del alprazolam: lo hizo Hechter en el laboratorio de Upjohn (cuadro 16).

Entonces, **el clonazepam y el alprazolam se constituyeron en las benzodiazepinas de alta potencia porque tienen potentes acciones ansiolíticas, antipánico, con escasas acciones sedantes e hipnóforas, y no son tóxicas a dosis usuales.**

Pero, 50 años después, empezaron a aparecer estudios clínicos que demostraban que el uso crónico podría producir alteraciones neurocognitivas en adultos mayores y en gerontes.

Recién en 2015, el *National Institute on Aging de EE.UU.* demostró, en un estudio con más de 5000 pacientes adultos mayores (seguidos durante 8 años con pruebas cognitivas) que estos no evidenciaron anormalidades manifiestas (cuadro 17).

Cuadro 16: Eficacias de Psicofármacos a largo plazo

BENZODIAZEPINAS

Sin toxicidad en comparación con barbitúricos

Producen:

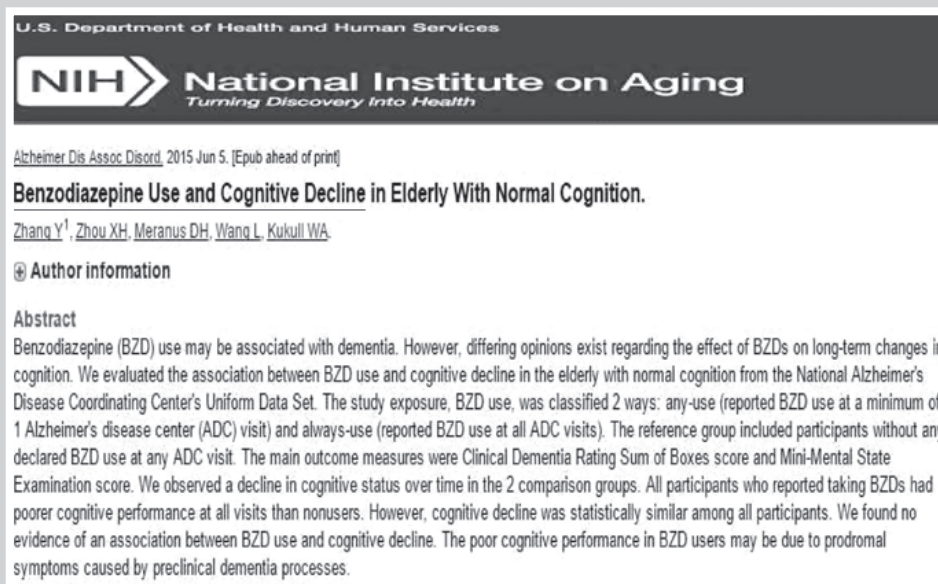
- 1.** tranquilización,
- 2.** relajación muscular,
- 3.** acción anticonvulsiva,
- 4.** efectos hipnóforos
- 5.** efectos sedantes.

Comercialización	Benzodiazepinas
1960	Clordiazepóxido
1963	Diazepam
1965	Nitrazepam
1965	Oxazepam
1967	**Clonazepam
1968	Medazepam
1969	Clorazepato
1970	Flurazepam
1976	Midazolam
1970	**Alprazolam

*** “BZ de Alta Potencia”: potentes acciones ansiolíticas y antipánico, con escasas acciones sedantes e hipnóforas*

Cuadro 17: Eficacias de Psicofármacos a largo plazo (II)

2015



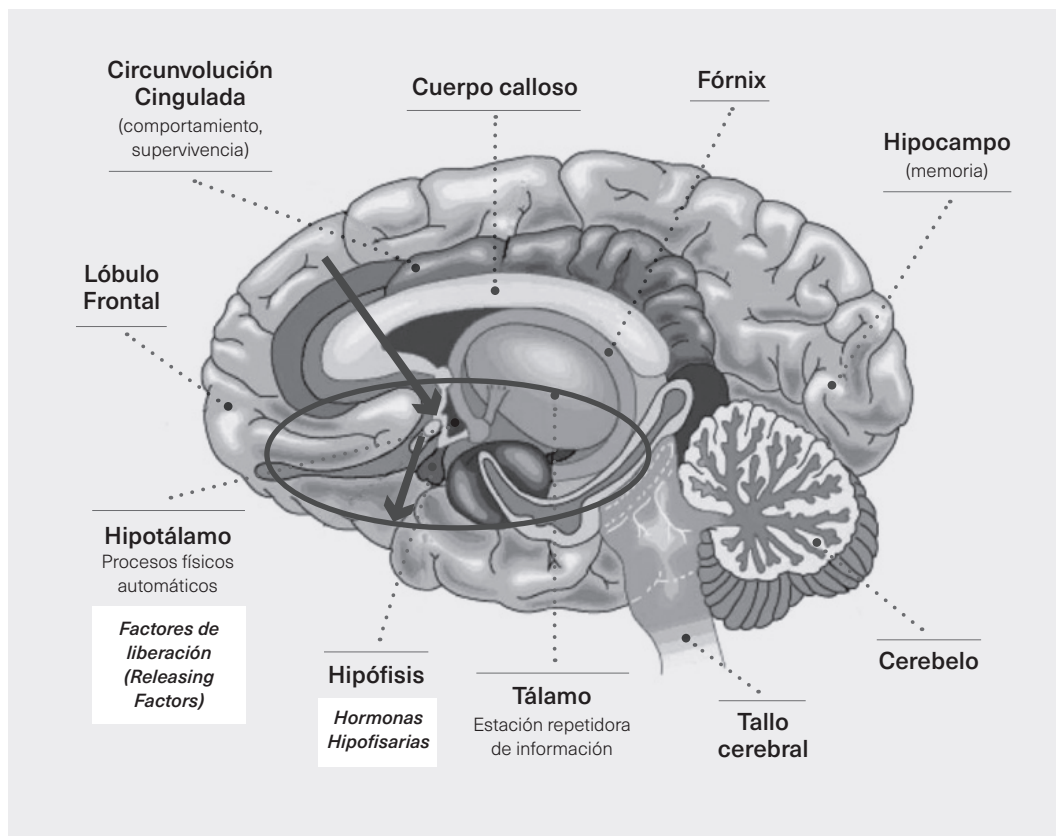
BZ y Cognición:

“... 5.423 pacientes de 73 (+10) años, cognitivamente normales al comienzo, seguidos durante 8 años, no mostraron diferencias significativas en las Escalas Mini-Mental y de Demencia para Cognición...”

Psicoimmunoneuroendocrinología

En ese camino de integración de la Psicofarmacología, la intersección entre la Endocrinología, la Neurología y la Inmunología se denomina *Psicoimmunoendocrinología*. El estudio de estas anomalías es conocido como la *ventana neuroendocrina del cerebro*, basado en que la secreción de hormonas por las glándulas periféricas son controladas por las hormonas tróficas de la hipófisis y, a su vez, estas son estimuladas o inhibidas por la secreción de hormonas liberadoras o inhibidoras producidas en el hipotálamo. Estos factores de liberación o inhibición son regulados por neurotransmisores como la acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, etc. (cuadro 18).

Cuadro 18: Psiconeuroinmunoendocrinología



En los últimos años se pudo demostrar que el eje límbico-hipotálamo-hipofisario, que controla la producción de hormonas de las glándulas de secreción interna (suprarrenal, tiroides), de las intrahipofisarias (somatotrófica-hormona de crecimiento y prolactina) y de las de la hipófisis posterior (antidiurética, ocitocina), reviste importancia para la Psiquiatría. Ello se debe a que las diferencias absolutas o relativas de las hormonas entre sí, o luego de inhibir o estimular los ejes con determinados fármacos, dan cuenta de las alteraciones endocrinológicas y de diferentes neurotransmisores, que son, en definitiva, los que presentan los desbalances que se investigan en los trastornos psiquiátricos y que el tratamiento psicofarmacológico trata de corregir.

Solo 2 péptidos son inhibitorios de la secreción hipofisaria: por un lado, la somatostatina (SOM), que inhibe la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de la tirotrofica (TSH) y, por el otro, la dopamina, que sería el factor inhibitorio de la secreción de prolactina (PRL) hipofisaria. La serotonina estimula la síntesis del Factor Liberador de Corticotrofina (CRH, Corticotrophin Releasing Factor), y así aumenta la

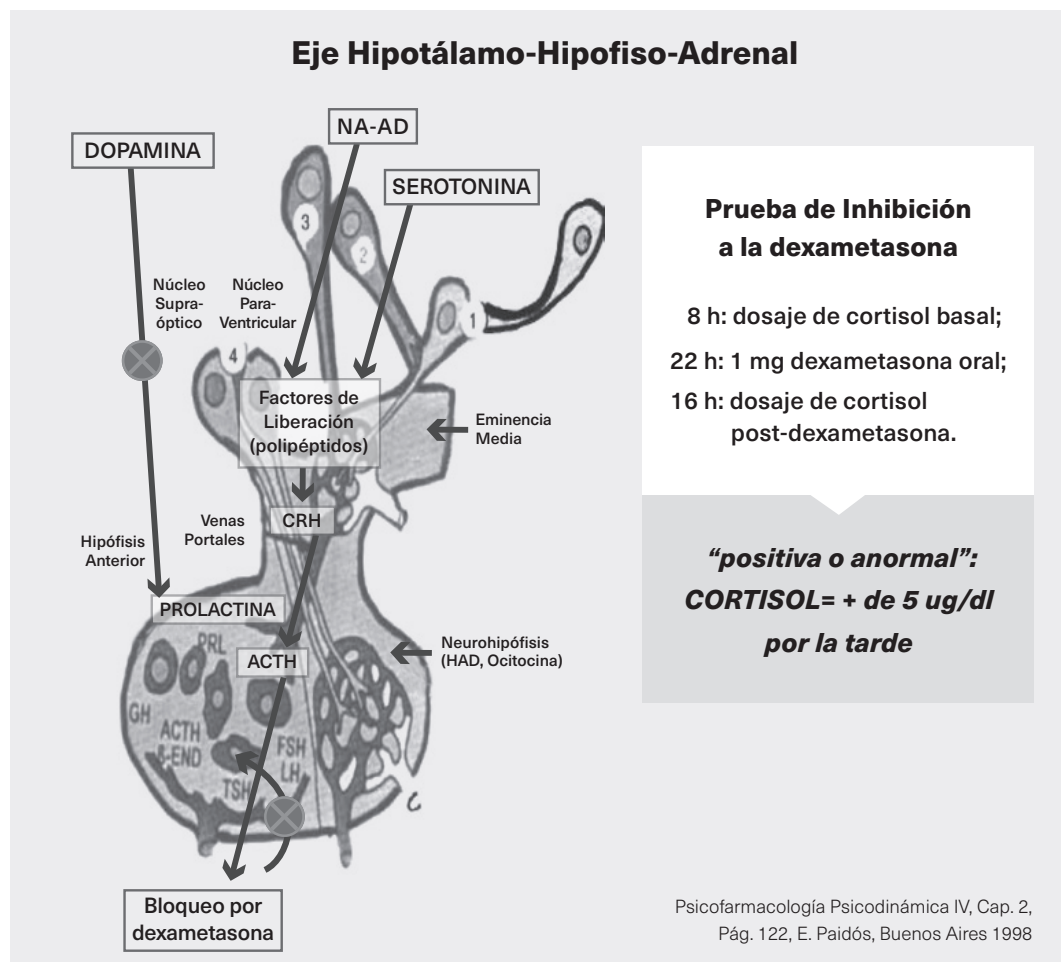
liberación de ACTH hipofisaria y cortisol en la suprarrenal (cuyo pico de síntesis más importante es el matutino).

Las respuestas de estas hormonas trópicas hipofisarias dependen de influencias de factores neurohormonales liberadores (*releasing*) y/o inhibidores (*inhibiting*), a cuyas acciones se les suman, de manera casi algebraica, variables psicológicas (mediadas por neurotransmisores, neuromediadores, etc.) y hormonales propiamente dichas (mediados por hormonas periféricas específicas) que, a su vez, dependen de sus respectivos *feedbacks* positivos o negativos.

Los neurotransmisores endógenos y las modificaciones que producen los psicofármacos sobre estos actúan en el hipotálamo, lo que origina la inhibición o liberación de hormonas y, controlan, por esta vía indirecta, las funciones hipofisarias y, por ende, las glándulas de secreción interna (cuadro 19).

Se descubrieron los Factores de Liberación Hipotalámica (*Releasing Factors*), que están directamente vinculados con la corteza prefrontal del cíngulo y el sistema límbico.

Cuadro 19: Marcadores neuroquímicos en Psiconeuroinmunoendocrinología.



Fue Harvey Cushing quien descubrió, en 1913, el hipercortisolismo. Manifestó la duda que persiste hasta el día de hoy, cuando señaló que «... *las condiciones psíquicas influyen las descargas de las glándulas de secreción interna y que la dificultad consiste en determinar cuál es el factor primario: si el psíquico o el desequilibrio de la secreción interna*».

Los sujetos normales tienen cortisol plasmático elevado por la mañana y bajo por la tarde; en cambio, los depresivos mayores lo tienen elevado de manera permanente durante todo el día.

La Prueba de Inhibición o de Supresión de la Dexametasona consiste en una determinación basal de cortisol plasmático a las 8 h; la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23 h y el hallazgo de más de 5 ug/dl, en alguna de las 3 mediciones de las 8, 16 o 23 h del día siguiente. De las tres determinaciones, la más sensible es la que se realiza a las 16 h; por consiguiente, se recomienda una única extracción a esa hora del día siguiente a la toma oral, para evitar molestias de repetidas punciones venosas, que no contribuyen a la sensibilización del test.

La Prueba se denomina *anormal, positiva o no supresora* con determinaciones que superen los 5 ug/dl; en tanto que será *normal, negativa o supresora* cuando estas estén por debajo de dicha cifra.

La explicación más probable de la positividad de la Prueba se debe al aumento de la descarga hipofisiaria de ACTH, desde las estructuras hipotálamo-límbica (que escapan a la acción inhibitoria de la dexametasona).

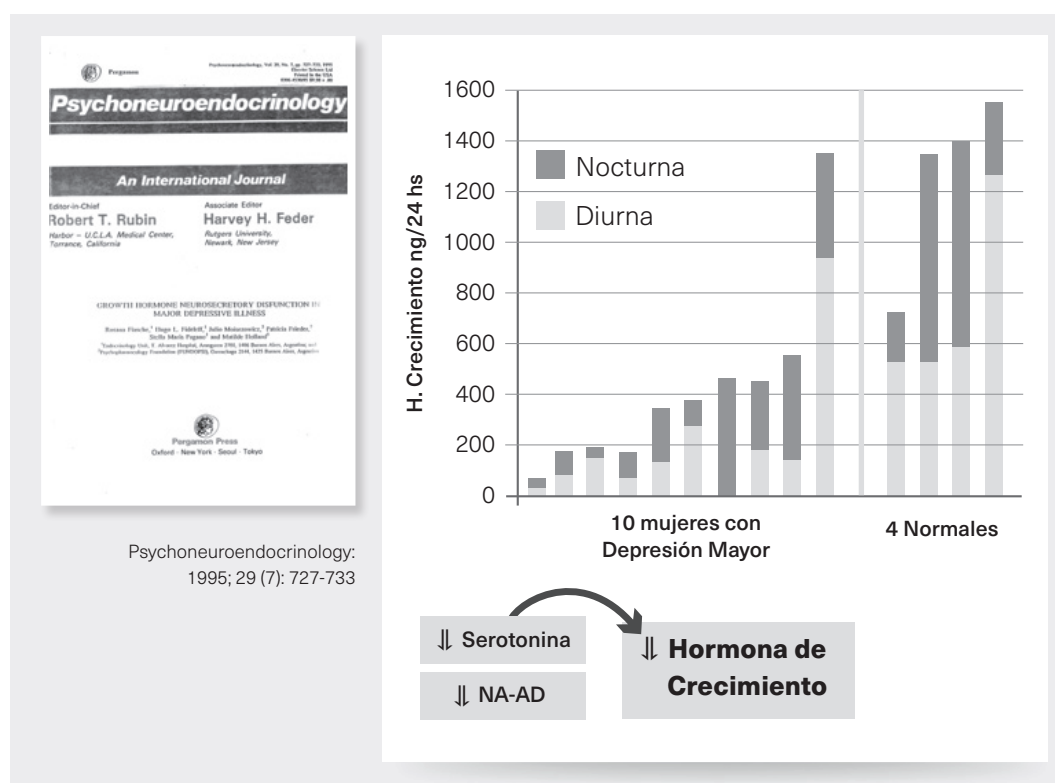
La Prueba es positiva en diferentes trastornos psiquiátricos y no psiquiátricos, y en el caso del 50 a 95% de los pacientes con depresión mayor, especialmente en aquellos que presentan melancolía o psicosis. Existe un pequeño grupo de falsos negativos como las endocrinopatías (en especial la enfermedad de Addison) y algunos fármacos: las benzodiazepinas (en dosis altas mayores de 25 mg/día), la espironolactona y la ciproheptadina. Los enfermos de Parkinson que presentan depresión tienen el índice más alto de sensibilidad a la prueba (un 74%), seguida por la de los que tienen depresión psicótica (un 50%), accidentes cerebrovasculares con depresión (50%) y depresión menor (23%). Esta sensibilidad aumentada se debería, en la senescencia, a las alteraciones estructurales del SNC (en especial, en el hipocampo), que producirían un feedback negativo a los glucocorticoides.

La Prueba, juntamente con el aumento del cortisol, la respuesta aplanada de la ACTH a la estimulación por la CRH y la hipertrofia hipofisiaria suprarrenal, son marcadores de estado, ya que se normalizan luego de un episodio depresivo y pueden

predecir una recaída o un mal pronóstico en vez de mantenerse alterados de manera permanente, como lo harían los marcadores de rasgo de la enfermedad.

Esa *ventana neuroendocrina* nos llevó a investigar que también el eje de la hormona de crecimiento en mujeres depresivas estaría disminuido en sus pulsos de síntesis. Se pudo comprobar, *en 10 mujeres con depresión mayor, comparativamente con 4 normales, que existe una disminución de los pulsos nocturnos de la hormona de crecimiento* (cuadro 20).

Cuadro 20: Marcadores neuroquímicos en Psiconeuroinmunoendocrinología II.



Estudios de evaluación psicofarmacológica por metaanálisis

Pasemos ahora a desarrollar cómo fue comprobándose la eficacia de los psicofármacos en los estudios estadísticos poblacionales.

Fue un gran avance poder disponer de estudios psicofarmacológicos con pruebas estadísticas para poder comparar la subjetividad de las condiciones psíquicas. El ardid para lograrlo fueron los estudios de metaanálisis, donde poblaciones similares se comparan en forma no paramétrica con un test de Chi cuadrado. Es decir, Grupo tratado vs. Grupo placebo, con mejoría y sin mejoría (cuadro 21).

Cuadro 21: Estudios poblaciones
odds-ratio = cociente entre 2 probabilidades.
Metaanálisis: multicomparación de estudios similares

Tabla de Chi ó X Cuadrado			
	Con mejoría	Sin mejoría	Totales
Grupo tratado	a	b	a + b
Grupo placebo	c	d	c + d
Totales	a + c	b + d	a + b + c + d

NNT: *Número de pacientes que es necesario tratar para obtener la mejoría observada*

EVIDENCIA A

Sackett D.: "Evidence based medicine :what it is and what it isn't",
British Medical Journal 1996; 312: 71-77

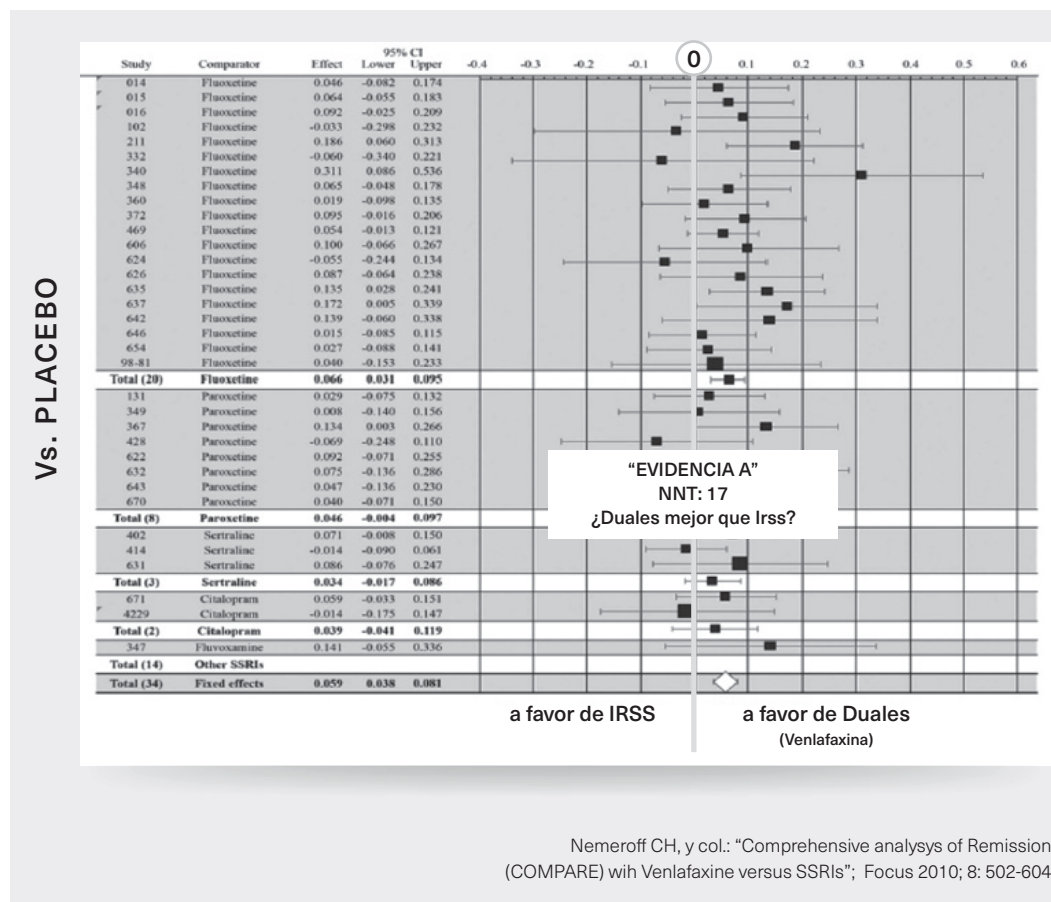
Los estudios se hacen comparativamente contra placebo como exigencia de la FDA y también porque la industria farmacéutica carece de interés en realizar estudios comparativos con la nueva droga, ya que los avances psicofarmacológicos son de tipo escalera en espiral, y serían mínimas las diferencias a demostrar.

De allí surge la necesidad de contar con un valor que nos permita estimar la cantidad de pacientes que se necesitan tratar para obtener una mejoría (o peoría) con ese nuevo fármaco. El **NNT** (*Number Needed to Treat*) es el número de pacientes que es necesario tratar para obtener la mejoría observada. El **NNH** (*Number Needed to Harm*) es el número de pacientes que es necesario tratar para producir un "efecto dañino".

Así, es posible describir la cantidad de pacientes que deben ser tratados para que el efecto activo o no deseado se deba al medicamento y no al azar. El objetivo es tratar que el fármaco demuestre con un número bajo la eficacia y con uno alto el efecto secundario.

Por ejemplo, en un metaanálisis realizado entre IRSS y venlafaxina en 17.036 pacientes, se observó un NNT de 17 con un Odds-Ratio favorable a esta última, lo cual significa que es necesario tratar 17 pacientes depresivos para obtener esa diferencia respecto de los IRSS (cuadro 22).

Cuadro 22: Metaanálisis (*odds-ratio*): IRSS vs. Duales.



Con un grupo de colegas miembros del Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencia, constituimos un grupo de trabajo para analizar más de 200 estudios comparativos de diferentes fármacos antidepresivos con evidencias de tipo A, B, C y D. Sus conclusiones se publicaron en la **Guía Argentina para el Tratamiento Farmacológico de la Depresión**, teniendo en cuenta los criterios para lo siguiente (cuadro 23):

Cuadro 23: Evidencias médicas comparativas en estudios clínicos con antidepresivos



Guía CAPyN para el tratamiento farmacológico de la depresión.

Estela Abraham  (Mar del Plata)	Ricardo Corral  (Buenos Aires)	Roxana Galeno  (Mendoza)		
Fernando González  (Chacabuco)	Sergio Guala  (Buenos Aires)	Enzo Guzzo  (Buenos Aires)	Christian Lupo  (Rosario)	Tomás Maresca  (Buenos Aires)
Marcela Medori  (Buenos Aires)	Julio Moizeszowicz  (Buenos Aires)	Carlos Morra  (Córdoba)	Magdalena Tortorella  (Buenos Aires)	Astrid Teme  (Catamarca)

Evidencia A: Dos o más estudios clínicos controlados, randomizados, doble ciego, con una n considerable o metaanálisis con un intervalo de confianza estrecho.

Evidencia B: Un estudio clínico, randomizado, doble ciego, con ≥ 50 o metaanálisis con un intervalo de confianza amplio.

Evidencia C: Estudios abiertos, series de casos y otro tipo de estudios que no cumplen lo más arriba descripto.

Evidencia D: CONSENSO de PARES

En la búsqueda de un consenso para recomendar el tratamiento antidepresivo más adecuado, la Evidencia D fue el criterio más importante que el grupo de trabajo tuvo en cuenta, ya que esta suma, a la experiencia personal del ejercicio profesional, la revisión de los metaanálisis con evidencias A, B y C.

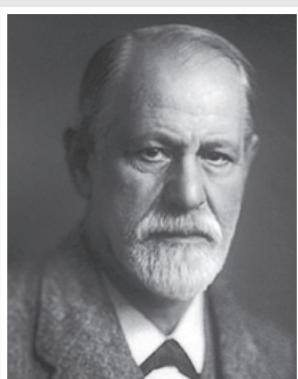
Biología Molecular. Genética. Epigenética

Estos avances se los atribuyo a **tres científicos**, que influyeron sobre estas nuevas disciplinas (cuadro 24).

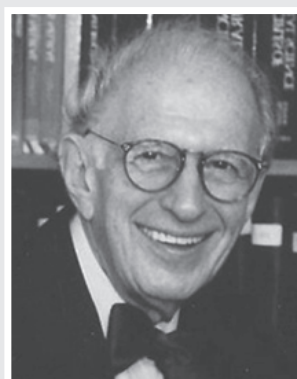
Cuadro 24: Los doctores Otto Loewi, Sigmund Freud y Eric Kandel.



Otto Loewi
(1873-1961)
Premio Nobel 1936



Sigmund Freud
(1856-1939)



Eric Kandel
(1929)
Premio Nobel 2000

El primero fue *Sigmund Freud* que, en 1939, durante su emigración forzada de Austria (adherida un año antes de la Segunda Guerra Mundial al régimen nazi de Alemania, regida por Hitler) logró, en esos difíciles momentos, escribir y publicar su libro *Esquema o Compendio de Psicoanálisis*, en el cual de manera anticipatoria predice el advenimiento de los psicofármacos cuando afirma que «... quizás el futuro nos enseñe a influir en forma directa por medio de sustancias químicas específicas sobre los volúmenes de energía y su distribución dentro del aparato anímico».

El segundo investigador que contribuyó a este desarrollo psicofarmacológico fue *Otto Loewi*, profesor de Farmacología de la Universidad de Grass, cerca de Viena. Mediante un sencillo experimento, descubre que *la estimulación eléctrica del nervio vago, en un preparado de corazón aislado, se transforma en un estímulo químico (Vagusstoff, sustancia del nervio vago), que se denominó acetilcolina* (ya que se sintetiza a partir del metabolismo de la glucosa que son la colina y la acetilcolinesterasa).

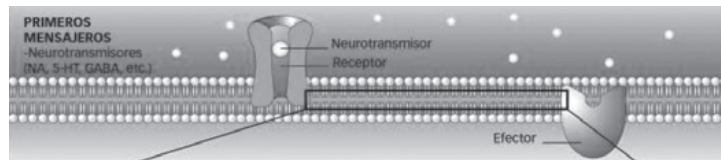
El tercer científico que marcó mi formación en Psicogenética es *Eric Kandel*. Como Freud y como Loewe, Kandel huyó del régimen nazi instaurado en Austria (a los 10 años). Estudió en Estados Unidos de América y, luego de graduarse como médico, psicoanalista y neurocientífico, le otorgaron, en el 2000, el premio Nobel de Medicina por *haber contribuido de manera experimental a dilucidar los mecanismos genéticos de la memoria a largo plazo*.

Kandel pudo demostrar que el receptor, activado por el neurotransmisor (primer mensajero), modifica la conformación de la proteína G y produce la formación de numerosas moléculas derivadas del metabolismo fosfolipídico: adenosín monofosfato cíclico (AMP), diacilglicerol (DAG), inositoltrifosfato (IP-3), (segundos mensajeros), cuya consecuencia es una intensa amplificación de una pequeña señal originada en el receptor. Así como la enzima adenilciclase produce la formación del AMP cíclico, las fosfolipasas (P1, P2) provocan la liberación del DAG y del IP3, todos estos mensajeros intracelulares. Se conoce que la energía que existe dentro del sistema nervioso central debe estar siempre disponible para poder transmitir o cambiar la información (neuroplasticidad). El proceso de transcripción consiste en la síntesis de ARN, a partir de los moldes del ADN, y el proceso de traducción consiste en la síntesis proteica a partir del ARN transcrito mensajero (cuadro 25).

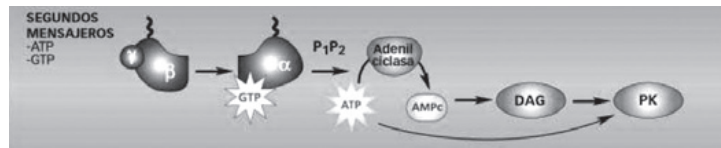
Estos cambios de información duraderos se pueden transmitir a través del ADN/ARN al núcleo neuronal, a partir de terceros mensajeros proteicos muy específicos, que se ligan con energía a determinadas partes de los ácidos nucleicos como, por ejemplo, el Elemento de Respuesta a AMPc (*CREB, Cyclic Response Element Binding*) y el Fosfo-Inositol (IP-3). Estos, a su vez, se unen a una parte determinada del ADN y constituyen cuartos mensajeros.

Cuadro 25: Neurotransmisión.

Neurotransmisión
**Membrana
Citoplasmática**

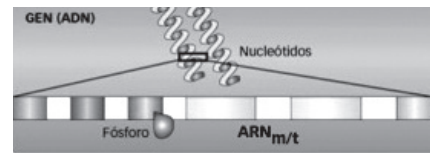


Unidad catalítica
(proteína G activada)



**Núcleo -
Transcripción**

-**IP3** (Fosfo-Inositol, IP3)
-**CREB** (Elemento de respuesta
a AMPc, Cyclic Response
Element-Binding)



**Citoplasma -
Traducción**



Mundo exterior

**Conducta
nueva**

**Conducta
habitual**

Las proteínas pueden, entonces, usar esta energía (fosforilación) para cambiar su propia configuración química, o la de otras, y poder así almacenar o cambiar la información, para luego transmitirla en forma transitoria o permanente (regulación transináptica genética).

Para que un psicofármaco actúe a largo plazo, debe existir un aprendizaje biológico, el cual requiere un tiempo de latencia para que la información recibida por el receptor migre a la unidad catalítica, a la proteína G, a los segundos y terceros mensajeros, a los protooncogenes, y de allí a los procesos intranucleares.

La estructura del ADN es rígida, mientras que la del ARN no lo es; por tal motivo, este último es el encargado de la transferencia informativa. La duración de los efectos psicofarmacológicos a largo plazo depende del neuroaprendizaje, la neuroplasticidad y transcripción genética celular que haya logrado realizar la neurona. De esta forma, la célula *aprendió* un nuevo mensaje, que fue introducido por un ligando exógeno.

Es sobre estos terceros mensajeros donde Kandel demostró que existe esta memoria de largo plazo, «genética», a través de condicionar un molusco, como es la *Aplysia Californiana*, que tiene 20.000 células nerviosas centrales grandes neuronas de fácil visualización.

Los estudios moleculares indican que, con el entrenamiento repetido (o con la aplicación repetida de serotonina), la proteína quinasa dependiente de cAMP se traslada al núcleo de las neuronas sensoriales para fosforilar una o más proteínas reguladoras de la transcripción dependientes de cAMP (CREB). Estos reguladores de la transcripción activan genes cuyos productos proteínicos tienen memoria a largo plazo.

Los estímulos agudos, pero de corto plazo, tienden a producir modificaciones de carácter cuantitativo. Es decir, podrán aumentar (o disminuir) la densidad de los receptores (son moléculas proteicas complejas) y, por medio de fosforilaciones proteicas, actuar sobre la memoria de corto plazo.

En cambio, los estímulos de largo plazo tienden a producir cambios estructurales ya que modifican el código de transcripción genética y permiten por este mecanismo mantener la memoria a largo plazo, a través de la modificación proteica permanente

La potenciación de largo plazo (LTP) es un mecanismo muy importante para la fijación de los engramas mnésicos de largo plazo. Los engramas son los cambios neuronales que se producen durante el proceso de fijación de la memoria, considerada como tal el registro, la fijación y la consolidación de una conducta aprendida.

La LTP es un mecanismo de potenciación de la memoria para su transcripción psíquica, almacenamiento y depósito. Este refuerzo de la acción entre neuronas pre- y postsinápticas es el soporte necesario para la función mnésica. La coactivación de dos neuronas en la sinapsis (de manera que la actividad de una se transfiera a la otra) constituye la base de la eficacia sináptica para el acuerdo y neuroplasticidad neuronales. Por lo tanto, deberá existir un sistema de señales retrógrado neuronal de estimulación presináptica que se difunda desde la postsinapsis. Se atribuye esta acción al óxido nítrico (NO), que se genera a partir de la enzima óxido-nítrico-sintetasa y es recaptado por la terminal presináptica. Se demostró que la LTP existe en el hipocampo y se caracteriza por la facilitación sináptica. La destrucción del hipocampo produce amnesia, ya que para el funcionamiento de la memoria se hace imprescindible la integridad de los circuitos emotivos. Se recuerda lo que se fija con bases emocionales.

La serotonina produce un aumento en la disponibilidad del transmisor al movilizar las vesículas de un grupo de transmisores al grupo liberables en la zona activa y también mejora directamente la eficiencia de la maquinaria de liberación exocítica del transmisor.

Así Kandel afirma la existencia de «... una nueva síntesis para ver la mente, converger con la psicología: la neurociencia, la neuromolecular y la imagenología...».

Estos descubrimientos permitieron el desarrollo no solo de la **Genética**, sino también de la **Epigenética**. Un gen está compuesto por una secuencia u orden discreto de nucleótidos en el ADN que codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. Algunas posiciones en la secuencia de los nucleótidos varían en la población, y constituyen polimorfismos genéticos expresados como *alelos*. Ocasionalmente, los diferentes alelos se traducen en diferencias en la estructura proteica con el potencial de producir cambios funcionales en la proteína, incluyendo la posibilidad de cambios específicos en la conducta. Los componentes genéticos asociados con las enfermedades psiquiátricas corresponden a polimorfismos de los ácidos nucleicos.

Durante la fertilización, los dos sets de cromosomas haploides se combinan y forman un set de cromosomas diploides. La probabilidad de *crossing over* entre dos *loci* depende de la distancia entre estos. Las recombinaciones ocurren durante la meiosis, un proceso de división celular que ocurre en organismos con reproducción sexual y reduce el número de cromosomas en las células reproductivas a la mitad haploide. La recombinación es el resultado directo del

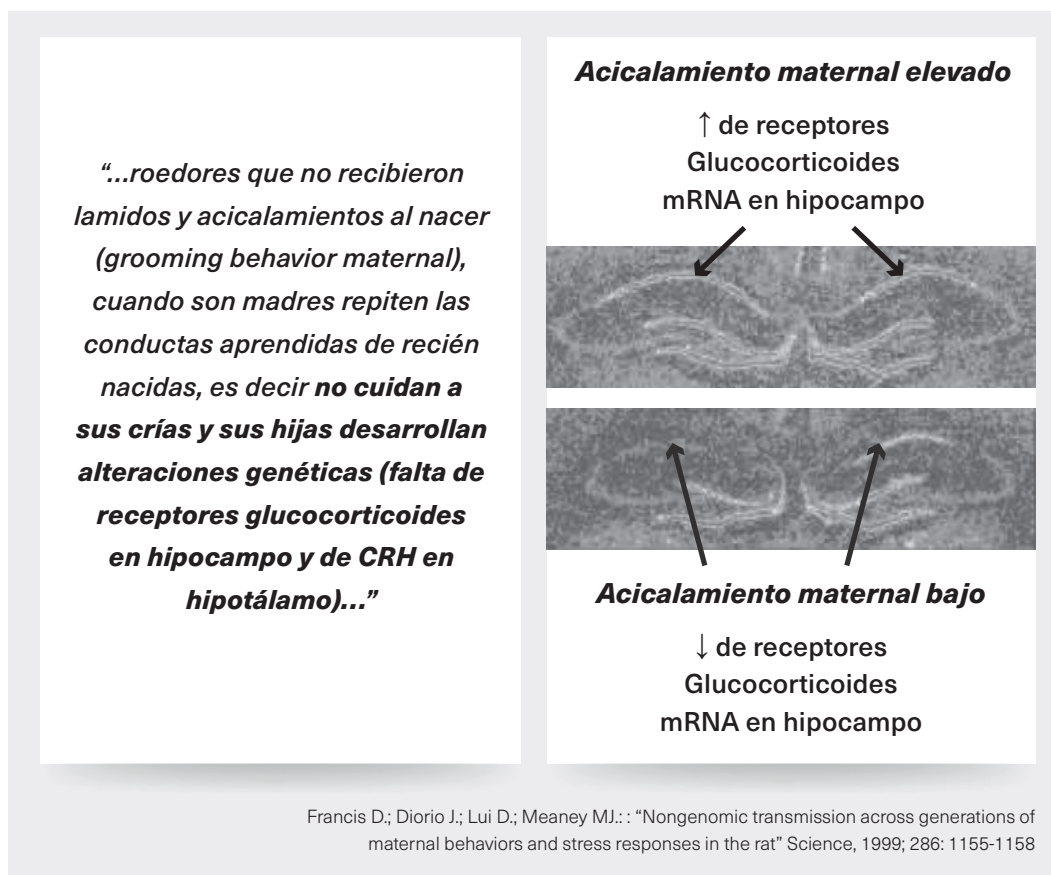
crossing over, cromosoma o recombinación entre porciones de los cromosomas apareados en las células germinales durante la meiosis.

En el curso de muchas generaciones, numerosas recombinaciones ocurren al azar a lo largo de un cromosoma. Las recombinaciones localizadas entre marcadores separados por una gran distancia en el cromosoma son comunes, por ejemplo, entre dos marcadores situados en puntas diferentes del cromosoma. Por otra parte, es improbable que una recombinación ocurra en un segmento corto de ADN. Si un segmento de ADN corto contiene dos polimorfismos, uno o más alelos estarán asociados, un fenómeno que se conoce como *desequilibrio genético*. El número de recombinaciones genéticas determina la distancia genética entre dos genes; una distancia grande entre *loci* aumenta la probabilidad de *crossing over* o recombinaciones. Un número de recombinaciones pequeño indica cercanía genética o *linkage*; un gran número de recombinaciones indica mayor distancia genética.

Un *gen candidato* es aquel del que la evidencia experimental indica que podría estar involucrado en la fisiopatología. La evidencia experimental que vincula un gen candidato con una enfermedad mental proviene de las observaciones biológicas de la proteína codificada por dicho gen. (Por ejemplo, la asociación entre alcoholismo y el receptor D2 de dopamina). En el Trastorno Bipolar, el *linkage* no detectó un *locus* que cumpla criterios estrictos de *linkage*. Sin embargo, la investigación de familias ha demostrado evidencia para genes de susceptibilidad en los cromosomas 18 y 21q. Cuando la proporción de recombinaciones observadas entre dos *loci* localizados en el mismo cromosoma es significativamente menor que el 50 %, se dice que están ligados o *linked*.

Se realizó una investigación en roedores, donde se comprobó que, si se aísla a los hijos recién nacidos de las madres y estos no recibieron lamidas ni acicalamientos al nacer (*grooming behavior*), cuando son madres, repiten las conductas aprendidas de recién nacidas. Es decir, las que carecieron del cuidado materno en su nacimiento no cuidan a sus crías y, sus hijas desarrollan iguales conductas de privación de *grooming* (cuadro 26).

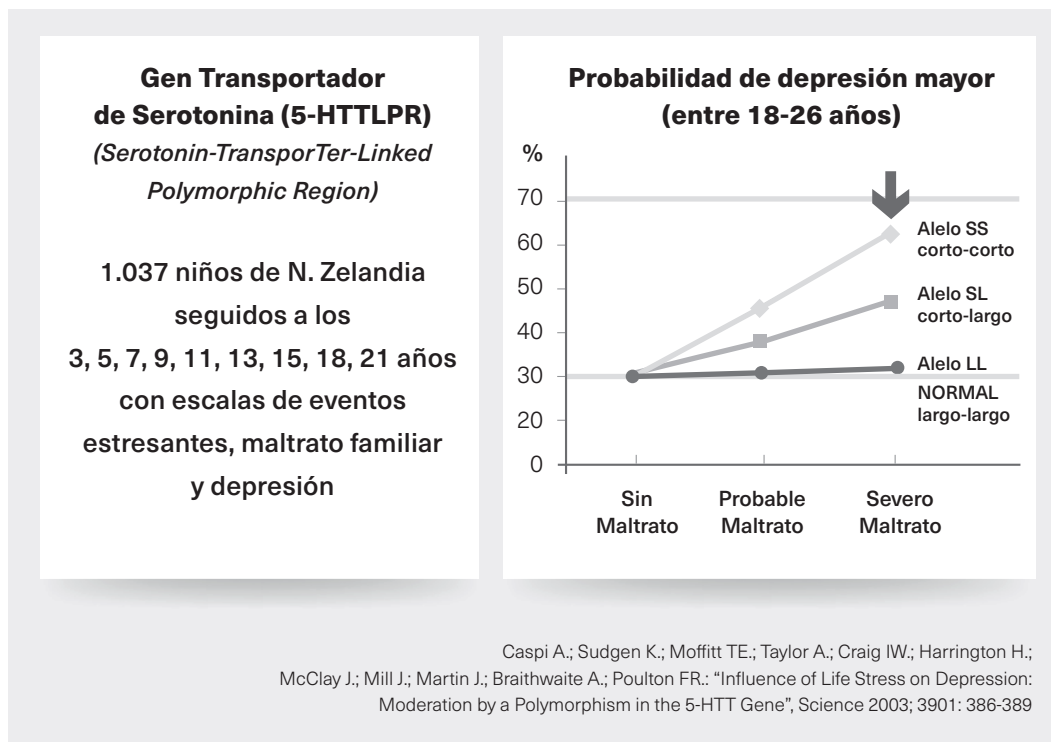
Cuadro 26: **Epigenética: Transmisión no genómica de una conducta adquirida.**



Ello se explica porque la carencia de ese cuidado al nacer ocasiona la desaparición de los receptores glucocorticoides, cuya ausencia se transmite, ya en forma genética. Es decir que, en la próxima generación, esta alteración, que no era genómica, se transmitirá en forma alterada dentro del código genético (epigenética).

Trasladar estos descubrimientos al desarrollo humano fueron maravillosamente descritos por Caspi en un estudio prospectivo-longitudinal realizado con el seguimiento, durante más de 20 años, de 1000 niños, en quienes *se demostró la existencia de un polimorfismo funcional en la región promotora del transportador de serotonina. Es por ello por lo que el gen 5-HTTLPR modera la influencia de eventos estresantes de la vida en la depresión* (cuadro 27).

Cuadro 27: Asociación entre maltrato infantil (3-11 años) y Depresión Mayor (18-26 años) en función del genotipo transportador de serotonina (5-HTTLPR)

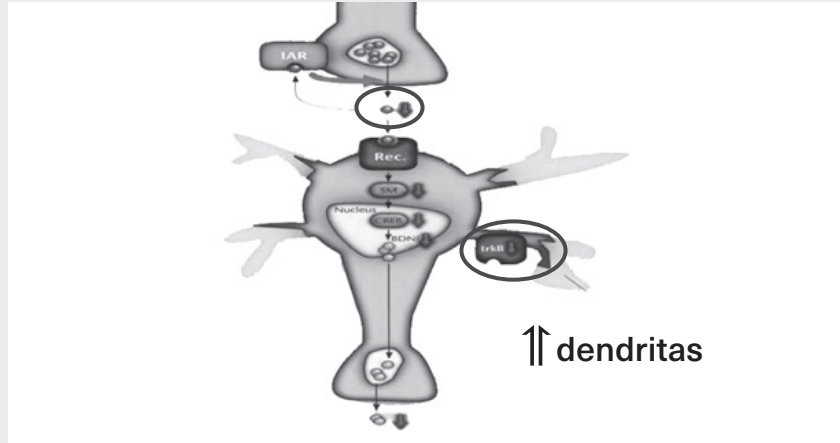


¿Por qué las experiencias estresantes conducen a la depresión en algunas personas, pero no en otras?

El gen 5-HTTLPR, que codifica el transporte de la serotonina celular, se relacionó con escalas de maltrato infantil y de depresión en el adulto. Así se pudo evidenciar que la genética produce esa *susceptibilidad*. La escala de maltrato infantil, que puntúa de leve a grave según haya existido hostigamiento y abuso infantil, se relaciona con los 1000 casos estudiados. Cuando los mismos alelos eran normales, no había grandes diferencias en la probabilidad de desarrollar depresión, entre adultos con maltrato infantil o sin este. En cambio, *en aquellos que presentaban un alelo mixto u homocigoto (alelo small-small o large-small), y que habían sufrido maltrato infantil, la probabilidad de presentar depresión en la adultez era mayor de un 50% a un 70%.*

Hoy ya no existen dudas de que los psicofármacos tienen diferentes mecanismos de acción (cuadro 28).

Cuadro 28: **Acciones de los psicofármacos**



PSICOFÁRMACOS:

Antidepresivos
(*IRSS/Duales*)

Antipsicóticos atípicos

Benzodiacepinas

Inhibición/Estimulación de NT

**↑↑ Factor Neurotrófico
Derivado del Cerebro**
(*BDNF*)

Transportador de Serotonina
(*5-HTTLPR*)

Citocromos CYP450

↓↓ de receptores Dopamina2

↑↑ Neurogénesis en Hipocampo

1. Inhiben o estimulan la neurotransmisión.

2. Incrementan los niveles del Factor Neurotrófico Cerebral o BDNF, que es un sustrato molecular de estrés y se reduce en esta condición. Sería, además, un factor de riesgo importante para la depresión. Además, el tratamiento antidepresivo tiene efectos sobre los niveles de BDNF opuestos a los del estrés o a los de la depresión. Estudios de autopsias han demostrado que la expresión de mRNA y los niveles de proteína BDNF tendieron a reducirse significativamente en los cerebros de las personas que se han suicidado, independientemente de los trastornos psiquiátricos, principalmente en la corteza prefrontal y en el hipocampo. Estudios clínicos han demostrado una menor presencia de BDNF sérico en los pacientes deprimidos que han intentado suicidarse en comparación con los controles sanos, así como un aumento de aquel en la depresión resistente, cuando el antidepresivo es potenciado con antipsicóticos atípicos. Existen indicios de que los niveles de BDNF se comportarían como un factor adicional en la conducta suicida de los pacientes depresivos, en la presencia de un polimorfismo de nucleótido único funcional, como el Val66Met.

3. Influyen en forma directa sobre el gen transportador de serotonina (5-HTTLPR Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region).

Se descubrió que un polimorfismo funcional en la región promotora del gen transportador de la serotonina modera la influencia de eventos estresantes de la vida y de la depresión. Individuos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT (*small-small*) exhibieron un aumento de los síntomas depresivos y de suicidio, en relación con los eventos estresantes de la vida que los individuos homocigotos para el alelo largo (*large-large*).

4. Actúan sobre el metabolismo y excreción a través de citocromos

450. El estudio farmacogenético de las variaciones del CYP450 permite detectar a los pacientes metabolizadores lentos y rápidos de la población general, y de esta forma prevenir los riesgos de efectos adversos y las bajas respuestas terapéuticas.

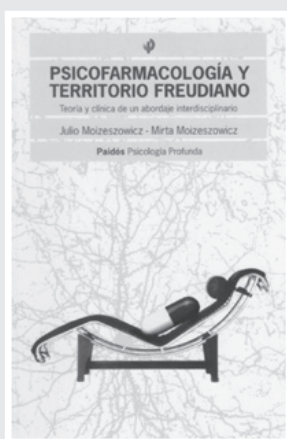
- 5. Inhiben los receptores de dopamina postsinápticos.** Los transportadores constituyen el principal mecanismo para la terminación de la transmisión sináptica. La finalización del efecto del neurotransmisor se debe principalmente a la captura de este por parte de las propias terminales nerviosas que la liberaron. La dopamina recapturada es convertida por la enzima MAO-A, presente en el interior de la terminal nerviosa, en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), liberado al exterior de la terminal para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).
- 6. Producen neurogénesis en el hipocampo.** La neurogénesis, en particular en el hipocampo, ocurre en el giro dentado y en la zona subgranular; disminuye con el estrés y aumenta con el tratamiento crónico con antidepresivos. Para que ocurran ciertas acciones de los antidepresivos, es necesaria la neurogénesis en el hipocampo. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina rápidamente incrementan los niveles de serotonina en el cerebro, pero tanto el efecto clínico en pacientes como el efecto sobre la conducta en animales de laboratorio demora entre 3 y 4 semanas. Esto implica que no se trata solamente de una elevación de la serotonina, sino que debe ocurrir otro tipo de cambios que acompañan el efecto del antidepresivo sobre la conducta. Se propuso que la neurogénesis es un fenómeno que tarda entre 3 y 4 semanas y tiene que ver con los efectos de los antidepresivos.

Interdisciplina en Psicofarmacología

Mi criterio de la interdisciplina no es una teoría, sino un acto profesional de praxis médica durante la entrevista con el paciente, en la cual van confluendo diferentes conocimientos, al estilo de esas catáfilas de cebolla estratificadas de las que habló Freud.

Mi formación interdisciplinaria estuvo marcada por docentes ejemplares (cuadro 29).

Cuadro 29: Interdisciplina en Psicofarmacología.



Psicofarmacología y Territorio Freudiano.

Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario.

Editorial Paidós,
Buenos Aires, 2000.

- **Horacio Etchegoyen**, psicoanalista y ex presidente de la Asociación Psicoanalítica Internacional en los noventa, que fue mi supervisor durante el desarrollo de mi psicoanálisis didáctico.
- **Gregorio Klimovsky** que, como epistemólogo, nos señaló la importancia «... *del dualismo metodológico, que es necesario para comprender los términos teóricos de nuestra afirmación*».

- **David Maldavsky** que, como psicoterapeuta y filósofo, aludió a que «... es necesario articular de manera interdisciplinaria los núcleos tóxicos, constituidos por las desregulaciones cuantitativas que no pueden ser procesadas psíquicamente».
- **Alberto Bucahi** que, como secretario de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires, realizó la presentación del libro *Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario*, publicado con mi hermana Mirta (Licenciada en Psicología de la UBA) como fruto del trabajo interdisciplinario con pacientes, que tratamos de manera conjunta con un abordaje psicológico y psicofarmacológico. Así se pudieron establecer correlaciones clínicas entre las clasificaciones clínicas de Freud y las del DSM-IV (cuadro 30).

Cuadro 30: **Equivalencias entre la nosografía freudiana (1894) y la DSM-IV (1994)**

Nosografía según Freud	Nosografía según el DSM-IV	
Neurastenia a. Neurosis de angustia aguda b. Neurosis de angustia crónica c. Hipocondría	a. Crisis de angustia (<i>panic attack</i>) b. Trastorno de angustia sin agorafobia b. Trastorno de angustia con agorafobia e. Agorafobia e. Agorafobia sin trastorno de angustia e. Fobia específica (animal, ambiental) e. Fobia social	Trastornos f. Obsesivo-compulsivo Por estrés postraumático b. Por ansiedad generalizada Debido a enfermedad médica De ansiedad inducido por sustancias De ansiedad no especificado
Psiconeurosis de transferencia d. Histeria de conversión e. Histeria de angustia f. Neurosis obsesiva	d. De somatización: <i>Histeria o síndrome de Briquet, polisintomático.</i> d. De conversión: <i>Síntomas no explicados de las disfunciones voluntarias o sensoriales, que sugieren enfermedad médica o neurológica.</i> c. Somatomorfo indiferenciado: <i>Síntomas físicos sin explicación durante 6 meses.</i> c. Hiponcondría: <i>Miedo de tener ideas o de padecer enfermedades.</i> Dismórfico corporal: <i>Preocupación por defectos imaginarios en el cuerpo.</i> Trastornos por dolor (<i>psicológicos o asociados a enfermedad médica</i>). Somatomorfo no especificado: <i>Síntomas somáticos que no cumplen otros criterios.</i>	
g. Psiconeurosis narcisistas	g. Trastornos del estado del ánimo (distimia, depresión, maníaco-depresivo) g. Trastornos esquizofrénicos y psicóticos	

<http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA-Y-TERRITORIO-FREUDIANO.pdf>

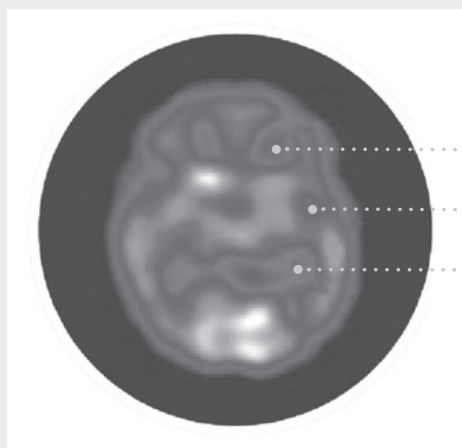
Imagenología cerebral

Continuemos ahora con los progresos **del tercer decenio**, marcado por el desarrollo de las neuroimágenes cerebrales, que consolidaron la demostración de las alteraciones en las estructuras del metabolismo del sistema nervioso central:

- **La Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único** (*SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography*) sirve para determinar el flujo cerebral, ya que es conocido que la perfusión de un órgano está directamente vinculada a su función. Combina el rastreo de radiaciones gamma (de una sustancia radiactiva lipofílica, que atraviesa la barrera hematoencefálica, administrada por vía intravenosa), detectadas en forma tridimensional, con la tomografía computada. Dado que el flujo sanguíneo de la sustancia gris es muy superior al de la sustancia blanca, la radioactividad que se detecta es casi totalmente de origen cortical. El lóbulo frontal tiene un hipoflujo fisiológico en los primeros años de vida. Los seres humanos maduran, se *frontalizan* en el desarrollo de la vida. Por el contrario, los núcleos basales y los lóbulos temporales presentan, dentro de los primeros años de vida, un flujo normal, y luego pueden tener una disminución de flujo fisiológica. Así, por ejemplo, en la **demencia degenerativa de Alzheimer**, el hipoflujo aparece en la corteza parietal, temporal y occipital, antes que aparezcan las lesiones orgánicas, características de esas zonas (cuadro 31).

Cuadro 31: Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único.

Spect (*Single Photon Emission Computed Tomography*) en Depresión Mayor (*similar a la de los trastornos cognitivos leves*)



Hipoflujo frontal dorsal inferior izquierdo

Hipoflujo frontal orbitario izquierdo

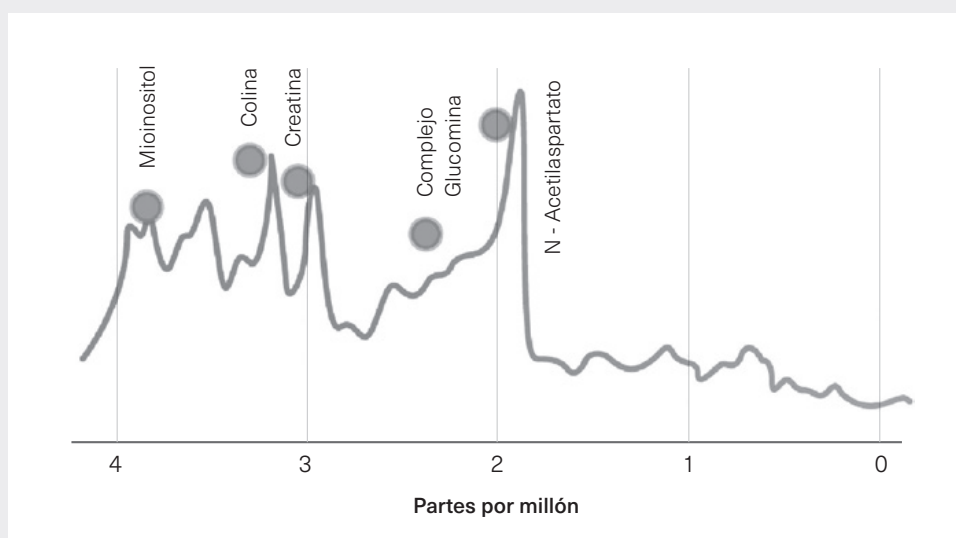
Hipoflujo temporal mesial izquierdo

- **La Tomografía por Emisión de Positrones** (*PET, Positron Emission Tomography*) detecta alteraciones del metabolismo intraneuronal. A diferencia de la SPECT, que mide el flujo sanguíneo cerebral, la marcación radiactiva de este tipo de moléculas se incorpora al metabolismo de la neurona a través de la unión con receptores específicos. La marcación radiactiva de moléculas capaces de incorporarse al metabolismo de la neurona a través de su unión a receptores (por ejemplo, los dopaminérgicos), ha constituido un gran adelanto en la investigación del metabolismo cerebral. Las partículas positrónicas son obtenidas de manera artificial, de sustancias liberadoras de positrones, en un acelerador lineal. Estas son marcadas con sustancias radioactivas conocidas (carbono, glucosa, etc.), que penetran en el metabolismo neuronal. Inyectadas de forma intravenosa, llegan rápidamente al lugar donde son captadas por las neuronas. Los positrones, al reaccionar con electrones, se destruyen, lo cual genera radiaciones gamma, captadas por detectores de una computadora, que de manera tridimensional forman una imagen espacial, visualizada en forma coloreada, según las intensidades que se captan. Señalan, así, un hiper- o hipometabolismo, según la región cerebral que haya incorporado la sustancia-síñal. Por ejemplo, **en la esquizofrenia con síntomas negativos, aparece un hipometabolismo en la corteza frontal y, en el trastorno obsesivo-compulsivo, un hipermetabolismo en la región orbitofrontal y núcleo caudado.**
- **La Resonancia Magnética Nuclear Cerebral** (*RMN, Nuclear Magnetic Resonance Imaging*) permite analizar estructuras cerebrales en forma directa o comparándolas por medio de la inyección endovenosa de una sustancia de contraste. Se somete al paciente a un elevado campo magnético y se le envían ondas de radiofrecuencia. De esta forma, los protones (núcleos de los átomos de hidrógeno) primero se *excitan* y luego se *relajan*, emitiendo señales de radio, analizadas y procesadas por un ordenador para reconstruir las imágenes. En el organismo hay gran cantidad de protones en los átomos de hidrógeno que forman el agua; por esto la RMN nos muestra la diferencia de contenido de agua entre los distintos tejidos como, por ejemplo, la sustancia blanca y gris del cerebro.
- **La Resonancia Magnética Nuclear Cerebral Espectroscópica**, que se consigue al estimular una pequeña zona de 1 cm³ de corteza cerebral, permite obtener un espectro metabólico del cerebro, basado en que la diferencia en la composición química de sus metabolitos se refleja en una diferente frecuencia de

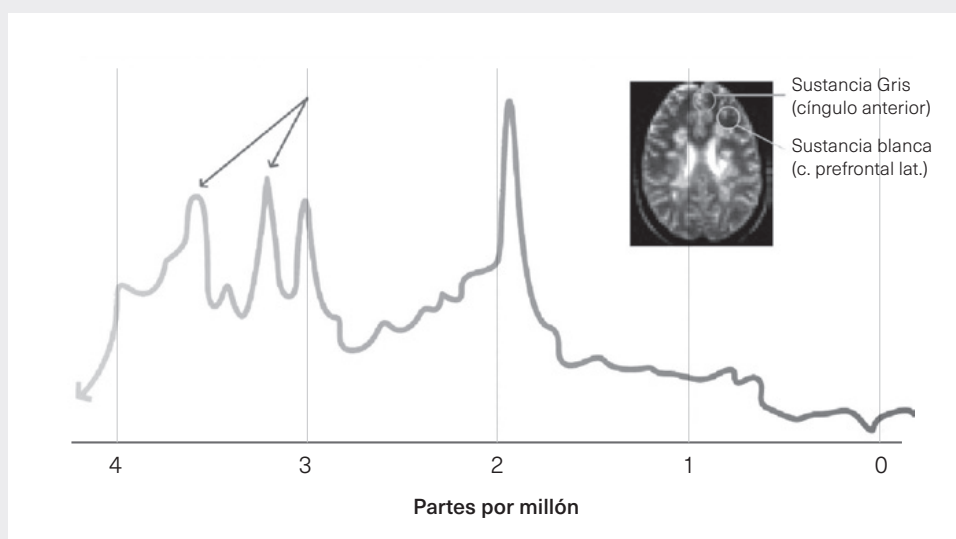
resonancia. Los metabolitos en el cerebro se encuentran en concentraciones milimolares, y se usa la creatina como control por considerarse más estable. También se analizan el N-acetil aspartato (NAA), la colina, el lactato, el mioinositol, el glutamato alanina, etc. (cuadro 32).

Cuadro 32: Resonancia Magnética Nuclear Cerebral Espectroscópica

Normales

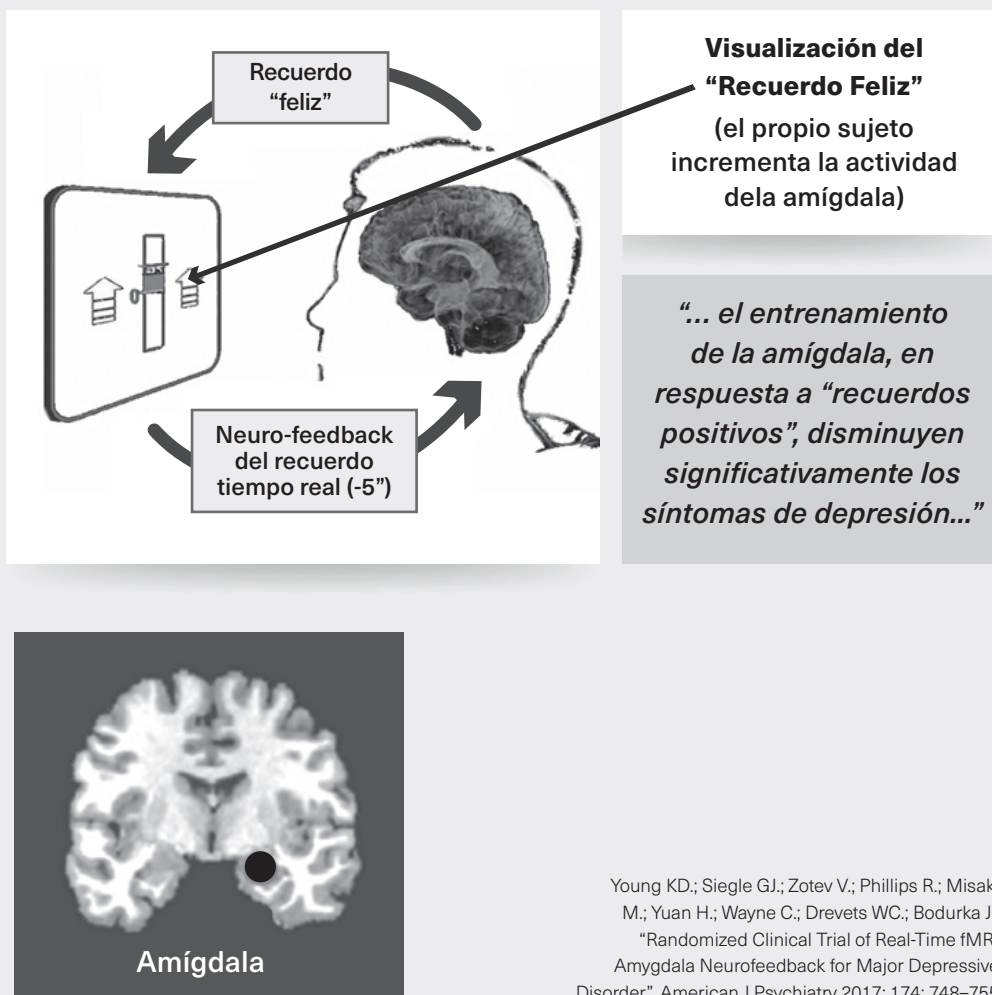


Depresivos



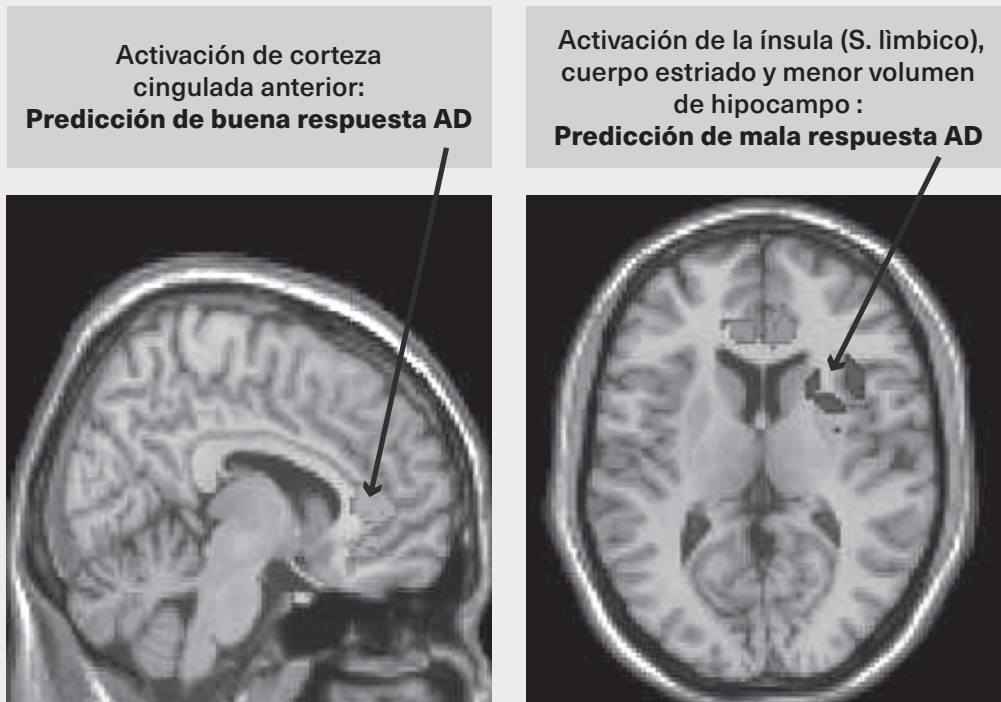
- **La Resonancia Magnética Cerebral funcional** (*fMRI functional Magnetic Resonance Imaging*) se convertirá próximamente en el estudio *estrella*, ya que permite mostrar en imágenes las regiones cerebrales activas, por ejemplo, al ejecutar una tarea determinada. El procedimiento se realiza en el mismo resonador utilizado para obtener imágenes anatómicas por resonancia magnética para diagnóstico, pero con modificaciones especiales del *software* y del *hardware*. Para realizar una RMNf, no se requieren necesariamente inyecciones de sustancia alguna ni radiación ionizante, y se logran diferenciar las zonas de mayor metabolismo cerebral, al poder detectar las diferencias entre la oxihemoglobina (que señala un aumento del metabolismo neuronal), de las de desoxihemoglobina (que indican una falta de este). Se emplea para mapear la anatomía funcional del cerebro y para estudiar las relaciones entre la estructura cerebral, la función cerebral y la patología. La resonancia magnética funcional se logra disminuyendo el tiempo en el que se obtiene la imagen a tan solo un segundo. Con esta técnica es posible hacer mediciones de cambios en la oxigenación de la sangre. La RMN funcional por efecto BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) es sensible a cambios en la actividad cortical producida por paradigmas. Los cambios en el contraste BOLD se basan en los cambios en la concentración local de desoxihemoglobina en los vasos sanguíneos. **En un reciente estudio de tratamiento con RMNf por neurofeedback de la amígdala en pacientes con Depresión Mayor, los participantes fueron instruidos para recuperar los recuerdos positivos (felices) de manera consciente, para tratar de aumentar la actividad hemodinámica en la región cerebral asignada; la visualización de una barra azul representa el haber logrado la zona amigdalal propuesta.** Cada retroalimentación o *neurofeedback* se realiza en bloques de 40 segundos de reposo y memorias gratas (barra roja). El estudio ha comprobado **que el entrenamiento a través de la RMNf dirigido a incrementar la respuesta de la amígdala a los recuerdos positivos o felices condujo a un mejoramiento significativo en pacientes depresivos.** Fue bien tolerado y les otorgó a los pacientes una sensación de control sobre su tratamiento y sobre la mejoría de los síntomas. El grupo tratado tuvo una mejoría del 50 % y una remisión del 32 % en la disminución del puntaje de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (cuadro 33).

Cuadro 33: Tratamiento antidepresivo por neurofeedback con RMNf de la amígdala cerebral



Las regiones que *predicen un buen pronóstico de la actividad por fármacos anti-depresivos incluyen el hallazgo de un incremento de la actividad cingulada y de la corteza orbitofrontal. En cambio, una predicción de baja respuesta a los antidepresivos incluye la ínsula, el cuerpo estriado y el menor volumen del hipocampo derecho.* Si bien estos resultados son alentadores, una pregunta clave es considerar si estas mediciones se pueden utilizar para la predicción a nivel clínico (cuadro 34).

Cuadro 34: **Predicción de respuesta a los antidepresivos por RMNf**
(Aumento del consumo de oxígeno, BOLD: Blood Oxygen Level Dependent)

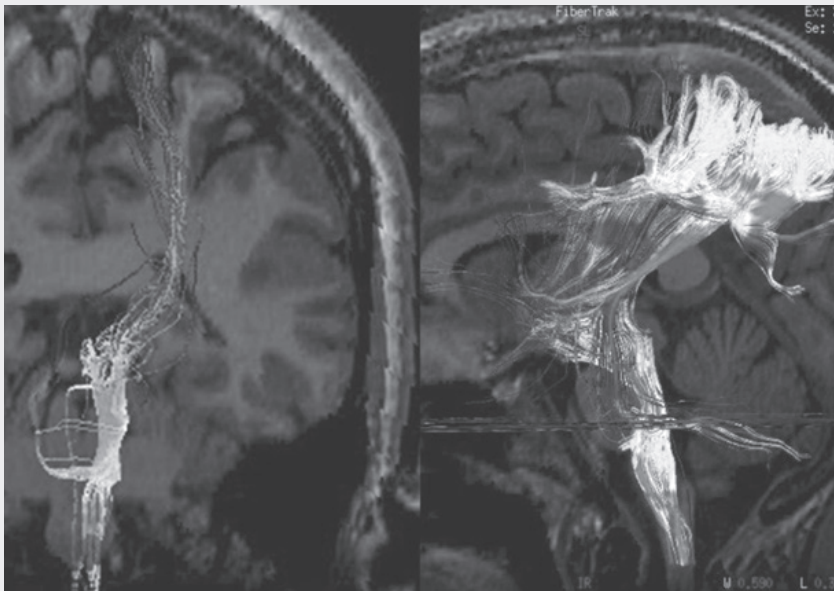


Fu CH.; Steiner H.; Costafreda SG.: "Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies", *Neurobiology of Disease*, 2013; 52: 75-83.

- **Las Imágenes con Tensor de Difusión (ITD, Tractografía, Diffusion Tensor)** constituyen un método relativamente nuevo de Resonancia Magnética, que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos (*la anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca*). Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto de la sustancia blanca. La tractografía es la representación 3D de ITD y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia.

Cuadro 35: **Variaciones en la RMN por Tensor de Difusión en adolescentes depresivos**

"Early Variations in White Matter Microstructure and Depression Outcome in Adolescents With Subthreshold Depression" H  l  ne Vulser, M.D., Ph.D., Marie-Laure Paill  re Martinot, M.D., Ph.D., Eric Artiges, M.D., Ph.D., Ruben Miranda, M.Psych., Jani Penttil  , M.D., Ph.D., Yvonne Grimmer, M.D., Betteke M. van Noort, M.S.C., Argyris Stringaris, M.D., Ph.D., Maren Struve, Ph.D., Tahmine Fadai, M.D., Viola Kappel, Ph.D., Robert Goodman, Ph.D., F.R.C.Psych., Eleni Tzavara, M.D., Ph.D., Charbel Massaad, Ph.D., Tobias Banaschewski, M.D., Ph.D., Gareth J. Barker, Ph.D., Arun L.W. Bokde, Ph.D., Uli Bromberg, M.D., R  diger Br  hl, Ph.D., Christian B  chel, M.D., Anna Cattrell, Ph.D., Patricia Conrod, Ph.D., Sylvane Desriv  res, Ph.D., Herta Flor, Ph.D., Vincent Frouin, Ph.D., Juergen Gallinat, M.D., Hugh Garavan, Ph.D., Penny Gowland, Ph.D., Andreas Heinz, M.D., Frauke Nees, Ph.D., Dimitri Papadopoulos-Orfanos, Ph.D., Tomas Paus, M.D., Ph.D., Luise Poustka, M.D., Sarah Rodehacke, Ph.D., Michael N. Smolka, M.D., Henrik Walter, M.D., Ph.D., Robert Whelan, Ph.D., Gunter Schumann, M.D., Jean-Luc Martinot, M.D., Ph.D., Herv   Lema  tre, Ph.D., for the IMAGEN Consortium
American Journal Psychiatry 2018; 175; 1255-1264



“...96 adolescentes depresivos evaluados 2 años después mostraron variaciones en la RMN por Tensor de Difusión en las fibras que se proyectan del cuerpo calloso a la corteza cingulada, pudiendo denotar un mayor riesgo de transición a la depresión...”

Además de los largos tractos que conectan el cerebro con el resto del cuerpo, existe una complicada red tridimensional formada por conexiones a corta distancia entre las diferentes áreas corticales y subcorticales del encéfalo, que pueden evidenciar alteraciones (cuadro 35).

¿Como aplicamos el estudio de estas imágenes cerebrales a nuestro ejercicio profesional?

Comencé a utilizar las neuroimágenes en el ejercicio profesional cuando en 1994, con la Dra. Roxana Galeno y su grupo de la Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza, consiguieron usar el primer equipo para efectuar PET en la Argentina. Con la Dra. Silvia Bentolilla (que era Jefa de Salud Mental del Hospital Paroissien de La Matanza en la Provincia de Buenos Aires y coordinadora de un grupo de veteranos de la guerra de las Islas Malvinas), desarrollamos una investigación sobre las *Correlaciones de los trastornos neurocognitivos y de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en 21 veteranos de la guerra de Malvinas 1982*. En este estudio clínico comprobamos lo descrito en otros estudios internacionales: **existe una relación entre el Estrés Post-Traumático (PTSD) y los estados depresivos, con un aumento de la tasa de suicidios: los PET evidenciaron hipoflujos frontoorbitarios.**

¿Qué importancia tiene, en la práctica clínica, trasladar estos conocimientos al tratamiento de los pacientes?

Un ejemplo de la casuística para valorar la importancia de este tipo de estudios lo revela el paciente D, empresario de 61 años, con hipercolesterolemia, depresión resistente, con ideas suicidas, que me escribe esta carta:

Te escribo estas líneas para anunciarte que, lamentablemente, a partir del 8 de enero de 2002, nuestra empresa ha entrado en concurso de acreedores. Esto ha sido una decisión difícil y dolorosa ya que he involucrado en esta empresa una gran parte de mi vida.

ED presenta, en la determinación del **Gen Transportador de la Serotonina (5-HTTLPR, Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region)** del cromosoma 17q11.2, una variante homocigota anormal (*small-small*), que señala una alteración para la recaptura del neurotransmisor 5-HT. La variante normal homocigota (*large-large*) es la única que posee características protectoras. En cambio, la genotipificación del polimorfismo del **gen de la Neurotrofina (BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor, VAL66Mset)** es normal en este paciente (variante valina-valina). En cambio, son anormales las variantes heterocigotas (valina-metionina) y la mutada (metionina-metionina).

En este caso clínico, el paciente presenta una historia de Depresión Mayor Resistente, y será necesario seguir atentamente su evolución por la posibilidad de empeoramiento de su depresión, ya que existen factores de riesgo genético y de su medio ambiente.

Estas determinaciones me resultaron de utilidad para poder dialogar con el paciente, explicándole su alteración depresiva, para ayudarlo a proyectar su futuro y convencerlo de que la única herramienta farmacológica disponible, por ahora, es la administración profiláctica de los antidepresivos, ya que el gen Transportador de Serotonina alterado no permitirá un transporte interneuronal adecuado de la serotonina.

Así logré una mejor *compliance* al tratamiento al señalarle que debe estar atento a las pequeñas “molestias depresivas” propias y las de sus hijos (por tener la probabilidad de portar la variable homocigota del gen), para prevenir adecuadamente eventos estresantes o traumáticos, que les pudiera desencadenar situaciones psicopatológicas.

Luego de 12 años de tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico, su depresión se estabiliza y mejora, pero aparecen trastornos cognitivos. *Los síntomas deficitarios de la cognición son estadísticamente frecuentes en los adultos mayores con antecedentes de Depresión Mayor y, actualmente se discute si esta no es facilitadora de la Enfermedad de Alzheimer.*

ED mostró, en el estudio efectuado con SPECT, un hipoflujo temporal anterobasal polar lateral derecho y frontal orbitario derecho, que es más común en pacientes depresivos. Los hipoflujos temporales y parietales son prodrómicos de demencias de tipo Alzheimer.

Como complemento del SPECT se realizó una Resonancia Magnética Nuclear Cerebral espectroscópica, donde aparecen imágenes focales hiperintensas, que expresan los trastornos en la microcirculación periventricular en sustancia blanca (conocida como *leucoaraiosis*), en tanto que la espectroscopia de los metabolitos se halló dentro de valores normales.

Cuadro 36: Análisis Farmacogenético de metabolismo de los Citocromos CYP450

Paciente KS Esquizofrenia Resistente, 27a con alucinaciones y delirios paranoides con buena respuesta a Clozapina

Resultado del análisis:

 Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

Tabla resumen

A continuación se presenta en forma de tabla una primera interpretación de los resultados obtenidos a partir del perfil genético del paciente. Para cada fármaco analizado, el resultado se indica según el siguiente código:

 Estándar

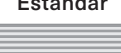
No se han detectado variaciones genéticas relevantes para el tratamiento. Se recomienda tratamiento según indicaciones de ficha técnica.

 Necesidad de monitorización específica de dosis y/o menor probabilidad de respuesta positiva.

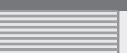
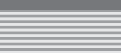
 Mayor probabilidad de respuesta positiva, y/o menor riesgo de reacciones adversas.

 Mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas de distinto tipo.

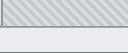
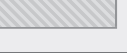
Antidepresivos

Agomelatina	Estándar	Amitriptilina	Estándar	Bupropión	
Citalopram		Clomipramina	Estándar	Desipramina	Estándar
Desvenlafaxina	Estándar	Doxepina	Estándar	Duloxetina	
Escitalopram		Fluoxetina		Fluvoxamina	
Imipramina	Estándar	Mianserina	Estándar	Mirtazapina	Estándar
Nortriptilina	Estándar	Paroxetina		Sertralina	
Trimipramina	Estándar	Venlafaxina	Estándar	Vortioxetina	Estándar

Antipsicóticos

Aripiprazol	Estándar	Clozapina		Haloperidol	
Olanzapina		Paliperidona		Perfenazina	Estándar
Pimozida	Estándar	Quetiapina	Estándar	Risperidona	
Tioridazina	Estándar	Zuclopentixol			

Estabilizadores y anticonvulsivos

Ácido Valproico		Carbamazepina	Estándar	Clobazam	
Clonazepam		Eslicarbazepina		Fenitoína	
Fenobarbital		Lamotrigina		Levetiracetam	
Litio*		Lorazepam	Estándar	Oxcarbazepina	
Topiramato		Vigabatrina			

Otros

Atomoxetina	Estándar	Metadona		Metilfenidato	Estándar
Naloxona	Estándar	Naltrexona	Estándar		

Neurofarmagen®,
informe farmacogenético

En una paciente con una esquizofrenia resistente de 27 años con alucinaciones y delirios paranoides, con buena respuesta clínica al antipsicótico atípico clozapina, con una obesidad secundaria y con un síndrome metabólico tratado con metformina, se realizó el perfil farmacogenético mediante el genotipado de polimorfismos de 30 genes relacionados con la efectividad y aparición de efectos adversos de diferentes psicofármacos (genes que codifican enzimas del sistema del citocromo P450, responsables de la oxidación; genes UGT2B15 encargados de la glucuronidación; genes que codifican la catecolmetiltransferasa (COMT), responsable de la degradación enzimática farmacológica, etc. (cuadro 36).

Este estudio se solicitó para tratar de determinar de manera específica qué fármacos antipsicóticos tienen mejores probabilidades de una respuesta eficaz, con una adecuada metabolización farmacogenética.

El resultado demostró que la paciente presenta un mayor riesgo genético de síndrome metabólico gen HTR2C. Solo algunos antipsicóticos presentan una respuesta farmacogenética adecuada. Habrá que intentar, por ejemplo, un tratamiento con quetiapina, que aparece en el informe con un perfil estándar, y comprobar si esta es eficaz y no tiene la hiperorexia como efecto adverso (cuadro 36).

¿Qué nuevos desarrollos tendrá la Psicofarmacología en el próximo decenio?

- 1.** El desarrollo de nuevos psicofármacos (antiglutamatérgicos, monoclonales, etc.) y formas galénicas.
- 2.** Nuevas formas de neuroestimulaciones cerebrales.
- 3.** Nuevas formas de psicoterapias por *neurofeedback*.
- 4.** Reconocimiento de las expresiones emocionales por *softwares* de reconocimiento facial.

Cuadro 37: **Psicofármacos en desarrollo.**

Fármaco	Laboratorio	Mecanismo de acción	Clasificación
*Mifepristona	Corcept	Anti. Glucocort.- Antiprogestágeno	ANTIDEPRESIVOS antiglucorticoideo
RG 1578	Roche	Antagonistas del N-metil-D-aspartato	ANTIDEPRESIVOS anti- glutamatérgicos
RG 7090	Roche		
Taxoprodil	Pfizer		
Rislenemdaz	Cerecor Merck		
LY-341,495	Lilly		
*Esketamina Intranasal	Janssen		
*Infliximab	Janssen	Antagonista del factor de crecimiento tumoral	ANTIDEPRESIVOS Monoclonales
*Vilazodona *Vortioxetina	Allergan Lundbeck	Multimodales Inhibidores de triple recaptación (NA, 5-HT, DA)	ANTIDEPRESIVOS Multimodales y de triple recaptación (NA, 5-HT, DA)
Bicifadine Tesofensine	Neurosearch Euthymics		
Bitopertin	Roche	Antagonista Glicina (GlyT1)	ANTI-TOC
Cannabidiol	Sigma	Antagonista Cannabinoide (CB1/2)	ANTIPSICÓTICOS
*Lumateperone	Intra Cellular Th	Regulación de DA, 5-HT, Glutamato	
Sembragiline	Roche	Antagonista IMAO-B	ANTI-ALZHEIMER Monoclonales
Crenezumab Ig4	Roche	Monoclonal anti-βamiloide	
Gantenerumab Ig1	Genentech		
Aducanumab	Biogen		

* De reciente aparición en el mercado farmacéutico.

- **Antidepresivos antiglucocorticoideos.** Un mecanismo esencial de la acción de los fármacos antidepresivos es la normalización de la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Las concentraciones elevadas de cortisol pueden ser reducidas bloqueando la síntesis de este al usar antagonistas específicos de receptores de glucocorticoides. La *mifepristona*, además de ser anti-progestágeno, es antiglucocorticoide y antiandrógeno débil. Pocos estudios demostraron una eficacia significativa en la depresión psicótica mayor. Si bien su afinidad relativa es más de diez veces que la del cortisol, es un antagonista del receptor de progesterona usado como abortivo en los primeros meses de embarazo y, a dosis menores, como un anticonceptivo de emergencia en los días posteriores al coito.
- **Antidepresivos antiglutamatergicos.** En la depresión, si se bloquean los receptores NMDA en las interneuronas gabaérgicas por la ketamina, se causa un aumento rápido, pero transitorio, del glutamato extracelular en la corteza prefrontal. El bloqueo inducido por ketamina de los receptores NMDA produce una inhibición de la quinasa del factor 2 de alargamiento (eF2), desfosforilación y un aumento de la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La *esketamina* actúa principalmente como un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, no competitivo y en cierta medida como un inhibidor de la recaptación de dopamina pero, a diferencia de la ketamina, no interactúa con los receptores sigma. Ha resultado de utilidad en la depresión mayor resistente con ideación suicida por vía intravenosa y nasal. Debido a que la esketamina es un compuesto similar a la ketamina, una droga conocida por su uso recreativo y por su capacidad para producir alucinaciones y experiencias *fuera del cuerpo*, existe la preocupación por los riesgos de uso indebido y abuso. En los materiales informativos presentados por el laboratorio Janssen que la produce, se afirma que «*si bien existe la posibilidad de abuso, mal uso y desviación de la esketamina debido a su perfil farmacológico similar al de la ketamina, no se observó evidencia de abuso, mal uso o sobredosis en el programa...*».
- **Antidepresivos multimodales y de triple acción.** La *vortioxetina* y la *vilazodona* son antidepresivos multimodales que actúan por inhibición de la recaptación del transmisor e interactúan con varios sitios receptores de 5-HT. La vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista del receptor 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A} y un inhibidor del transportador de

serotonina. El perfil farmacodinámico es consistente con los resultados de estudios clínicos que indican que la vortioxetina tiene propiedades antidepresivas, así como efectos positivos en la función cognitiva (por ejemplo, la memoria y el funcionamiento ejecutivo).

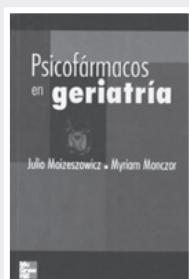
- **Antidepresivos monoclonales.** De los monoclonales que actúan contra algunos cánceres, hay indicios de que mejoran el ánimo depresivo. Pero, dado su precio elevado, seguramente no podrán ser investigados por el momento. (*Antagonistas del Factor de Crecimiento Tumoral Infiximab*).
- **Antipsicóticos antiglutamatérgicos.** Los nuevos fármacos antiglutamatérgicos se basan en que los *receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato)* pertenecen a un serie de los receptores ionotrópicos que participan en la regulación del potencial excitatorio postsináptico. Tienen un rol preponderante en la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria. En la esquizofrenia, el exceso de liberación de dopamina en la vía mesolímbica y la disminución en la vía mesocortical en el prefrontal de la corteza son responsables de algunos de los síntomas de la esquizofrenia, secundarios a una disminución en el control del receptor NMDA de las neuronas inhibitoras gabaérgicas. No hay aún fármacos selectivos para mejorar la actividad del receptor NMDA. Los estudios indican que los pacientes esquizofrénicos tienen una elevación de los niveles de glutamato en comparación con controles sanos. La excitación mediada de las neuronas gabaérgicas indica que la esquizofrenia se asocia con sistemas glutamatérgicos disfuncionales en la corteza prefrontal y en las regiones límbicas del cerebro. Las investigaciones sugieren que, reduciendo la liberación de glutamato en las neuronas de la corteza piramidal corticales, se pueden mejorar los síntomas esquizofrénicos.
- **Antipsicóticos anticannabinoides.** Existe un mayor riesgo de esquizofrenia en aquellos que abusan de preparaciones altamente potentes de cannabis (skunk: variedad de cannabis con alto contenido de tetrahidrocannabinol, THC, y con escasez de cannabidiol (CBD)). EL CBD es un modulador alostérico negativo del receptor CBD₁; mejora el efecto psicotogénico del THC. Puede poseer propiedades antipsicóticas y, como el aripiprazol, es un agonista parcial en el D₂R. Por lo tanto, el CBD podría ser la primera molécula de una clase de antipsicóticos que interactúan tanto con el CB₁ como con el D₂R.

- **Antiobsesivos antiglicina.** El *biopertin* es un inhibidor del transportador de glicina que aumenta los niveles de glicina al inhibir su recaptación. La glicina actúa como un coagonista requerido junto con el glutamato en los receptores NMDA. La disfunción de los receptores de NMDA puede jugar un papel clave en la patogenia de la esquizofrenia y en la modulación de la señalización glutamatérgica a través de concentraciones elevadas de glicina en la hendidura sináptica, y puede ayudar a potenciar la función del receptor de NMDA y mejorar los síntomas de la esquizofrenia y el TOC.
- **Anti-Alzheimer monoclonales y vacunas.** Las terapias farmacológicas y los tratamientos interdisciplinarios fueron exhaustivamente descritos en el libro *Psicofármacos en Geriátrica*, que con la Dra. Myriam editamos en el 2001 y en el 2012. Lamentablemente, **para la enfermedad de Alzheimer solo se tratan los síntomas, como la pérdida de memoria y los trastornos de la conducta, sin tener estos psicofármacos ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad.** Los medicamentos incluidos en este grupo son *los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina como antagonista del receptor de NMDA.*

El β -amiloide es un péptido de 36 a 43 aminoácidos que se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloidea (APP). El APP puede ser procesado a partir de α -secretasa, β -secretasa y γ -secretasa. Las placas seniles descritas por Alois Alzheimer son resultado de la acumulación y precipitación anormal de péptido A β fuera de la célula. Debido a que la inmunoterapia basada en anticuerpos contra A β hasta el momento no ha dado resultados clínicos positivos, se están planteando preguntas sobre la validez de la hipótesis amiloide de la EA. Sin embargo, sigue sin conocerse si los fracasos clínicos informados para bapineuzumab, gantenerumab y solanezumab se deben a su incapacidad para reducir la formación de oligómeros A β o porque se probaron en poblaciones inadecuadas de pacientes con AD (cuadro 38).

Cuadro 38: Tratamiento interdisciplinario de los trastornos neurocognitivos

Tratamientos Farmacológicos



1. Inhibidores de la A.colinesterasa

- Donepezil
- Galantamina
- Rivastigmina

2. Antagonistas del Glutamato

(receptor NMDA: N-Metil-D-Aspartato)

- Memantina

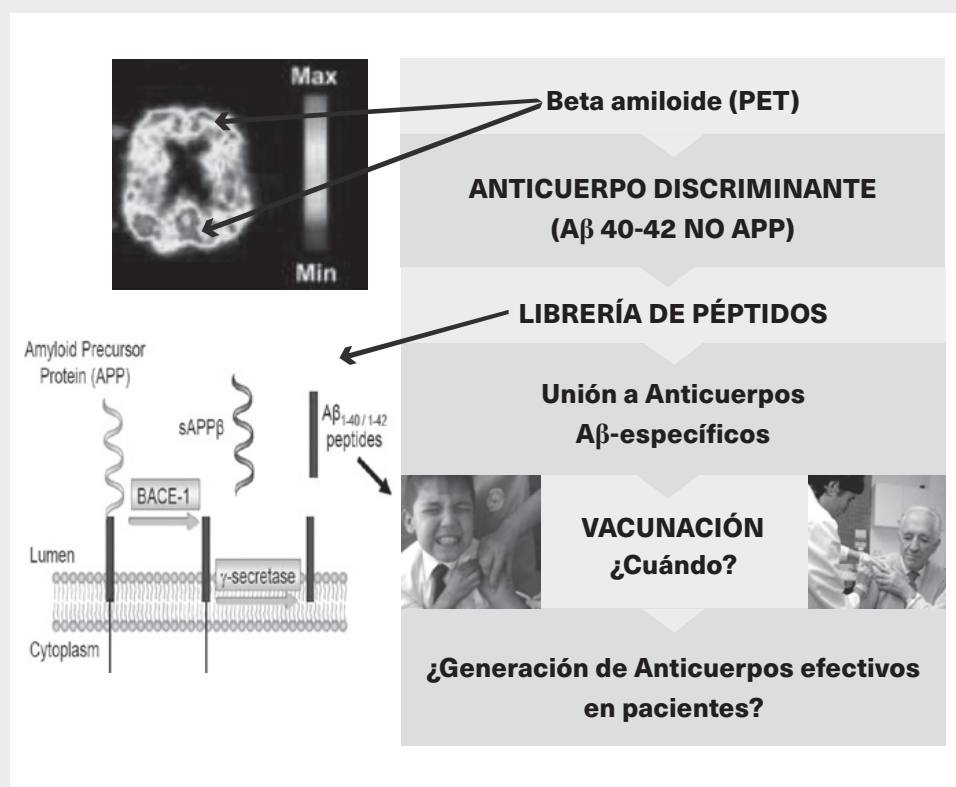
3. Precursores Aminérgicos

(Imao-B + Rivastigmina)

4. Tratamiento de los síntomas conductuales

(Antipsicóticos, Antidepresivos, Anticiclantes, etc.)

¿Tratamientos preventivos?



- **Nuevas fórmulas galénicas.** Existen las de liberación sostenida y controlada que son microencapsulados (*XR: extended release*), donde el ingrediente activo microencapsulado produce perfiles de disolución complejos a través del revestimiento del ingrediente farmacéutico activo en torno a un núcleo inerte. En cambio, las recientemente desarrolladas por nanotecnología han dado nuevos compuestos farmacéuticos *reformulados como nanopartículas* que, debido a su área superficial muy grande, aumenta su biodisponibilidad (hasta conseguir inyectables por vía intramuscular con efectos durante 6 meses).

¿Qué antidepresivos son los que se indican en la actualidad?

Actualmente los de primera línea de elección son los *Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS)*, que comenzaron a usarse con la aparición de la fluoxetina en 1987, y los *Inhibidores Selectivos de Serotonina y Noradrenalina o Duales*, cuya primera molécula es la venlafaxina, que data de 1994 (cuadro 39).

Los *tricíclicos* y *cuatricíclicos* que aparecieron en los sesenta se están dejando de usar, dado sus inconvenientes cardiológicos y anticolinérgicos. El bupropion como inhibidor de la recaptación catecolaminérgico es útil por sus escasos efectos sexuales.

Los pacientes que presentan Depresión Resistente al Tratamiento llegan a alcanzar el 40-60% de la población con diagnóstico de depresión. **Se denominan resistentes o refractarios aquellos pacientes que no han respondido adecuadamente a dos antidepresivos administrados en dosis y tiempo adecuados.** Para este tipo de enfermos se recomienda realizar tratamientos combinados o de potenciación.

En el estudio STAR-D (*Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression*) realizado en EE. UU. con más de 4000 pacientes, solo el 33 % remitió los síntomas depresivos, luego de un tratamiento de 8 semanas con citalopram. Una segunda opción terapéutica con otro antidepresivo no aumentó sustancialmente el porcentaje de mejoría. Al preguntarles a los participantes qué alternativa preferían para continuar el tratamiento con una tercera opción, el 90 % prefirió la combinación con fármacos potenciadores.

Cuadro 39: : Antidepresivos de primera línea.

1987 IRSS Inhibidores Selectivos Recaptación Serotonina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona Vortioxetina	1994 DUALES (IRSS-NA) Inhibidores Selectivos Recaptación Ser/NA Desvenlafaxina Duloxetina Levomilnacipran Milnacipran Venlafaxina
Agonistas Melatoninérgicos (M1, M2) Agomelatina	SSRE Potenciadores de Serotonina y Dopamina (<i>Selective Serotonin Reuptake Enhancer</i>)
SARI Moduladores de la Serotonina (<i>Serotonin-2 Antagonist-Reuptake Inhibitors</i>) Nefazodone Trazodone	Tianeptina
NaSSAs Moduladores de Serotonina y Noradrenalina (<i>Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressives</i>) Mirtazapina	ISRDA-NA Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina Amineptino Bupropión 1990
TRICÍCLICOS Y CUATROCÍCLICOS Amitriptilina, Clorimipramina, Doxepina, Desimipramina, Imipramina, Maprotilina, Nortriptilina 1960	IMAO Inhibidores selectivos irreversibles / reversibles de MAO A/B <i>Fenelzina, Isocarboxazida, L-deprenyl, Moclobemida, Rasagilina, Tranilcipromina</i>

Tratamientos farmacológicos de la Depresión Resistente o Refractaria

- Cambio del antidepresivo.
- Combinación del antidepresivo.
- Incremento de dosis del antidepresivo.
- Potenciación.

Potenciación

Es el agregado de fármacos o precursores que, sin ser antidepresivos per se, potencian su acción y pueden revertir la ineficacia o la eficacia parcial de un tratamiento con antidepresivos en curso:

- Litio (hasta 60/70 años).
- Estimulantes (metilfenidato, modafinilo, armodafinilo).
- Antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol, olanzapina, risperidona, ziprasidona).
- Agentes dopaminérgicos (pramipexol).
- Hormona Tiroidea.
- Estabilizantes del ánimo (lamotrigina).
- 5-HT₁ (buspirona, pindolol).
- Folatos, ácidos grasos.

De todos ellos el litio, los estimulantes y los antipsicóticos atípicos son los que cuentan con mejor evidencia A y B.

Un ejemplo es el siguiente paciente:

MA, abogado, 70 años, con una depresión refractaria en los últimos 20 años. Su interconsulta actual es por la imposibilidad, en el último año, de levantarse y concurrir a las audiencias por la mañana, que son en horarios muy tempranos. Hoy me entrega la siguiente nota: «... Ya estoy bien, mejoré y me levanto ».

El abordaje en este paciente fue exitoso luego de la potenciación de un antidepresivo multimodal, *vortioxetina*, asociado a un estimulante, *metilfenidato*, de uso habitual en el Trastorno por Déficit de Atención, que incrementa los niveles de dopamina y norepinefrina, a través de la inhibición de recaptación de los transportadores de monoaminas (en forma similar a la anfetamina), pero sin efectos adictivos.

Tratamientos somáticos

- Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr)
- Electroconvulsivoterapia (TEC).
- Estimulación vagal con marcapasos externo (VNS).
- Estimulación Magnética Transcraneal Profunda p 25 (EMTp).
- Infusión endovenosa/nasal de Esketamina.

La neuroestimulación Transmagnética Cerebral Repetitiva (EMTr) depende de la potencia de profundidad del neuroestimulador para alcanzar la corteza frontal: en un estudio doble ciego el índice de remisión, en comparación con una estimulación falsa en 212 pacientes con depresión mayor resistente, donde se efectuaron 20 sesiones durante 4 semanas seguida de una aplicación y una cada 15 días, durante 12 semanas, la remisión fue del 33% contra un 15% en los estimulados de manera falsa.

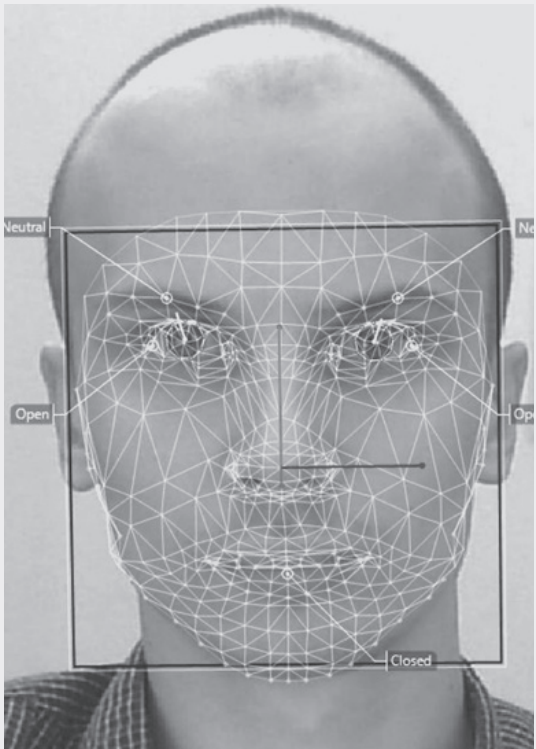
La Estimulación Cerebral Vagal con Marcapaso (VNS), que consiste, a semejanza de un marcapaso eléctrico cardíaco, en implantar, sobre el nervio vago del cuello,

un neuroestimulador continuo que, por estimulación de las vías aferentes, alcanza la corteza prefrontal. La pila se implanta en una pequeña *bolsa* en el tórax izquierdo debajo de la clavícula. Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la epilepsia focal resistente. Hace algunos años se comenzó a utilizarlo para la depresión refractaria. El *software* de programación de terapia con la computadora de terapia VNS puede almacenar y recuperar datos de telemetría y revisar los parámetros programables en el generador de impulsos. El estudio en más de 500 pacientes tratados con VNS en 5 años obtuvo una remisión de 43 % vs. 25 % de pacientes tratados de manera estándar. El procedimiento es aún de difícil estudio, dado que el equipamiento técnico tiene un costo elevado.

La Estimulación Magnética Transcraneal Profunda con Marcapaso (Medtronic®) consiste en la implantación de electrodos en el cíngulo que reciben impulsos eléctricos generados desde el marcapaso implantado en un bolsillo axilar. Se usa con

Cuadro 40: Software de reconocimiento facial.

(Lewinski P.: "Automated facial coding software outperforms people in recognizing neutral faces as neutral from standardized datasets". *Frontiers in Psychology*, 2015; 6: 1386-1396)

ESTADOS DE ÁNIMO: - Neutro - Feliz - Triste - Enojado - Sorprendido - Asustado - Disgustado - Desprecio		UTILIDAD: ¿Diagnóstica? ¿Evaluación de eficacia de psicofármacos?
--	--	--

<https://www.noldus.com/facereader/facial-expression-analysis>

éxito en Enfermedad de Parkinson para temblores y distonías. Desde hace unos años ha comenzado a utilizarse en pacientes con depresión refractaria y trastornos obsesivos compulsivos irreductibles con éxitos esperanzadores.

La *Esketamina intranasal* (*Spravato*®) de reciente aparición, para las depresiones resistentes o refractarias requiere, para su aplicación, de un mínimo de 2 puffs intranasales semanales por un tiempo aún no determinado, que se realicen bajo control hospitalario. El costo es aún elevado (aproximadamente de 4000-7000 U\$/mes).

Se están desarrollando sistemas informáticos automatizados (*software*) para **el reconocimiento de una serie de propiedades específicas en las imágenes faciales**, incluidas las seis expresiones básicas o universales (feliz, triste, enojado, sorprendido, asustado y disgustado), que podrían ser utilizados para el diagnóstico y evaluación de tratamientos desde el punto de vista emocional.

Antipsicóticos

Existieron numerosas novedades en estos último 50 años. De la clorpromazina y el haloperidol (que fueron los primeros antipsicóticos antagonistas del receptor dopaminérgico y generaron efectos adversos de tipo extrapiramidal y el llamado *síndrome neuroléptico*), se pasó a los denominados *antipsicóticos atípicos o de segunda generación*, que no ocasionan ese tipo de efectos secundarios (cuadro 41).

La *clozapina* inauguró esta nueva era, ya que este tipo de antipsicóticos no producen síntomas extrapiramidales, no elevan la prolactina, tienen una rápida disociación en la ocupación de receptor dopaminérgico y serotoninérgico. La dificultad del uso de la clozapina radica en la posibilidad de producir 1-5 % de leucopenia, de características idiosincráticas, lo que requiere el control mensual de la fórmula leucocitaria.

La *quetiapina* fue otro atípico que se desarrolló como antagonista dopaminérgico y serotoninérgico; los estudios de potenciación con antidepresivos en la Depresión Mayor demostraron tener evidencias A y B, luego se sumaron, con evidencias B y C, la *risperidona*, la *olanzapina*, el *aripiprazol* y la *ziprasidona*.

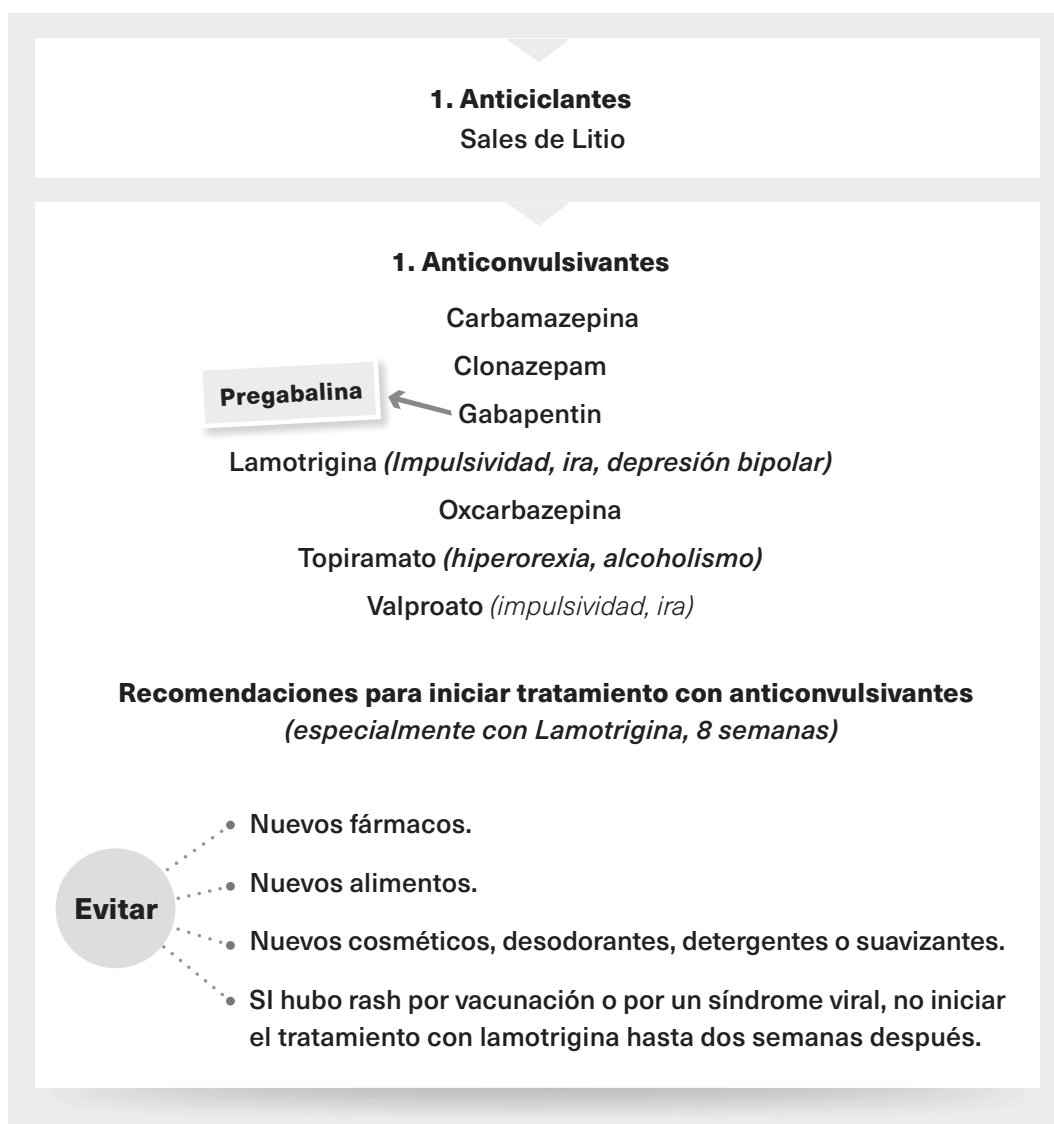
El primer antipsicótico intramuscular prolongado fue el *haloperidol decanoato*, seguido del atípico *risperidona*, que se administra cada 15 días. La *paliperidona oral e inyectable* permitió indicar antipsicóticos de forma semanal o cada 90 días, respectivamente. Junto al *aripiprazol* mostraron evidencias de disminuir el apetito, de tener escasos síntomas extrapiramidales y de no producir el aumento de la prolactina.

Cuadro 41: Antipsicóticos de segunda generación.

	Antipsicóticos	Año	Laboratorio original	Marca original
	Clorpromazina	1955	Smith Kline	Largactil
Típico: Antagonista D ₂	Haloperidol	1963	Janssen	Halopidol
Atípico: Antagonista D ₂ y 5-HT ₂ (S. Extrap., Prolactina, GI, Blancos)	Clozapina	1970	Sandoz	Lapenax
	Haloperidol Dec.	1983	Janssen	Haloperidol Dec.
	Risperidona	1993	Janssen	Risperdal
	Olanzapina	1996	Lilly	Zypresa
Atípico: Antagonista D ₂ y 5-HT Potenciación AD (similar a clozapina sin GB)	Quetiapina	1997	Astra-Zeneca	Seroquel
	Ziprazidona	2001	Pfizer	Zeldox
Atípico IM prolongado	Risperidona 15/d	2003	Janssen	Risperdal Consta
Apetito, S.Extr. Prolactina	Aripiprazole	2005	Otsuka	Abilify
	Sertindol	2007	Lundbeck	Sertindol
	Paliperidona	2008	Janssen	Invega
Atípicos en Tr. Bipolar	Lurasidona	2010	Dainippon Sumitomo	Latuda
	Asenapina	2015	Allergan	Saphris
	Cariprazina	2015	Allergan	Vraylar
	Brexiprazole	2015	Otsuka	Rexulti
Atípicos de duración prolongada IM	Paliperidona 30/d	2015	Janssen	Invega Supenna
	Paliperidona 90/d	2017	Janssen	Invega Trinza
	Aripiprazol 60/d	2018	Alkermes	Aristada

Finalmente, con la aparición de los atípicos para el Trastorno Bipolar, como *lurasidona*, *asenapina*, *cariprazina* y *brexpiprazole*, se completó el espectro de utilidad de los fármacos antipsicóticos.

Cuadro 42: Estabilizadores del ánimo.

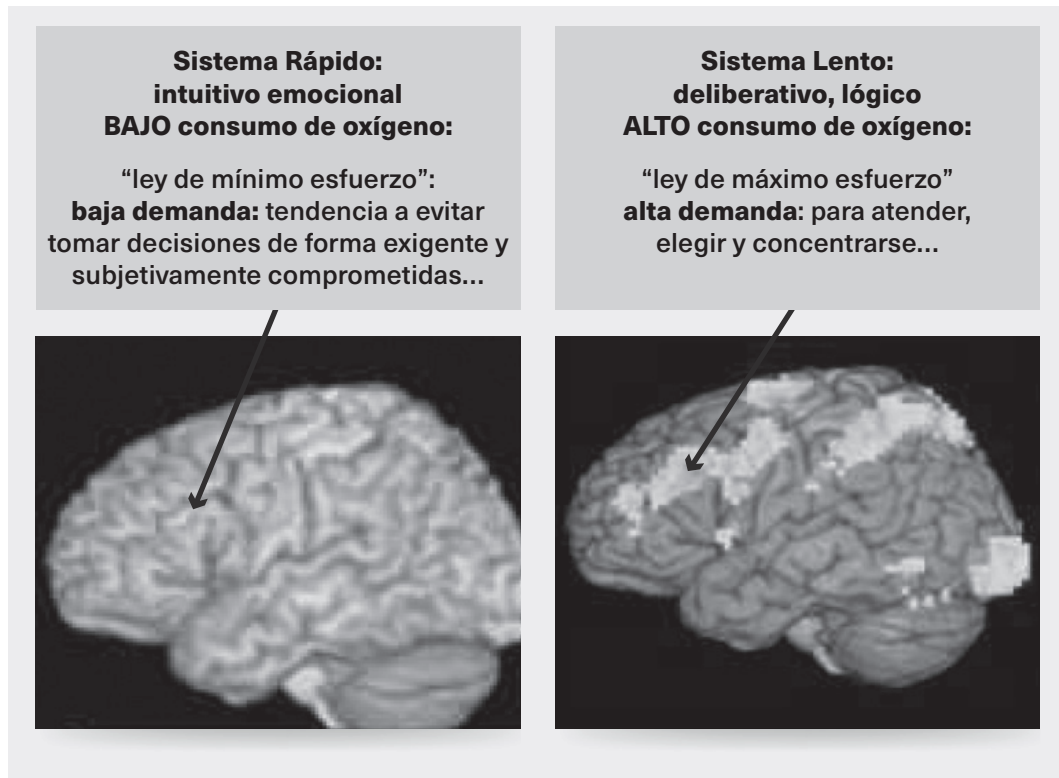


Estabilizadores del ánimo

Las drogas estabilizadoras del ánimo son aquellas que disminuyen la frecuencia y/o intensidad de los episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos o mixtos en pacientes bipolares y que no incrementan la frecuencia o severidad de alguno de los subtipos que pueden aparecer en el curso del trastorno. Comparten el mecanismo de acción de provocar aumento de la disponibilidad de GABA, además de aumentar la expresión (*up regulation*) del receptor GABA-B en el hipocampo y en otras regiones límbicas (cuadro 42).

Cuadro 43: RMNF: Teoría de la decisión emocional

McGuire J.: "Prefrontal cortex, cognitive control and the registration of decision costs"
PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA), 2010;
107 (17) 7922-7926



Anticiclantes: *carbonato de litio*

La utilidad del **carbonato de litio** como antimaníaco no fue casual. Durante su reclusión, en la Segunda Guerra Mundial, Cade consideró que existía una relación entre las sales de uratos y las conductas maníacas que presentaban sus compañeros de prisión. Recién en 1954, Schou realizó el primer estudio doble ciego, utilizando litio en la manía aguda. Desde entonces, el interés por el litio ha aumentado de manera explosiva a partir de la década del sesenta. En Estados Unidos, su uso fue permitido por la FDA solo a partir de 1970 para el tratamiento de la manía aguda y, en 1974, como profiláctico del trastorno bipolar.

Debe controlarse en su uso crónico el hemograma (se prestará atención a los valores basales de glóbulos blancos, ya que es frecuente la aparición de leucocitosis con la administración crónica del litio); para la evaluación de la función renal, deberá descartarse patología clínica preexistente que pueda afectar la

normal eliminación del litio; para ello se solicitará el análisis de orina completo (para descartar infecciones, presencia de cilindros hialinos indicadores de lesión tubular, etc.), uremia y *clearance* de creatinina (capacidad de filtración glomerular). La función tiroidea deberá ser evaluada para descartar patología previa, ya que el litio puede producir bocio eutiroideo o hipotiroidismo clínico. Se necesitan valores basales de T₃, T₄, T₄libre, TSH y anticuerpos antitiroideos. La función cardíaca se evaluará mediante un ECG para descartar trastornos de la conducción.

Anticonvulsivantes: Carbamazepina, clonazepam, difenilhidantoína, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, valproato.

El descubrimiento clínico de que la carbamazepina podía atenuar la fase maníaca en forma similar al litio inauguró el uso de los anticonvulsivantes en psiquiatría. Fue el deprimido magnate norteamericano Jacques Dreyfus el primero en utilizar un anticonvulsivante, la difenilhidantoína, como antidepresivo, con un éxito tan rotundo que las versiones afirmaron que invirtió más de quince millones de dólares durante el resto de su vida para probar la utilidad de esta indicación. La efectividad de su acción anticonvulsivante más importante es su acción sobre el efecto *kindling* (de actividad propagada) de la amígdala. El bloqueo de los canales de sodio y la reducción de la liberación de glutamato producirían la estabilización de la membrana neuronal, responsable de su acción antiepiléptica. La explicación de los mecanismos de acción por el aumento del GABA, por la disminución de la somatostatina como efecto anticonvulsivante, por las acciones agonistas sobre la vasopresina y por la capacidad de inhibir, al igual que el electroshock, las descargas epilépticas provocadas por estimulación eléctrica en el sistema límbico de animales de laboratorio es aún insuficiente. Los mecanismos de tipo GABA-agonista no serían responsables de los efectos anticonvulsivos ni antidepresivos. Su efecto en la manía estaría mediado a través de la disminución de AMPc, que está aumentado en este trastorno. Además, en estudios de laboratorio *in vitro* e *in vivo* en ratas, se vio que la carbamazepina inhibe la inducción del CFOS por la forskolina, que también está aumentada en la manía. La acción antimaníaca se desarrollaría fundamentalmente en el sistema límbico al reducir el *turn-over* de noradrenalina y de la dopamina.

Hipnóticos sedantes no benzodiacepínicos: *zolpidem, zaleplon, zopiclona, eszopiclona, lemborexant*.

Los hipnóticos sedantes no benzodiacepínicos (NBSH: *Non Benzodiazepines Sedative Hypnotics*) más usados son: *zolpidem, zaleplon, zopiclona, eszopiclona* (S-enantiómero, de la mezcla racémica de *zopiclona*) y el de reciente aparición de acción anti-orexina *lemborexant*.

Los NBSH activan al receptor de benzodiacepinas omega-1, el cual corresponde al receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA-A), que contiene la subunidad alfa-1, el que forma parte de un complejo supramolecular constitutivo del canal de cloro. Cabe destacar que las *zopiclona* y *eszopiclona* presentan una afinidad equivalente en la interacción con las subunidades del GABA alfa-1-2-3-5 a diferencia del *zolpidem*, el cual exhibe una especificidad superior por la subunidad alfa-1.

De reciente aparición es el *lemborexant* (*Dayvigo*®), antagonista competitivo reversible de los receptores de **orexina 1 y 2**, con mayor afinidad por el receptor de orexina 2. En un ensayo comparativo con placebo y *zolpidem* en 1.000 pacientes mostró, de manera significativa, la mejoría en el inicio y mantenimiento del sueño, incluso en la segunda mitad de la noche, en comparación con placebo y *zolpidem* medidos por polisomnografía.

Las **orexinas**, también llamadas hipocretinas, son neuropéptidos excitantes producidas en el hipotálamo lateral y posterior, que envían proyecciones a todas partes del cerebro. Los péptidos de orexina se ligan a las dos proteínas receptoras de orexinas acopladas a proteínas G, OX1 y OX2.

Las orexinas promueven el estado de vigilia, integran las influencias metabólicas del ritmo circadiano y de la deuda de sueño cómo son los sistemas de dopamina, norepinefrina, histamina y acetilcolina y, parecen jugar un papel importante en la estabilización del insomnio y del sueño.

Se descubrió que una mutación del receptor de la orexina causa trastornos del sueño en caninos cómo es la narcolepsia. La carencia en el gen de la orexina producida por *knockout* genético en ratones también causó narcolepsia. La administración de orexina en ratas, promueve fuertemente el estado de vigilia, aumenta la temperatura corporal y la locomoción y obtiene un fuerte incremento en el gasto de energía.

Las orexinas incrementan el ansia por la comida e interactúan con sustancias que promueven su producción. La *leptina* (hormona producida por las células

adiposas) y la *ghrelina* (secretada en estómago antes de una comida esperada), promueven fuertemente la toma de alimentos. Las células productoras de orexinas están inhibidas por la leptina), son activadas por la grelina y la hipoglucemia (la glucosa inhibe la producción de orexina). Se comprobó además que existe una relación entre la orexina y la enfermedad de Alzheimer, dado que la expresión de la proteína Beta-amiloide aumenta durante el día y decae por la noche, siendo ambos hechos controlados por las orexinas.

Continúan desarrollándose antagonistas anti-orexinas para los trastornos del sueño (*SB-649.868*, *almorexant*).

Relación entre las Psicoterapias *(tratamientos psicológicos por la palabra)* **y la Psicofarmacología Psicodinámica**

(administración de fármacos para re-establecer el orden de la cualidad de las representaciones, que se han alterado por la invasión cuantitativa de impulsos psicológicos y neuroquímicos en el cerebro que desorganizan el aparato psíquico).

Ninguna de las **Psicoterapias Clásicas** de manera aislada ha conseguido en forma absoluta controlar la invasión cuantitativa de los impulsos psicológicos alterados al aparato psíquico, en tanto que, en estos últimos 50 años, existen evidencias de que la **Psicofarmacoterapia**, sola o combinada con diversas Psicoterapias, ha logrado mayores éxitos terapéuticos en aliviar este *input* sintomatológico emocional doloroso, de manera parcial y, en ciertos casos, total.

Es de señalar que dos psicólogos obtuvieron los premios nobeles en Economía, en el 2002 y 2017: *Daniel Kahneman* y *Richard Thaler* respectivamente, al demostrar que la **Teoría de la Decisión Emocional** influyó en las debacles económicas a nivel mundial.

Se pudo demostrar, a través de la *Resonancia Magnética Cerebral funcional*, la existencia en el aparato psíquico de dos sistemas de funcionamiento: *un sistema rápido intuitivo emocional* (ley del mínimo esfuerzo que ofrece un mecanismo de recompensa satisfactorio, con bajo consumo de oxígeno) y *un sistema lento deliberativo lógico* (de máximo esfuerzo que exige un trabajo psíquico, con un alto consumo de oxígeno). Es decir que, para lograr la represión de un deseo inmediato, es necesario que el aparato psíquico genere un trabajo adicional, al cual el individuo puede acceder de manera racional (cuadro 43).

Las **Psicoterapias Psicoanalíticas** tampoco han podido evitar esta invasión de síntomas dolorosos inconscientes a ser percibidos de forma consciente, ya que el tratamiento se centraliza en el *Mundo Interno* del individuo. No logró controlar los síntomas de angustia, depresión, impulsividad, etc., atribuibles a los conflictos del “paciente real” con el *Mundo Externo*, como son, por ejemplo, las crisis económicas personales, las familiares, el uso de las redes sociales como forma de evitar la

angustia de la soledad, así como tampoco la compulsión a la repetición emocional, al elegir los candidatos que lo representen política o institucionalmente, etc.

Ello facilitó la aparición de teorías como las de *Jacques Lacan*, donde “... *el inconsciente está estructurado como un lenguaje...*” o concepciones como las de *Zigmunt Bauman*, en donde existe un pasaje “... *de la modernidad sólida a la líquida individual sin estructuras...*”.

Tampoco las **Psicoterapias Cognitivas**, que tratan de adecuarse al mundo externo (aun al *bullying*, al *moobing*, a los trastornos de identidad sexual, etc.), no tienen en cuenta las pulsiones inconscientes cuantitativas que amenazan a un Yo vulnerable por impulsos (ira, manías, depresiones, etc.).

Los sistemas de atención plena (*Mindfulness*), preconizadas por *Jon Kabat-Zinn*, que trata de amalgamar su experiencia como psicoanalista y médico experto en la prevención del estrés, con *técnicas budistas* ha tenido éxitos relativos en pacientes terminales, ya que postula que “... *la felicidad es independiente del mundo externo y de los sentimientos internos...*”. Por el contrario, ello conduce a una mayor angustia al intentar lograr ese “nirvana”, ya que esta técnica se contradice con el mandato de nuestra cultura occidental, que es precisamente lo contrario: no aislarse de la realidad a través de las observaciones de nuestras percepciones internas y/o externas.

La terapia por Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (*EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing*), que puede ser útil en el Trastorno por Estrés Post-Traumático, se contradice, por otra parte, con los principios de *Kandel*, que demostró que los recuerdos se fijan en una memoria genética.

Es por ello que quizás algunos nuevos investigadores sociales del siglo XXI, como los que menciono a continuación, puedan encontrar otros caminos laterales para nuevas psicoterapias con evidencia científica, así, por ejemplo:

Eric Kandel, que augura “... *el nacimiento de una nueva ciencia de la mente... ya que no somos conscientes de la mayoría de los procesos mentales, pero podemos adquirir conciencia de ellos prestándoles atención... la resonancia magnética cerebral funcional podría vincular el psicoanálisis con la anatomía cerebral*”;

Zigmunt Bauman, que afirma que “... *las estructuras sociales no perduran el tiempo necesario para solidificarse...*” y

Yuval Noah Harari, que señala que se debe considerar “... *que la primera revolución del hombre fue la cognitiva seguida de la agrícola y la científica...*”.

Algunas predicciones futuras en Psicofarmacología

Antipsicóticos atípicos de 3.ª Generación

Son en realidad antipsicóticos atípicos, que presentan como característica fundamental una estabilización del sistema dopamina-serotonina. Se administran, además de para los trastornos esquizofrénicos como tratamiento de la enfermedad maníaco depresiva, como potenciadores de antidepresivos en la depresión resistente, en los síntomas psicóticos de la Enfermedad de Parkinson y en el tratamiento de la discinesia tardía producida por otros antipsicóticos, en especial de los típicos o de 1.ª Generación (que poseen acciones extrapiramidales, hiperorexia y elevación de los niveles de prolactina).

La **lurasidona** es un antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia y de la depresión bipolar tipo I en monoterapia, o combinada con litio o valproato. Posee propiedades antagonistas totales sobre los receptores dopaminérgicos 2 (D2) y serotoninérgicos 5-HT_{2A}; alta afinidad por el receptor D2. Cuando se compara con los receptores, es superior a la risperidona, la olanzapina, la clozapina y el haloperidol. Posee propiedades agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A} (atenúa las manifestaciones extrapiramidales inducidas por el bloqueo de D2 con acciones ansiolíticas y antidepresivas). Posee mucha mayor afinidad con el receptor 5-HT₇, que sugiere un impacto positivo sobre la memoria, la función neurocognitiva y los síntomas afectivos. La mediana afinidad por el receptor α_2C y α_1 , sugiere una baja probabilidad de producir hipotensión ortostática y sedación y, la baja afinidad por el receptor 5-HT_{2C} reduce el riesgo de provocar aumento del peso. Tiene mínima afinidad con los receptores muscarínicos e histaminérgicos H₁. En el tratamiento prolongado, los valores del mRNA BDNF (*Messenger RNA Brain Derived Neurotrophic Factor*) aumentan en el hipocampo (ventral y dorsal) y en la corteza prefrontal en condiciones basales o en respuesta a

un estrés agudo. Mostró un aumento significativo de las corrientes postsinápticas excitatorias mediadas por el receptor de NMDA (N-metilD-aspartato) en las neuronas de la corteza prefrontal.

El **brexpiprazol** es un antipsicótico atípico con un perfil muy similar al aripiprazol, descrito como un *modulador de la actividad de la serotonina-dopamina* para el tratamiento de la esquizofrenia y de la depresión mayor. Es un agonista parcial D2, D3 y 5HT1A; antagonista de 5-HT 2A, 2B; antagonista alfa-1A, 1B, 1D y 2C. Tiene más actividad bloqueante y menos estimulante que el aripiprazol.

La **cariprazina** es un antipsicótico atípico utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar. Actúa como un agonista parcial de los receptores de dopamina D2 y D3 con una alta afinidad por los receptores D3. Es agonista parcial D2, D3, 5-HT1A; antagonista 5-HT2A, 2B; antagonista con afinidad de moderada a baja H1, 5-HT2C. En algunas publicaciones se ha sugerido que la afinidad por receptores 5-HT1A y 5-HT2B podría mejorar los síntomas negativos a través de la potenciación dopaminérgica en regiones fronto-corticales. Tiene una afinidad 10 veces mayor para los receptores D3 (localizados en el cuerpo estriado ventral) que para los D2. Esta mayor selectividad del D3 condicionaría una menor producción de síntomas extrapiramidales. Se ha comprobado que también tiene una acción potenciadora de antidepresivos en la depresión mayor resistente como una acción procognitiva, que se atribuye a su acción sobre los D3. Los efectos secundarios más frecuentes son acatisia, insomnio y aumento de peso.

La **pimavanserina** es un antipsicótico atípico para el tratamiento de la psicosis de la enfermedad de Parkinson y se investiga para el tratamiento de la esquizofrenia, la agitación y el Trastorno Depresivo Mayor. A diferencia de otros antipsicóticos, no es un antagonista de los receptores DA, pero es un agonista inverso y antagonista de receptores 5-HT2A, con una selectividad de 40 veces mayor para el 5-HT2C y sin afinidad o actividad significativa sobre el 5-HT2B. Puede producir prolongación QT (19,5 % sobre 200 pacientes investigados).

Recientemente han aparecido 2 novedosas comercializaciones: uno lo constituye el antipsicótico atípico **Aripiprazol que posee en sus tabletas de 5 mg un sensor ingerible**, que a través de un parche-sensor, colocado en la piel del paciente transmite a una APP de un teléfono celular el momento de la ingesta del mismo (*Abilify Mycite®*).

El otro, es la presentación de la **Asenapina (antipsicótico atípico usado para el trastorno bipolar) en parches de absorción transdérmica**, logrando una absorción de 5 mg de Asenapina en forma paulatina durante 24 h (*Secuado®*).

La **valbenazina** es un fármaco derivado de la tetrabenacina para el tratamiento de la discinesia tardía. Causa una reducción reversible de la liberación de dopamina mediante la inhibición selectiva del transportador de monoamina vesicular humano presináptico tipo 2 (VMAT2). *In vitro*, la valbenazina muestra una gran selectividad para VMAT2 y poca o ninguna afinidad para VMAT1 u otros receptores de monoamina. Aunque se desconoce la causa exacta de la discinesia tardía, se plantea la hipótesis de que puede ser el resultado de una hipersensibilidad a la dopamina inducida por neurolépticos, en especial los de primera generación o típicos. Al reducir selectivamente la capacidad de VMAT2 para cargar dopamina en las vesículas sinápticas, el fármaco reduce los niveles generales de dopamina disponible en la hendidura sináptica, aliviando de manera ideal los síntomas asociados con la hipersensibilidad a la dopamina. La importancia de la selectividad de valbenazina para inhibir VMAT2 sobre otros transportadores de monoamina es que VMAT2 está involucrado principalmente en el transporte de dopamina y, en mucho menor grado, en otras monoaminas.

Antidepresivos noveles

La vortioxetina pertenece a una nueva clase química (bisarilsulfanilaminas). Se atribuye su acción a una combinación de la inhibición del transportador de serotonina con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico. Aumenta la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, colinérgica, histaminérgica y glutamatérgica en las estructuras del cerebro asociadas con el Trastorno Depresivo Mayor.

Produce el bloqueo de SERT con el aumento de los niveles de 5HT en todos los terminales presinápticos 5HT; es *agonista 5HT1A*: la estimulación de los autorreceptores presinápticos de 5HT1A provoca una desensibilización de estos, interrumpiendo el *feedback* negativo e induciendo, por tanto, un aumento de la liberación de serotonina. La estimulación de los receptores postsinápticos de 5HT1A, por su parte, inhibe interneuronas GABAérgicas, lo cual favorece la liberación de Glut, NA, DA, Ach e HA en el córtex prefrontal; es *agonista parcial 5HT1B*: el bloqueo de los autorreceptores 5HT1B, gracias a su acción como agonista parcial (o antagonista funcional), aumenta la concentración de 5HT. La acción agonista parcial de vortioxetina sobre los heterorreceptores postsinápticos 5HT1B, localizados en las interneuronas GABAérgicas, aumenta la liberación de Glut en el hipocampo y en el córtex prefrontal. El bloqueo de

estos heterorreceptores postsinápticos 5HT_{1B} aumenta también la liberación de Ach, NA, DA y HA; es antagonista 5HT_{1D}: el bloqueo de los autorreceptores de 5HT_{1D} aumenta la liberación de 5HT; es antagonista 5HT₃: el potente bloqueo de los receptores 5HT₃ es el principal mecanismo por el cual se favorece la liberación de Glut en el hipocampo y córtex prefrontal gracias a la interrupción de una importante población de interneuronas GABA. Esto, a su vez, conlleva el aumento de los niveles de NA y Ach; es *antagonista 5HT₇*: el bloqueo de los receptores 5HT₇ localizados en las neuronas GABAérgicas de los núcleos del rafe aumenta la liberación de 5HT.

Incrementa las concentraciones extracelulares de noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en cerebro de ratas. Existen algunos estudios que demuestran la mejoría de la función cognitiva de los pacientes con trastornos depresivos. No se han reportado síndromes de discontinuación.

Es metabolizada por diversos sistemas enzimáticos hepáticos del Citocromo P-450, como CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, y CYP2B6. No produce inhibición o inducción enzimática en ninguno de estos. Su principal metabolito es inactivo. **La incidencia de incremento de peso y de disfunción sexual resultó menor que la reportada con ISRS.**

Presenta una acción neurocognitiva positiva en la Depresión Mayor, por su acción antagonista de los receptores 5HT₃ y 5HT₇ y agonista del receptor 5HT_{1A}, mediante la cual modula la transmisión glutamatérgica, mejora las dificultades de aprendizaje y previene déficits en el aprendizaje inducido por estrés. También se ha observado un efecto positivo sobre la memoria, mayor que con escitalopram o con duloxetine, a través de su acción agonista del 5HT_{1A} y antagonista del 5HT₃.

El grupo en tratamiento con vortioxetina, independientemente de la dosis, obtuvo puntuaciones significativamente superiores en el *Digit Symbol Substitution Test (DSST)*, que evalúa velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y atención, y en el *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*, que evalúa aprendizaje y memoria.

La *vilazodona* es un inhibidor 5-HT que tiene, además, actividad sobre otros receptores 5-HT. Es un agonista parcial 5HT_{1A}. Su principal interacción es en el nivel del citocromo P450, principalmente a nivel de la isoforma CYP3A4. Por esa razón se han descrito casos con elevación de valores enzimáticos hepáticos, por lo que se recomienda su seguimiento. No produce aumento de peso, y su incidencia de disfunción sexual es baja.

Toxina botulínica como antidepresivo

Algunos fármacos no convencionales han demostrado la utilidad en pacientes depresivos. Dermatólogos que utilizaban la *toxina botulínica* (*Onabotulinumtoxin*) para corregir la expresión facial en pacientes con síntomas depresivos notaron, durante las aplicaciones faciales, una mejoría en ellos.

Fue Charles Darwin, antes de la finalización del siglo XIX, quien afirmaba que las expresiones faciales envían información al cerebro, que influyen positiva o negativamente sobre las emociones. Esta hipótesis de retroalimentación facial con la contracción voluntaria de los músculos faciales (piramidal o *procerus*, superciliar o *corrugador*), en una sonrisa o un fruncir el ceño puede inducir sentimientos de felicidad o de tristeza respectivamente, que influyan en la valoración emocional y causen cambios específicos en el sistema nervioso autónomo. Expresiones faciales de emociones negativas como el miedo, la tristeza, la ira, involucra la contracción de los músculos corrugadores, que no disminuye normalmente con la mostración de imágenes felices a sujetos deprimidos.

En los estudios doble ciego con toxina botulínica en pacientes depresivos, la mejoría de la expresión facial se correlacionó positivamente con las escalas de depresión y se mantuvieron hasta 6 semanas. La inyección de toxina botulínica en los músculos bloquea reversiblemente la liberación de acetilcolina de los axones neuronales en la sinapsis, inhibiendo la neurotransmisión neuromuscular. Será para futuras investigaciones dilucidar si el efecto cosmético visual conduce a una mejoría del ánimo o a una retroalimentación positiva que produce la mejoría en el ánimo o existe un efecto directo sobre la neurotransmisión a nivel cerebral.

Pese a estas últimas novedades psicofarmacológicas, no han aparecido nuevos psicofármacos en el mercado farmacéutico que tengan *targets* diferentes a los de los clásicos acciones sobre los neurotransmisores ya conocidos.

La mayoría de los tratamientos actualmente disponibles se derivan de los descubrimientos de tipo serendípico (término del inglés *serendipity*, utilizado en un cuento persa donde los príncipes lograban resolver inconvenientes gracias a diferentes casualidades).

En la década del cincuenta se sintetizó la *clorpromazina* como fenotiazina antihistamínica. Henri Laborit (cirujano y fisiólogo francés) la usó en sus investigaciones sobre hibernación artificial para la prevención del shock quirúrgico. Pudo observar que

producía tranquilización con mantenimiento de la conciencia (*efecto neuroléptico*) y evidenció la acción sedante, como agente antipsicótico en pacientes esquizofrénicos.

En la misma época, Rudolph Kuhn (psiquiatra suizo), tratando de comprobar la utilidad de un compuesto similar a la clorpromazina llamado *imipramina*, administró la molécula a una paciente con depresión endógena y observó un efecto euforizante. Ello permitió nuevas síntesis similares, que dieron lugar a la aparición de los antidepresivos tricíclicos para el tratamiento de la depresión.

Cerca de la década de los sesenta, una hidracida del ácido isonicotínico (*isoniacida*) que se investigaba clínicamente para la quimioterapia de la tuberculosis, producía euforia y un comportamiento hiperactivo en algunos pacientes. Esto dio origen a un grupo de *inhibidores de la monoaminooxidasa (A y B)*, que fueron utilizados como antidepresivos.

Recién en las últimas décadas se comenzó con el diseño racional de psicofármacos que involucra el estudio biológico de una enfermedad mediante técnicas de biología molecular, computación y análisis estructural de macromoléculas (clonaje de genes, mutagénesis dirigida, rayos x, quimiogenética, etc.).

Así, por ejemplo, el antidepresivo *escitalopram* es el enantiómetro-L (levógiro) activo de la mezcla racémica (citalopram), en partes iguales de enantiómeros levógiros y dextrógiros. El escitalopram se pudo sintetizar al comprobarse que los enantiómeros (compuestos quirales que tienen propiedades físico-químicas idénticas, excepto que desvían el plano de vibración de la luz polarizada a la derecha y a la izquierda).

El estudio de la *farmacología racional* llevó a algo similar, cuando se sintetizó la *o-desmetilvenlafaxina*, que es el metabolito principal en el que se transforma la venlafaxina (cuyo origen se remonta a la feniletilamina) para ejercer su acción antidepresiva sobre la noradrenalina y la serotonina (es 10 veces más potente en la inhibición de la recaptación de la serotonina que de la norepinefrina), lo que permitió a la *o-desvenlafaxina* tener menores acciones sobre el aumento de la presión arterial y efectos de discontinuación que tiene la venlafaxina.

Se han identificado mecanismos biológicos innovadores, pero estos no han producido de manera exitosa nuevos medicamentos. Ello se debe a que el desarrollo de medicamentos para la mente humana, en comparación con el tratamiento de otras áreas farmacológicas, tienen bajas tasas de éxito farmacológico; presentan un efecto placebo elevado, y existen requisitos exigentes, impuestos por las agencias reguladoras de medicamentos humanos, que representan un desincentivo para la industria farmacéutica.

Por otra parte, en la investigación en neuropsicofarmacología, el gran atractivo para los científicos en ciencias básicas lo constituye la biología molecular y genética, y no la investigación de psicofármacos aplicados a esos nuevos descubrimientos etiopatológicos de las enfermedades psiquiátricas. A corto plazo, la reducción del interés en el uso de herramientas farmacológicas para investigar cuestiones biomédicas está reduciendo la fertilización cruzada entre la ciencia básica y la investigación aplicada en la industria farmacéutica, aunque sin duda esos nuevos enfoques redundarán en beneficios en el largo plazo, en la producción de nuevas drogas útiles.

Inflamación y trastornos mentales

Por lo ya señalado, la Psiquiatría se propuso incursionar en otros sistemas que demostrasen causas de enfermedades mentales, como por ejemplo la asociación del trastorno inmunitario e inflamatorio que se produce en la esquizofrenia y en la depresión (cuadro 44).

La activación glial y de las citoquinas actuarían sobre la fisiopatología de la esquizofrenia a través de la desregulación del glutamato, aumentando el ácido quinurénico (antagonista del receptor NMDA). **La esquizofrenia podría atribuirse a un trastorno biológico temprano en el sistema inmunitario que producirían alteraciones neuronales de forma inmediata o diferida.** Existen evidencias de que la interleuquina 1-beta, la 6 y el factor de crecimiento neuronal BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) están incrementados durante los períodos de exacerbación de los síntomas en la esquizofrenia. La Proteína C Reactiva, que es liberada por las citoquinas, en reacción a procesos inflamatorios, aparece aumentada en ciertos pacientes esquizofrénicos y depresivos.

Existe una relación directa entre depresión e inflamación en la infancia. Niños con niveles elevados de Proteína C Reactiva y de Interleucina-6 son más propensos a desarrollar depresión en la edad adulta.

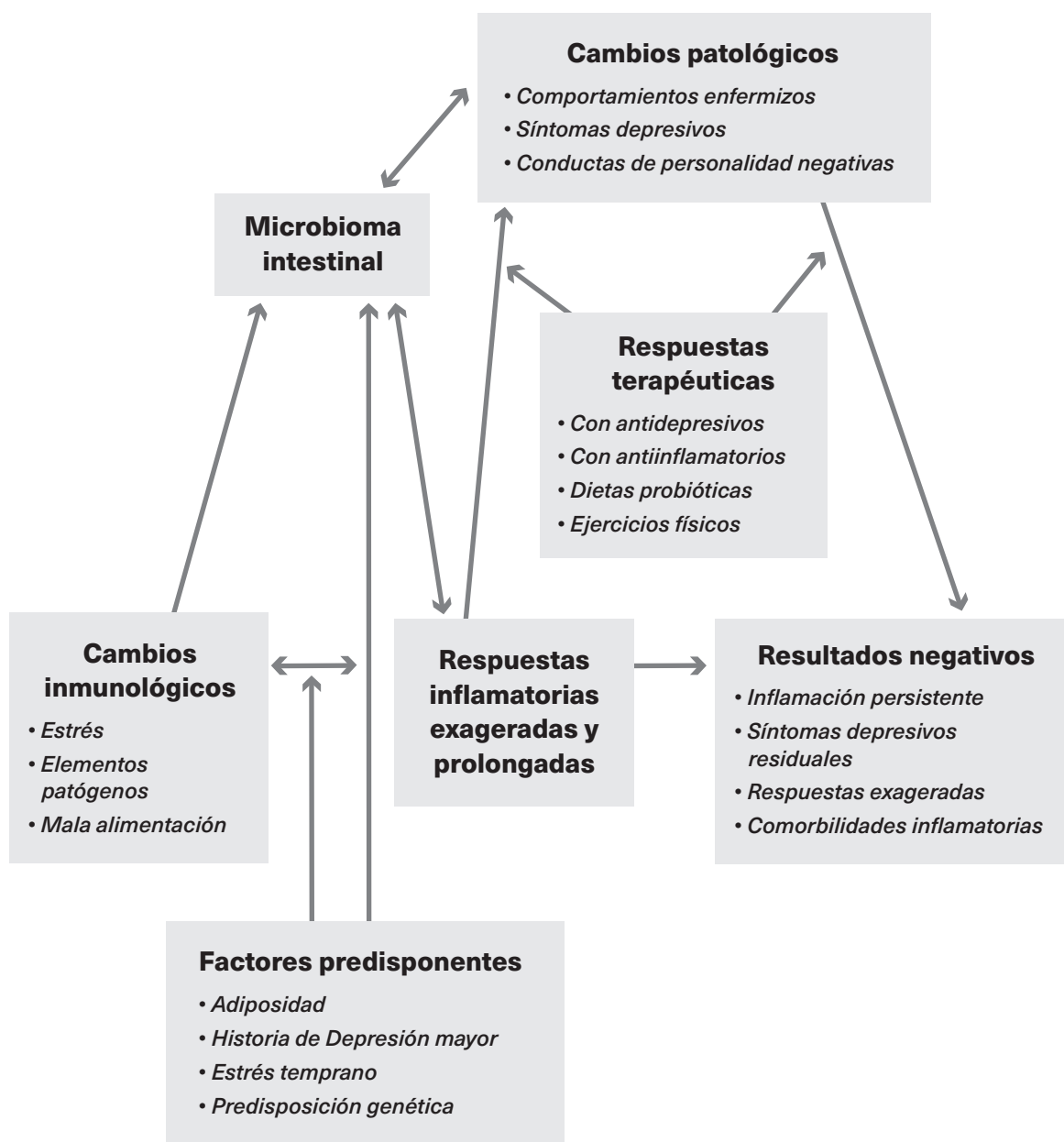
La capacidad de respuesta a los antidepresivos es baja en pacientes con depresión que presentan marcadores inflamatorios con niveles elevados.

Así surgió el estudio de la *disbiosis y el tratamiento con probióticos* para alteraciones en el estrés, la ansiedad y la depresión, dado que los tratamientos monoclonales (*infliximab*) son costosos y aun experimentales, y la asociación de antidepresivos con antiinflamatorios no esteroideos (*AINES*) es riesgosa dada la probabilidad de interacciones que pueden producir hemorragias gastrointestinales.

El microbioma se define como todos los microorganismos en el cuerpo humano y su material genético respectivo, en una ubicación particular, como el tracto gastrointestinal o la piel. Cuando el microbioma humano se enfrenta a cambios en la dieta, el estrés o los antibióticos, su fisiología experimenta cambios.

Cuadro 44: Respuesta inflamatoria que predispone a la depresión

(Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat Janice K. Kiecolt-Glaser, Ph.D., Heather M. Derry, M.A., Christopher P. Fagundes, Ph.D. American Journal Psychiatry 2015; 172:1075–1091)



Un estado disbiótico conduce a un aumento de la permeabilidad intestinal y permite que los contenidos, como los metabolitos y las moléculas bacterianas, así como las mismas bacterias, se filtren a través de la submucosa y entren en la circulación sistémica (**síndrome del intestino permeable**).

El microbioma adulto está dominado por los filamentos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, en lugar de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. También se pueden encontrar cantidades relativamente más pequeñas de proteobacteria, verrucomicrobia, actinobacteria, cyanobacteria phyla y fusobacteria. Estos enterotipos difieren según la especie que domina la composición bacteriana; el enterotipo resulta de la composición de la dieta de una persona. El enterotipo de especies de prevotella se asocia con dietas ricas en carbohidratos y el de los bacteriodes, con el alto consumo de proteínas.

El aumento de la permeabilidad intestinal conduce a efectos perjudiciales sobre el sistema inmunitario. La inflamación del tracto gastrointestinal pone el estrés en el microbioma, a través de la liberación del Factor de Necrosis Tumoral (citoquina $TNF\alpha$, que estimula la reacción inflamatoria) y de la proteína Quimioatrayente de Monocitos 1 (MCP-1, acoplado a proteínas G), relacionada con el tránsito de células del sistema inmune. Esta liberación de citoquinas influye sobre los estados de ansiedad, depresión y cognición al estimular el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal al liberar en el hipotálamo CRH (*Corticotropin Releasing Factor*), para producir ACTH hipofisario y aumentar el cortisol suprarrenal periférico como señal de retroalimentación negativa proinflamatoria.

La interconexión de las vías endocrina, neural e inmune se demuestra en la relación entre el ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el giro dentado del hipocampo y la respuesta al estrés en ratones sin gérmenes. Las bifidobacterias alteran la expresión del ARNm de los receptores GABA y disminuyen el cortisol sérico, cambio que no se observó después de que los ratones se sometieron a vagotomías, lo que sugiere que el sistema nervioso parasimpático es imperativo para los efectos de las bacterias en su respuesta al estrés.

Aunque los investigadores no han determinado el mecanismo de acción en humanos, aquellos que estudiaron los probióticos en ratas encontraron que la ingestión oral de *Bifidobacterium infantis* produjo un aumento del triptófano (precursor de serotonina y GABA). Los *prebióticos* como los fructooligosacáridos y galactooligosacáridos son fibras solubles utilizadas para estimular el microbiota intestinal preexistente. Estudios adicionales en los últimos años han

demostrado que los prebióticos confieren efectos ansiolíticos y antidepresivos similares a los probióticos, ya que también disminuyen los cambios inducidos por el estrés en el microbiota colónico y crean niveles estabilizados de poblaciones de bifidobacterias y de lactobacilos.

Entre los probióticos más comunes se encuentran los lactobacilos y las bifidobacterias, que también pueden incorporarse mediante la alimentación (*miso, kéfir, chucrut, kombucha, koji*).

También surgieron enfoques de selección de genes, que permitían la posibilidad de introducir o eliminar genes de forma selectiva en diferentes modelos animales, los cuales carecen de un gen que interesa estudiar (gen *knock-out*), que permite conocer la participación de vías de neurotransmisión en diversas funciones, o la funcionalidad de alguna proteína específica.

La reciente introducción de las técnicas basadas en CRISPR-Cas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) facilita la edición de genes, lo que permite potencialmente la edición del genoma en múltiples sitios no solo en animales modelo, sino también en humanos.

Optogenética. Quimiogenética

La *optogenética* y la *quimiogenética* son otras dos innovaciones recientes que influyen en gran medida en el campo de la psicofarmacología. Estos nuevos métodos permiten la inserción de receptores artificiales ligeros o sensibles a las drogas, en un subconjunto específico de neuronas. Estos nuevos enfoques, combinados con técnicas de imagen cerebral, electrofisiología y farmacología, permiten posibilidades sin precedentes para explorar circuitos neuronales, citoarquitecturas y funciones cerebrales (cuadro 45).

El control óptico del tipo de célula específico en una escala de tiempo de milisegundos durante el comportamiento animal ayuda a descifrar la contribución de los circuitos neuronales específicos y los mecanismos celulares en la organización de estados emocionales, procesos cognitivos y comportamientos complejos en general.

Por ejemplo, la optogenética utilizada *in vivo* ayuda a desentrañar los mecanismos fisiológicos asociados con formas específicas de aprendizaje y memoria, motivación y recompensa, junto con la regulación del ciclo sueño-vigilia, alimentación, etc. Ha ayudado a vincular las disfunciones de neurocircuitos específicos con emociones negativas y trastornos psiquiátricos, como el miedo, la ansiedad,

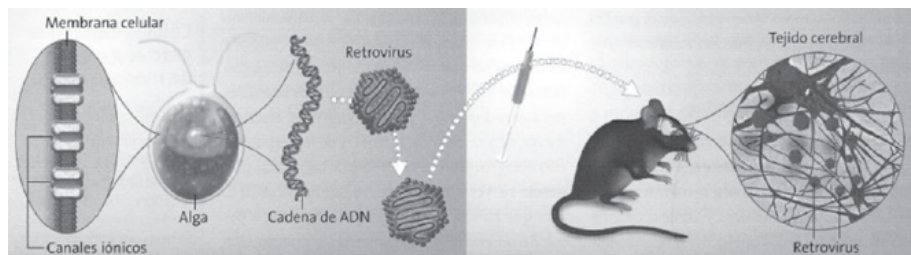
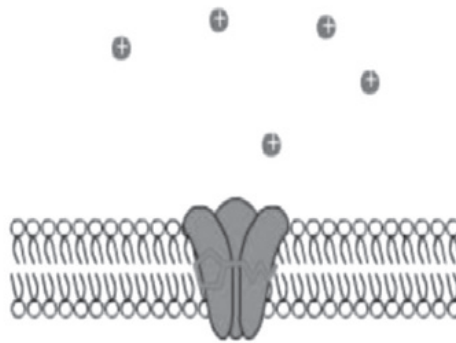
Cuadro 45: Optogenética.

https://www.google.com/search?q=optogen%C3%A9tica&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjkr-Xr4b7iAhXJH7kGHUqtCmgQ_AUIDigB&biw=1280&bih=578#imgsrc=wM3Zai5oYxdV2M:
<https://anestesiario.org/2014/que-es-la-optogenetica-y-para-que-sirve/>

Funcionamiento de las opsinas y su aplicación en optogenética

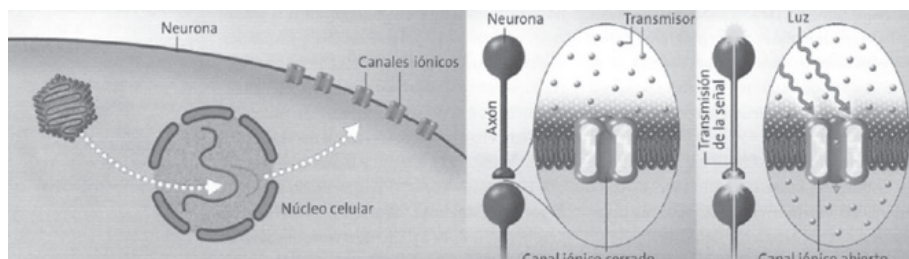
Las opsinas son canales iónicos que se abren instantáneamente con la luz.

Cada opsina reacciona a una determinada longitud de onda.



1 Del genoma del alga *Chlamydomonas reinhardtii* se aísla el fragmento de ADN que codifica los canales iónicos y se incorpora al genoma de un retrovirus.

2 Los virus así modificados se inyectan directamente en el cerebro del ratón. Allí infectan un determinado tipo de neuronas.



3 Los virus llegan a las neuronas e insertan su genoma en el núcleo celular. Allí el gen que codifica el canal iónico es leído y traducido en proteínas que formarán los canales iónicos.

4 Una luz de longitud de onda determinada abre los canales; los iones irrumpen en el interior. A diferencia de lo que ocurre en el alga, las neuronas pueden transmitir la señal y pasarla a otras neuronas.

la depresión y la adicción. Se prevé que el futuro perfeccionamiento de las técnicas optogenéticas abrirá la posibilidad de utilizar la luz para tratar afecciones neurológicas y psiquiátricas.

La optogenética combina métodos ópticos (destellos de luz provenientes de un láser o de un led) con métodos genéticos para transferir a un grupo específico de neuronas el cDNA que codifica proteínas de origen microbiano sensibles a la luz (llamadas *opsinas*). Ante la estimulación con un haz luminoso de 473nm (luz azul), las rodopsinas ChR2 (*Channelrhodopsin-2*) se abren, y así permiten el paso de iones a través del gradiente electroquímico de la célula ($H^+ > Na^+ > K^+ > Ca^{2+}$). Las neuronas expresan niveles suficientes de ChR2 para que la luz azul, vía fibra óptica, permita la apertura del canal y la entrada de sodio al interior de la neurona. Cuando el ChR2 se expresa en la membrana neuronal, se transforman los impulsos luminosos en potenciales de acción. Fue posible demostrar su utilidad para controlar ataques epilépticos en modelos animales de experimentación; para manipular neuronas dopaminérgicas, y así potenciar, o evitar, la adicción a la cocaína; para regular el sueño y el estado de vigilia a través de las neuronas que producen orexinas o hipocretinas en el hipotálamo; para que sienten la base para el desarrollo de fármacos que ayuden al tratamiento de la narcolepsia; para inducir el apetito al activar neuronas del hipotálamo o inhibirlo y producir pérdida de peso; para arritmias cardíacas, al permitir que el corazón pueda nuevamente bombear sangre al ritmo de la luz; para el desarrollo de marcapasos basados; para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson; para permitir recuperar la vista a *ratones ciegos*.

La quimiogenética o química genómica es un método mediante el cual se diseñan proteínas para interactuar con pequeñas moléculas químicas especiales (dianas o receptores acoplados a proteínas-G). En el grupo de las proteínas que se han diseñado, están las denominadas *proteínas kinasas*, los canales iónicos activados por ligando y los receptores acoplados a proteínas GPCR (*G-Protein Coupled Receptor*).

Los GPCR son una gran familia de receptores que están distribuidos por todo el sistema nervioso central y periférico, y que son activados por sustancias ligando sintetizadas dentro del propio organismo. Una vez activado el receptor, las proteínas G se encargan de desencadenar la señalización intracelular. Clásicamente el diseño de fármacos se ha centrado en la identificación u optimización de ligandos para una única diana molecular. La mayoría de las dianas terapéuticas son del tipo lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Pautas a seguir en el futuro para un adecuado ejercicio profesional de la Psicofarmacología Psicodinámica

El ejercicio de la **Psicofarmacología Psicodinámica en el futuro** deberá tener en cuenta las críticas que le realizan diferentes grupos que sostienen los **peligros que la administración de fármacos en tratamientos prolongados puede producir daños a la salud mental y física**. Es conocido que los antipsicóticos pueden producir alteraciones metabólicas y aumento de los niveles de prolactina. La población esquizofrénica, al presentar mayor frecuencia de alteraciones del colesterol, glucemia, insulinemia, etc., la torna más vulnerable a este tipo de psicofármacos (cuadro 46).

Es lógico entonces que el profesional deberá evaluar con el paciente los riesgos vs. los beneficios de cada medicación y cuáles son los controles y medicaciones adecuadas para prevenirlos, y así evitar demandas judiciales con beneficios espurios.

Lo mismo puede suceder, por ejemplo, con la administración de Carbonato de Litio que, dado su propensión a hipotiroidismo y a disminución del *clearance* renal, son recomendables los controles periódicos de los mismos.

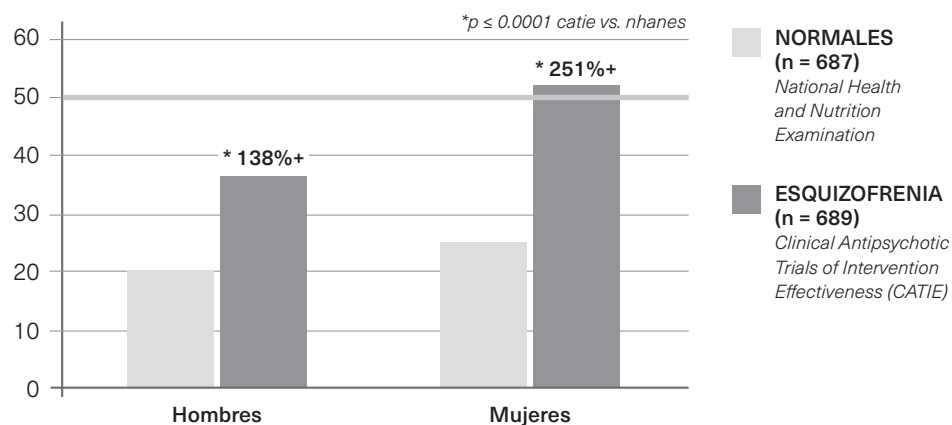
Las indicaciones psicofarmacológicas deben realizarse siempre en el entorno de una relación interindividual con el paciente, para permitir una transferencia y contratransferencia adecuadas.

Algunos sistemas de salud permiten que el **tratamiento psicoterapéutico se realice sin terapeutas** al permitir una terapia cognitiva asistida por computadora a través de las redes sociales.

También existen los pacientes que desean el autodiagnóstico y la automedicación con “productos naturales”. Los relojes, inteligentes que incluyen una APP para determinar la cantidad y calidad de las fases del sueño (*Fitbit Versa 2*®) o los *softwares* de reconocimiento facial que permiten discernir cuál es el ánimo y modificarlo por medios de autorreconocimiento (felicidad, tristeza, miedo, etc.) (*FaceReader*®). Son productos que se adquieren con costos relativamente bajos (cuadro 40).

Cuadro 46: Prevención del Síndrome Metabólico por psicofármacos

% de pacientes con S. Metabólico



Los profesionales de la salud mental deben controlar su prevención y tratamiento:

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| • Presión arterial | • Insulinemia |
| • Diabetes | • Índice Homa |
| • Glucemia | • Colesterol |
| • Hemoglobina Glicosilada | • Triglicéridos |

Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications,
Buckley, Schizophrenia Research, 2005; 79: 281-288

Cuadro 47: Conclusiones para el ejercicio profesional adecuado de la Psicofarmacología Psicodinámica

Los profesionales de la salud mental deben controlar su prevención y tratamiento:

- 1. Las evidencias médicas publicadas deberán ser trasladadas al paciente del “Mundo Real”.**
- 2. Las Guías de Tratamiento y los estudios complementarios** ayudan a orientar y educar (*a nosotros y a nuestros pacientes*), sobre los peligros de “**no medicar y del sobremedicar**”, para poder pautar y decidir el tratamiento “*caso*” por “*caso*”.
- 3. Se debe realizar un “buen uso” de los estudios complementarios en Psicofarmacología** (químicos, imagenología, genética) para mejorar la adherencia al tratamiento (*compliance*):
 - **De orientación diagnóstica química**
 - Prueba de inhibición a la Dexametasona*
 - TRH*
 - Serotonina en plaquetas*
 - Proteína C Reactiva*
 - Feniletilamina (FEA),*
 - Dimetiltiptamina (DMT),*
 - Metoxifenilglicol (Mopeg)*
 - b) De orientación diagnóstica genética**
 - Transportador de serotonina (5-HTTLPR)*
 - Factor Neurotrófico (BDNF)*
 - Estudio de Citocromos (CYP450)*
 - c) De orientación diagnóstica en Imagenología**
 - SPECT*
 - PET/TC,*
 - RMN espectroscópica*
 - RMN funcional (terapéutica?)*
 - d) De orientación terapéutica**
 - Fármacos y Psicoterapias nuevas*
 - Estimulación Vagal con Marcapaso Externo (VNS)*
 - Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (ETMr)*
 - Estimulación Magnética Transcraneal Profunda p 25*

Impacto del uso clínico de benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos atípicos en los últimos 50 años

*Reportaje realizado por el Dr. Santiago Alfredo Muñoz
(Psiquiatra, Magíster en Psicofarmacología).*

JM: *Julio Moizeszowicz*

SM: *Santiago Muñoz*

SM: Doctor, con respecto a la utilización de benzodiazepinas a largo plazo, me encuentro en la práctica en una posición ambivalente. Es frecuente la lectura sobre el impacto negativo de las benzodiazepinas en el sistema cognitivo, pero al mismo tiempo he encontrado mucha bibliografía sobre la ausencia de impacto significativo en los procesos cognitivos por parte de las benzodiazepinas. En torno a su gran experiencia, ¿cuál es su posición al respecto?

JM: Los últimos estudios realizados con pacientes en los que se les administraron benzodiazepinas y se los siguió durante 10 años con estudios neurocognitivos revelan pocas alteraciones sobre la memoria. De ser necesario, en pacientes que muestren alteraciones de la memoria reciente con depresión y/o ansiedad, podría estar indicado un test neurocognitivo y de funciones corticales con estudios de neuroimágenes o sin estos, para evaluar si la administración posterior de benzodiazepinas tiene incidencia en ese paciente en particular.

SM: No es algo habitual pensar los trastornos psiquiátricos como algo crónico, salvo en algunas patologías particulares. ¿Qué opinión tiene por ejemplo de lo que he leído sobre la cronicidad de los trastornos de ansiedad?

JM: Es totalmente correcto, lo que nos demuestra la evidencia es que, lamentablemente, los trastornos de ansiedad son crónicos, con una baja tasa de recuperación y con altas probabilidades de recurrencia; las comorbilidades implican un aumento de su recurrencia. Por eso la ansiedad, siempre debe ser tratada. Si bien la Depresión Mayor es la entidad psiquiátrica que tiene mayor recurrencia, le siguen muy de cerca el pánico con agorafobia y la ansiedad social.

SM: Algo a lo que me enfrenté al salir de la residencia fue el cambio de muchos conceptos rígidos que tenía en torno a la medicación y que tuve que flexibilizar para lograr el bienestar del paciente. En concreto, quería tratar los trastornos de ansiedad con antidepresivos solo con antidepresivos, evitando, en lo posible, usar las benzodiazepinas, pero la experiencia clínica me demostró que los pacientes tenían una mejor adherencia al tratamiento cuando les añadía una benzodiazepina.

JM: Obvio que sí: las benzodiazepinas son muy útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. El uso combinado con antidepresivos previene la aparición del potencial efecto ansiogénico de los antidepresivos (fundamentalmente, el de los IRSS/IRSS-NA), y el tratamiento con benzodiazepinas en el largo plazo no implica adicción, ya que no es necesario el aumento de la dosis para continuar con los efectos terapéuticos alcanzados.

SM: En relación con la pregunta anterior, muchas veces me he replanteado el uso de las benzodiazepinas en pacientes con esquizofrenia por las mismas razones que la pregunta anterior. ¿Qué opinión tiene al respecto?

JM: Sin duda, las benzodiazepinas son de suma utilidad en los pacientes esquizofrénicos. Son de utilidad como complemento de los fármacos antipsicóticos, en especial en los episodios de agitación psicótica. Asimismo, permiten atenuar las respuestas al estrés (este último es un factor muy importante a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes psicóticos).

SM: Otra cuestión clínica de gran relevancia son las depresiones. Muchas veces vemos que existen pacientes depresivos que siguen sintomatológicos, pese a que han pasado por varios esquemas farmacológicos no exitosos. En su amplia experiencia clínica, ¿que nos puede comentar sobre las formas de proseguir ante un primer esquema farmacológico sin resultados, por ejemplo, con un IRSS?

JM: Como primera medida, adoptar el cambio de clase de antidepresivo. Por ejemplo, si el paciente no mejoró con el IRSS, se puede intentar con otro tipo antidepresivo que presente otro mecanismo de acción, como por ejemplo los duales (venlafaxina, desvenlafaxina). El bupropión puede ser de utilidad, teniendo en cuenta la limitación de su uso en dosis elevadas. Actualmente, existen estudios clínicos con metanálisis con evidencia de tipo A, en miles de pacientes, que permitieron demostrar las ventajas de los duales sobre determinados IRSS, motivo por el cual no debemos dejar de lado esta elección.

SM: Por último, doctor Moizeszowicz, aprovechando sus numerosas intervenciones en la enseñanza de la psicofarmacología, desearía consultarle acerca de las acciones *multitarget* de los antipsicóticos atípicos relacionados con los efectos potenciadores en la depresión. ¿Cuáles serían aquellos más relevantes en la actualidad?

JM: El mayor conocimiento de la utilidad de los antipsicóticos atípicos que, además de actuar sobre receptores dopaminérgicos, lo hacen sobre los serotoninérgicos (5HT-2C, 5HT7, agonismo parcial 5HT-1A, etc.), demostraron su utilidad como coadyuvantes del tratamiento antidepresivo en la depresión resistente o refractaria, aparte de su uso en la clásica depresión psicótica.

Existen numerosos estudios de este tipo de asociación, en especial con la risperidona y con la quetiapina, aparte de aquellos que ya se usan para el tratamiento de las depresiones bipolares, como la lurasidona o la asenapina.

Y, por último, y no menos importante, es el aumento de la síntesis del BDNF, que logra esta combinación de antidepresivos con antipsicóticos atípicos, como coadyuvantes en el tratamiento de la Depresión Mayor.

Bibliografía

- Aaronson, S. T.; Sears, P.; Ruvuna, R.; Bunker, M.; Conway, Ch. R.; Dougherty, D. D.; Reimherr, F. W.; Schwartz T. L.; Zajecka, J. M.: «*A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality*», American Journal Psychiatry 174: 640-648; 2017.
- Acébal, E.; Subirá, S.; Spatz, H.; Faleni, R.; Merzbacher, B.; Gales, A.; Moizeszowicz, J.: «*A Double Blind Comparative Trial of Nomifensin and Desipramine in depression. Relation Between Treatment and Phenylethylamine Excretion*», European Journal of Clinical Pharmacology, 10: 109-113; 1976.
- American Journal of Psychiatry, «*Table of contents*», Volume 121, Issue 7, January 1965. <https://ajp.psychiatryonline.org/toc/ajp/121/7>
- American Journal of Psychiatry, «*Table of contents*», Volume 172, Issue 11, November 2015. <https://ajp.psychiatryonline.org/toc/ajp/172/11>
- American Psychiatric Association: «*Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*», DSM-IV-TR. Editorial Masson, Barcelona, 2002.
- Balint, M.: «*El médico, el paciente y la enfermedad*», Editorial Libros Básicos, Buenos Aires, 1986. https://es.wikipedia.org/wiki/Grupos_Balint
- Ban, T. A.; Hollender, M. H.: «*Psychopharmacology for Everyday Practice*», Karger, New York, 1981.
- Ban, T. A.; Healy D.; Shorter, E.: «*The Triumph of Psychopharmacology and the History of CINP*», Animula Publishing House, Budapest, 2000.
- Caraci F.; Leggio G. M.; Salomone S.; Drago F.: «*New drugs in psychiatry: focus on new pharmacological targets*», F1000Research, 6: 397; 2017.
- Clapp M.; Nadia A.; Herrera L.; Bhatia M.; Wilen E.; Wakefield S.: «*Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis*», Clinics and Practice 7, 987: 131-136; 2017
- Cushing, H.: «*The Basofili Adenomas of the Pituitary Body and their clinical Manifestations*», Bulletin Johns Hopkins Hospital, 50: 137; 1932.
- CAPyN: «*Guía para el Tratamiento Farmacológico de la Depresión*», Ediciones Casasco 2017.
- Etchegoyen, H.: «*Los Fundamentos de la Técnica Psicoanalítica*», Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1986.

- Fiasche, R.; Fideleff, H. L.; Moizeszowicz, J.; Frieder, P.; Pagano, S. M.; Hollland, M.: «*Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction in Major Depressive Illness*», *Psychoneuroendocrinology* 20: 727-733; 1995.
- Finzi E.; Rosenthal, N.E.: «*Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: A randomized, double-blind, placebo controlled trial*», *Journal of Psychiatric Research* 2014; 52: 1-6
- Freud, S: «*Esquema del Psicoanálisis*», Amorrortu Editores, Buenos Aires, Tomo XXIII, pág. 182, 1976.
- Fu C. H.; Steiner H.; Costafreda S. G.: «*Predictive neural biomarkers of clinical response in depression : a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies*», *Neurobiology of Disease*, 52: 75-83; 2013.
- Hamilton, M.: «*A rating scale for depression*», *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23: 56-62; 1960.
- Kahneman, D.: «*Pensar Rápido, Pensar Despacio*», Penguin Random House Editorial, Buenos Aires, 2016.
- Kandel, ER.; Schwartz, JH.; Jesell, TM.: «*Essentials of Neural Science and Behavior*», Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1995.
- Kandel, E.: «*En Busca de la Memoria*», Katz Editores, Buenos Aires, 2013.
- Kiecolt-Glaser, JK.; Derry, HM.; Fagundes, CP.: «*Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat*», *American Journal Psychiatry* 172: 1075-1091; 2015
- Kim, CK.; Adhikari, A.; Deisseroth, K.: «*Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience*», *Nature Reviews Neuroscience* 18 (4): 222-235; 2017.
- Klimovsky, Gregorio: «*Las desventuras del conocimiento científico*», Buenos Aires, Editorial A-Z, 1997
- Laudano, O.; Peralta, M.; Luján, L. ; Aparicio, N.; Moizeszowicz, J.: «*Effects of a New Benzodiazepine Derivative, Clobazam, in Anxious Patients with Gastrointestinal Disorders*», *Journal of Clinical Pharmacology*, 17: 441-446; 1977.
- Lewinski, P.: «*Automated facial coding software outperforms people in recognizing neutral faces as neutral from standardized datasets*», *Frontiers in Psychology*, 6: 1-6; 2015.
- Levkovitz, Y.; Isserles, M.; Padberg, F.; Lisanby S. H.; Bystritsky, A.; Xia, G.; Tendler A.; Daskalakis, Z. J.; Winston J. L.; Dannon, P.; Hafez H. M.; Reti, I. M.; Morales O. G.; Schlaepfer, T. E.; Hollander, E.; Berman, J. A.; Husain, M. M.; Sofer, U.; Stein, A.; Adler S.; Deutsch, L.; Deutsch, F.; Roth, Y.; George M. S.; Zangen, A.: «*Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial*», *World Psychiatry*, 14 (1): 64-73; 2015.

- McGuire J.; Botvinick MM.: «Prefrontal cortex, cognitive control and the registration of decision costs», PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 107: (17) 7922-7926; 2010. <https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0910662107>
- Maldavsky, D.: «Teoría y clínica de los procesos tóxicos», Buenos Aires, Nueva Visión, 1976.
- Mendlewicz, J.: «Psiquiatría Biológica», Masson Editores, Barcelona, 1990.
- Moizeszowicz, J.: «Actualización en la Evaluación Clínica de Psicofármacos», Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina, 21: 41-51, 1975.
http://fundopsi.com.ar/publicaciones/cientificos/12_cientificas_actualizacion.html
- Moizeszowicz J.: «Psicofarmacología Psicodinámica I. Aspectos neuroquímicos y psicológicos», Editorial Paidós, Buenos Aires, 1982.
<http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA-Y-PSICODINAMICA-I.pdf>
- Moizeszowicz J.: «Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psico-neurobiológicas», Editorial Paidós, Buenos Aires, 1998.
http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA_PSICODINAMICA_IV.pdf
- Moizeszowicz, J., Moizeszowicz M.: «Psicofarmacología y Territorio Freudiano. Teoría y clínica de un abordaje interdisciplinario», Editorial Paidós, Buenos Aires, 2000.
<http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA-Y-TERRITORIO-FREUDIANO.pdf>
- Moizeszowicz J., Monczor M.: «Psicofármacos en Geriatria. Segunda edición», McGraw Hill Americana Editores, Buenos Aires, 2013.
- Moizeszowicz J.: «El Ejercicio de la Psicofarmacología Psicodinámica en los últimos 50 años», 2017. <http://juliomoizeszowicz.com.ar/videos.html>
- National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch: «Manual for the ECDEU Assessment Battery», Washington, The George Washington University, 1970.
- Nemeroff, C.B.; Entsuah, R.; Benattia, I.; Demitrack, M.; Sloan, D.M.; Thase, M.E.: «Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs», Biological Psychiatry, 63: 424-434; 2008.
- Ostow, M.: «Psychodynamic Approach to Drug Therapy», Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1979.
- Sackett, D.: «Evidence based medicine: what it is and what it isn't», British Medical Journal, 312: 71-77; 1996
- Santarelli, L.; Saxe, M.; Gross, C.; Surget, A.; Battaglia, F.; Dulawa, S.; Weisstaub, N.; Lee, J.; Duman, R.; Arancio, O.; Belzung, C.; Hen, R.: «Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants», Science, 301: 805-809; 2003.

- Schinder, A.: «*Plasticidad y Neurogénesis del Cerebro Adulto*», Psicofarmacología Psico-dinámica IV. Actualizaciones 2007, páginas 127-137.
<http://juliomoizeszowicz.com.ar/PDF/PSICOFARMACOLOGIA-PSICODINAMI-CA-IV-Actualizaciones-2007.pdf>
- Stingl J.C.; Brockmöller J.; Viviani R.: «*Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function*», Molecular Psychiatry 18: 273-287, 2013
- Trivedi, MH.; Rusch, AJ.; Wisniewski, SR.; Nierenberg, AA.; Warden, D.; Ritz, L.; Norquist, G.; Howland, RH.; Lebowitz, B.; McGrath, PJ.; Shores-Wilson, K.; Biggs, MM.; Balasubramani, GK.; Fava, M.: «*Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice*», American Journal Psychiatry, 163: 28-40; 2006.
- Tromp P. M.; Williams L. E.; Fox A.S.; Oler J.A.; Roseboom P.H.; Rogers G.M.; Benson B.E.; Alexander A. L.; Pine D.S.; Kalin N.H.: «*Altered Uncinate Fasciculus Microstructure in Childhood Anxiety Disorders in Boys But Not Girls*», American J Psychiatry 176: 208-216; 2019
- Valdés Baizabal C.: «*Quimiogenética basada en receptores acoplados a proteínas G, una plataforma para las neurociencias*», Elementos 107: 29-36; 2017
<https://elementos.buap.mx/num107/pdf/29.pdf>
- Young, KD.; Siegle, GJ.; Zotev, V.; Phillips, R.; Misaki, M.; Yuan, H.; Wayne, C.; Drevets, WC.; Bodurka, J.: «*Randomized Clinical Trial of Real-Time fMRI Amygdala Neurofeedback for Major Depressive Disorder*», American Journal Psychiatry 174: 748-755; 2017.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o la de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a GADOR S.A de toda responsabilidad al respecto.

