

02

ACTUALIZACIONES EN PSIQUIATRÍA

ADICCIONES

ENTREVISTA EXCLUSIVA CON LA
Dra. Adriana Bulacia



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Adicciones en la Argentina: Panorama Actual



Dra. Adriana Bulacia

Jefa del Servicio de Salud Mental, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández. Expsiquiatra del servicio de Toxicología, Hospital Fernández (2003-2022). Profesora adjunta de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA); Directora de la Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría (UBA, Hospital Fernández); Directora del curso de Posgrado Psiquiatría en adicciones, Unidad de Neurociencia (UNBA) y Grupo de Investigación y Docencia en Psiquiatría y Adicciones (GIDPA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

SIIC: ¿Cómo se puede definir una adicción? ¿Cuáles adicciones son tóxicas y cuáles no lo son?

Dra. Bulacia: Las personas han consumido sustancias psicoactivas a lo largo de la historia de la civilización. Un claro ejemplo es el alcohol, dado cuán presente está en nuestra cultura y en nuestros hábitos sociales. Pero del uso ocasional al consumo problemático hay un salto, no solo cuantitativo sino cualitativo.

Se considera que una persona padece una adicción, es decir que se le diagnostica un trastorno por consumo de sustancias (TCS), cuando las repercusiones de dicho consumo se manifiestan en lo social, laboral y familiar, así como cuando se han cristalizado los síntomas de la adicción, denominados conductas adictivas.

Las conductas adictivas son la pérdida de control en el uso, los esfuerzos para evitar el consumo, el consumo a pesar del daño y el *craving* o deseo persistente. Todas las sustancias psicoactivas, más allá de sus diferentes acciones (depresores, estimulantes, etc.), tienen propiedades de refuerzo, es decir que generan el deseo de volver a experimentar sus efectos gratificantes, y a su vez producen cuadros de deseo y malestar cuando se privan.

Este estadio del consumo problemático se entiende como enfermedad. El sistema nervioso ha desarrollado neuroadaptaciones y cambios neuroplásticos que se relacionan con la persistente vulnerabilidad a la recaída. En general, hablamos de adicciones tóxicas para referirnos a aquellas relacionadas con sustancias, y adicciones no tóxicas a aquellas vinculadas con estímulos que no son sustancias, pero que también tienen propiedades de refuerzo, como el juego y el sexo. Incluso hoy se intentan incluir adicciones alimentarias y al uso del celular. Desde el punto de vista neurobiológico comparten mecanismos y circuitos, pero las sustancias fuerzan los sistemas de neurotransmisión supra fisiológicamente por el efecto químico propio de estas, a diferencia de las adicciones comportamentales.

¿Cómo se presenta el panorama actual de las adicciones en la Argentina? ¿Qué muestran las cifras al respecto?

En el mundo, el número de personas que padecen trastornos por consumo de drogas se ha disparado hasta los 39.5 millones, lo que supone un aumento de 45% en 10 años, señalan las Naciones Unidas en su informe anual,¹ que incluye a nuestro país.

La demanda de tratamientos para trastornos relacionados con las drogas permanece, en gran medida, insatisfecha, de acuerdo con el informe mencionado. En 2021, solo una de cada cinco personas que padecía trastornos relacionados con las drogas seguía un tratamiento para evitar su consumo, y las disparidades en el acceso a este tipo de tratamientos entre regiones son cada vez mayores.

En la Argentina, según datos del estudio internacional *Global Burden of Disease 2019*,² el 3.08% de la población nacional presenta trastornos de consumo de sustancias psicoactivas (alcohol, drogas o ambos), lo que supera la tasa de prevalencia global de 2.17%.

La prevalencia del consumo de alcohol durante la vida es de 84.7%, y en los varones es mayor que en las mujeres.

La prevalencia del consumo para los distintos tipos de drogas en la Argentina es, en orden decreciente: cannabis, cocaína, tranquilizantes farmacéuticos (benzodiazepinas), éxtasis (3,4-metilendioxi metanfetamina [MDMA]), ácido lisérgico (LSD) y estimulantes de tipo anfetamínico (informe UNODC¹). El consumo de opioides está muy por debajo de las referencias mundiales.

¿Cuáles son los principales desencadenantes y factores de riesgo, tanto sociales como de enfermedad mental, para el consumo de drogas y la adicción en la sociedad argentina?

La adicción es una problemática compleja y multifactorial. Teniendo en cuenta lo que responden los usuarios, podemos acceder a una parte de esos factores. La Encuesta Nacional de Consumos y Prácticas de Cuidado 2022 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC),³ de agosto de 2023, concluye en que: el 72.9% declaró consumir alcohol "por placer o curiosidad, búsqueda de nuevas experiencias"; el 26.0% dijo consumir "por costumbre, tradición o hábito"; el 13.6% respondió que consumía "para relajarse, dormir, calmar nervios o dolores físicos", y el 11.6% explicó que lo hacía "para desinhibirse o socializar". Los motivos menos mencionados fueron: "para enfrentar situaciones difíciles (conflictos familiares, económicos o laborales)", "por presión grupal o social", "por sentir soledad o abandono" y "para estimularse o estar alerta". La accesibilidad y disponibilidad de drogas, desde ya es un factor. El alcohol, droga legal, es la más consumida, pero no es el único ni el más importante.

La vulnerabilidad de la persona a desarrollar conductas adictivas es más relevante, y es dependiente de las características personales (impulsividad, estrés), las condiciones de salud mental (depresión) y de aspectos genéticos (se ha comprobado cierta heredabilidad genética). El otro gran factor neurobiológico es la repetición del consumo, que conduce a las neuroadaptaciones que se correlacionan con el desarrollo de conductas adictivas y tendencia a la recaída.

El contexto socioeconómico actual probablemente influye en el aumento de la prevalencia. Los estudios en este sentido revelan que el consumo es mayor en niveles socioeconómicos más altos, pero el TCS es más frecuente en condiciones sociales más adversas (según datos del Observatorio Argentino de Drogas).³

Para la prevención de la problemática del consumo no solo es necesario identificar factores de riesgo, sino también factores de protección. Las mejores condiciones de salud mental personal, las condiciones familiares de afecto y de cuidados, los amigos, la escuela y la vida enriquecida con estímulos saludables contrastan el riesgo.

¿Cuáles son los principales patrones de consumo en los jóvenes? ¿Han cambiado en los últimos años?

El consumo de sustancias ha aumentado en adolescentes y jóvenes, que, junto con conductas de autolesiones y suicidio, se han ubicado como principal preocupación de los profesionales de la salud.

En cuanto al consumo de estas sustancias en adolescentes de 12 a 17 años, el principal problema que tenemos hoy es el del alcohol. En promedio, lo empiezan a consumir a los 13 años y medio, según datos de la Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (Sedronar).⁴ Además, ese mismo informe revela que la mitad de los adolescentes que consumió alcohol durante el último año lo hizo de un modo riesgoso. La ingesta de alcohol se inscribe en prácticas grupales, en salidas y fiestas.

El segundo problema más grave en esta franja etaria es el consumo de marihuana. El uso persistente y solitario de cannabis es un patrón frecuente actualmente. En promedio, los adolescentes empiezan a consumir entre los 13 y 14 años. Además, su utilización se triplicó entre 2010 y 2016, según datos de la Sedronar. De acuerdo con el informe de 2017,⁴ el 15.9% consumió alguna vez en la vida, y el 11.8% lo hizo durante el último año. También, el 14.5% de los estudiantes de educación media que usan marihuana presentó un consumo riesgoso alto.

La utilización regular de marihuana puede asociarse con disfunciones cognitivas, especialmente ejecutivas y atencionales, que afectan el rendimiento académico. Es importante tener en cuenta que, en esta franja etaria, la percepción de riesgo del consumo de sustancias es menor.

En los países desarrollados existen nuevos psicodélicos, alucinógenos y otras drogas, que también están ingresando con fuerza a la Argentina. ¿Qué nos puede decir acerca de la cocaína rosa (tusi) y otras similares? ¿Cuáles son los riesgos con estas sustancias?

Estas drogas son consideradas como nuevas sustancias psicoactivas (NPS, por su sigla en inglés), porque son un grupo de sustancias en constante aparición, no identificadas por los sistemas de control legal de drogas. Imitan a las drogas patrón de los distintos grupos, en particular al éxtasis y al LSD. Por ello, el mayor número son estimulantes y alucinógenos. No se detectan en los test de drogas disponibles en los efectores sanitarios.

Las NPS con efectos estimulantes pertenecen a una amplia gama de grupos químicos diferentes. Más de la mitad de las NPS con efectos estimulantes identificadas en la región de América del Sur son catinonas sintéticas. Entre 2015 y 2020, Brasil fue el país que notificó el mayor número, seguidos por la Argentina y Chile.⁵ El 56% fueron catinonas y el 22%, feniletilaminas.

Este último grupo incluye a compuestos 2C, es decir que cuentan con un grupo de 2 carbonos en su estructura química. El nombre con el que se los conoce en la calle deriva del inglés "two C", que se castellanizó como "tusi". Sus acciones son principalmente dopaminérgicas y noradrenérgicas. Pueden inducir cuadros de excitación psicomotriz y psicosis paranoide graves. Por otra parte, se producen derivados psicodélicos a partir de la dimetiltriptamina (DMT), con perfil tóxico serotoninérgico.

Como concepto general, las nuevas drogas son más potentes y más tóxicas.

¿Cuál es el papel del alcohol a la hora de consumir drogas, como potenciador de efectos y posibles interacciones?

Si bien el consumo de alcohol como única droga de preferencia sigue siendo el de mayor prevalencia, es habitual el policonsumo en las personas que requieren ser asistidas en el servicio de urgencias.

Los usuarios de drogas, especialmente cocaína, ingieren alcohol simultáneamente, y los efectos buscados implican mayor desinhibición y euforia. Algunos empiezan tomando alcohol y terminan tomando cocaína, mientras que otros lo hacen a la inversa, utilizan los efectos sedantes del alcohol para reducir el exceso de síntomas simpaticomiméticos del estimulante. De la misma forma, utilizan benzodiazepinas.

Sin embargo, desde el punto de vista médico, su uso simultáneo no es tan útil. La asociación de cocaína y alcohol genera un metabolito, el cocaetileno, de mayor potencia cardiotoxica y hepatotóxica. Por otra parte, aumenta el riesgo de convulsiones.

Recordemos también que la combinación de alcohol y benzodiazepinas, utilizadas en bebidas (tipo jarra loca), provoca síndromes sedativo-hipnóticos graves, con depresión respiratoria y muerte.

Desde el punto de vista de las complicaciones comportamentales, quisiera señalar que el alcohol y la cocaína son sustancias de consumo por parte de personas que presentan conductas violentas, y también están presentes en conductores de vehículos involucrados en incidentes viales.

Existen estudios en curso que analizan los efectos de ciertos psicodélicos en pacientes con depresión, ¿a qué conclusiones están llegando y cuál sería el mensaje para los médicos?

Son muchos los estudios que utilizan psicodélicos, en particular psilocibina, para el tratamiento de distintos cuadros en salud mental, depresión, ansiedad, estrés postraumático, tabaquismo y adicciones. Son muy variados en cuanto a metodología y tiempos de observación.

Es esperable un efecto favorable sobre el ánimo por su efecto agonista 5-HT₁, además del agonismo 5-HT₂ responsable de sus efectos psicodélicos. De esto se desprende que no son moléculas selectivas.

Existe un solo ensayo controlado que comparó psilocibina con escitalopram, y la diferencia del efecto psicodélico no fue significativa.⁶ Aún no se ha comparado con antidepresivos duales o de mayor potencia.

Se cuenta con informes interesantes de su uso en el final de la vida, con acompañamiento terapéutico, apuntando a las vivencias espirituales que generan.

Los psicodélicos siempre han convocado el interés de los psiquiatras, y también se han cometido errores con su uso, especialmente éticos. Los psicodélicos generan vivencias de sugestionabilidad, lo que coloca al paciente en una posición de mayor vulnerabilidad al ser comprometida su conciencia.

Finalmente, debemos estar muy atentos a las publicaciones llevadas a cabo con la metodología científica imprescindible para que tenga impacto en nuestra práctica clínica.

El cannabis tiene indicaciones claras, ¿cuáles son y cuál es la diferencia entre el uso medicinal del cannabis y el uso recreativo?

La planta de marihuana tiene muchos componentes cannabinoides. Estos actúan en el sistema endocannabinoide que participa como neuromodulador de distintos circuitos relacionados con la percepción, la cognición, el ánimo y el dolor, entre otros.

Entre los cannabinoides se han identificado dos de ellos como principales y con efectos opuestos. El tetrahidrocannabinol (THC) es el responsable de los efectos psíquicos buscados (hilaridad, relajación, hiperestesia, etc.). Tiene efectos pro-psicóticos y ansiogénicos. El otro cannabinoide es el cannabidiol (CBD), que es el que tiene usos medicinales porque presenta efectos anticonvulsivos, analgésicos, ansiolíticos y antipsicóticos.

Actualmente, la única indicación aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la Argentina y la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, es para la epilepsia refractaria.⁷ Se están produciendo muchos trabajos que aportan evidencia para su uso como analgésico y en diferentes cuadros psiquiátricos. En líneas generales, el CBD aparece como una terapia coadyuvante a considerar, pero requerimos de mayor evidencia aún.

¿Cómo evitar que con la legalización del cannabis se aumente el consumo de marihuana a nivel recreativo entre los jóvenes?

En varios países, el uso de cannabis está legalizado, como en los Países Bajos, o regularizado como en Uruguay. Cada vez son más los estados que lo legalizan no solo para uso medicinal, sino para uso recreativo.

Es importante estar atentos a esas experiencias. La legalización del cannabis en Norteamérica parece haber aumentado su consumo diario, especialmente el de productos cannábicos potentes y, sobre todo, entre los adultos jóvenes. También se han informado incrementos asociados, en personas con trastornos psiquiátricos, de suicidios y hospitalizaciones. La legalización ha aumentado los ingresos fiscales y, en general, ha reducido las tasas de detención por posesión de cannabis (UNODC).¹ Cabe aclarar que también en las últimas décadas las plantas de marihuana han sido modificadas genéticamente para obtener especies con mayor con-

tenido en THC. Esta es una sustancia con baja percepción de riesgo por parte de la población, y ciertamente tiene bajo potencial de letalidad, a diferencia de otras sustancias psicoactivas. No obstante, el uso repetido, regular y sostenido puede conducir a la aparición de algún TCS, y en personas con predisposición puede desencadenar trastornos de ansiedad y psicosis.

Como he comentado previamente, la disponibilidad de una sustancia es menos importante que los factores que hacen a la vulnerabilidad y a la repetición del uso. Por ello, deberemos mejorar la información para mejorar la percepción de riesgo y seguir trabajando en la prevención del consumo problemático.

¿Cuál es el papel de los médicos en la prevención del abuso de sustancias y de las adicciones?

Los médicos tenemos responsabilidad en la prevención y el tratamiento precoz. Los no especialistas en psiquiatría deben poder reconocer el impacto médico del consumo y estar dispuestos a orientar hacia la terapia especializada. Para ello es fundamental una actitud sin prejuicios morales, entendiendo lo que se ha mencionado, planteando el trastorno por consumo como una enfermedad. Los especialistas en adolescentes tienen una tarea especial en este sentido.

Asimismo, como psiquiatras debemos intervenir en los distintos niveles de atención donde ejerzamos nuestra práctica, buscando asistir integralmente a las personas con problemas de salud mental y adicciones.

Como propuesta final para los colegas, podemos intervenir de manera oportuna, reconociendo las complicaciones toxicológicas del consumo (intoxicación y abstinencia); las complicaciones psiquiátricas agudas (cuadros inducidos, psicosis, ansiedad, depresión, delirio), las conductas adictivas (especialmente el *craving* como núcleo de la adicción), y la comorbilidad de trastornos psiquiátricos y el consumo problemático.

Finalmente, debemos proponer a los pacientes tratamientos interdisciplinarios, integrales y adaptados a las características personales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicsalud.com

Referencias bibliográficas

1. UN Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2023. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 396(10258):1204–1222, 2020.
3. Encuesta Nacional sobre Consumos y Prácticas de Cuidado 2022 (EN-CoPraC). Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/encoprac_2022.pdf
4. Montenegro D, Morales M. Análisis de los contextos individuales y socio-familiares en jóvenes escolarizados y su relación con el consumo de alcohol y marihuana. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR), Argentina; 2017.
5. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). Drogas sintéticas y nuevas sustancias psicoactivas en América Latina y el Caribe 2021. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/21-02921_LAC_drug_assessment_S_ebook.pdf
6. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 384(15):1402–1411, 2023.
7. Hasdeu S, Alvarez J, Milone C, Sanguine V, Lamfre L, Venturini S. Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos. *Rev Argent Salud Pública* 14, 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-17-cbd-epilepsia-resistente-farmacos.pdf>

Resumen

Título original: Escitalopram in Adolescents with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study

Autores: Strawn J, Mills J, DelBello M y colaboradores

Institución: University of Cincinnati, Cincinnati, EE.UU., y otros centros participantes

Fuente: Journal of Clinical Psychiatry 81(5):1-18, Ago 2020

Efectos del Escitalopram en Adolescentes con Trastorno de Ansiedad Generalizada

El escitalopram es eficaz para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adolescentes. Si bien es probable que los pacientes con niveles séricos más altos (según el fenotipo CYP2C19) respondan mejor, también podría ser más probable que suspendan el tratamiento por efectos adversos.

Introducción

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es uno de los trastornos de ansiedad más comunes en los adolescentes. Su tratamiento consiste en el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina y terapia cognitiva conductual, asociados con reducción de la ansiedad y con mejoría del funcionamiento global. Sin embargo, se estima que aproximadamente el 40% de estos enfermos no responde a estas terapias o presenta efectos adversos inaceptables. La predicción de la respuesta a los ISRS es complicada: varía considerablemente entre los pacientes, aunque la información al respecto es muy limitada.

El sistema enzimático citocromo P450 2C19 (CYP2C19) participa en el metabolismo de muchos ISRS, incluido el citalopram y su enantiómero, el escitalopram. Existen más de dos docenas de variantes del gen *CYP2C19*, asociadas con variabilidad sustancial de la actividad metabólica, atribuible a la expresión de alelos con pérdida de la función o de alelos con expresión aumentada. En adultos con metabolismo reducido de CYP2C19 se comprueban concentraciones plasmáticas de escitalopram más altas, en comparación con los sujetos con metabolismo normal; en cambio, los metabolizadores rápidos tienen niveles reducidos. La influencia del estado genético de CYP2C19 sobre las variables farmacocinéticas del escitalopram se conoce bien en adultos, no así en los niños.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue conocer la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram en adolescentes con TAG e identificar factores predictivos de respuesta.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en un centro de los Estados Unidos, entre febrero de 2015 y noviembre de 2018. Se incluyeron pacientes ambulatorios de entre 12 y 17 años con criterios para TAG según el DSM-IV-TR; los pacientes fueron evaluados con la *Anxiety Disorders Interview Schedule* (ADIS), y debían presentar 15 puntos o más en la *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS) y 4 puntos o más en la *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S). Los participantes fueron asignados (1:1) a escitalopram o placebo. El escitalopram se indicó en dosis inicial de 5 mg por día durante 2 días, 10 mg diarios durante 7

días y, luego, 15 mg por día. En los controles de las semanas 4 y 6, la dosis pudo aumentarse a 20 mg diarios. El criterio principal de valoración fue el cambio en la PARS en la semana 8 y la respuesta (1 o 2 puntos) en la CGI-S y la *CGI-Improvement* (CGI-I). Se tuvieron en cuenta los efectos adversos, incluidos el riesgo de suicidio, valorado con la *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), y la depresión, valorada con la *Children's Depression Rating Scale – Revised* (CDRS-R). Se realizó un estudio farmacogenético en relación con el CYP2C19 y se determinaron los niveles séricos de escitalopram y desmetilescitalopram.

Resultados

Las características basales fueron similares en los pacientes de ambos grupos. Los análisis incluyeron 26 pacientes asignados a escitalopram y 25 individuos en el grupo placebo.

La mayoría de los participantes en ambos grupos eran de sexo femenino (76% y 77%, respectivamente) y de etnia blanca (80% y 88%, en ese orden). Los puntajes promedio basales de la PARS fueron de 18 y 17 en los enfermos asignados a escitalopram y placebo, respectivamente, es decir que presentaban ansiedad moderada a grave.

Los motivos más frecuentes para la interrupción prematura del tratamiento fueron la falta de eficacia y la persistencia o el agravamiento de la ansiedad, con índices similares en los dos grupos.

Eficacia

Se comprobaron cambios significativos en la trayectoria de la mejoría y en la mejoría, significativamente más pronunciados en la octava semana en los pacientes tratados con escitalopram, respecto de aquellos asignados al placebo ($p < 0.001$ en ambos casos). En la semana 8, en el análisis con los datos de la última observación (*last observation carried forward* [LOCF]), el cambio promedio del puntaje de la PARS fue de -8.65 en el grupo de escitalopram y de -3.52 en el grupo con placebo (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -8.57 a -1.70, $p = 0.005$). La trayectoria de mejoría de la ansiedad (escitalopram respecto de placebo) en el transcurso del tiempo, valorada con el puntaje de la PARS, no se asoció con la edad ($p = 0.478$), la interacción entre edad y tiempo ($p = 0.155$), el sexo ($p = 0.870$) o la interacción de sexo y

tiempo ($p = 0.708$); en cambio, se vinculó con el puntaje basal de la PARS ($p < 0.001$).

En el modelo logístico para la trayectoria de la respuesta, la respuesta en la CGI-I (2 puntos o menos) fue más alta en el grupo de escitalopram, respecto del grupo placebo ($p < 0.001$), y se asoció con la edad ($p = 0.041$), o sea que los pacientes de menos edad presentaron mejoría más pronunciada. En el análisis LOCF de la semana 8, el 62% y el 24% de los pacientes asignados a escitalopram y placebo, respectivamente, presentaron 2 puntos o menos en la CGI-I ($p = 0.0039$). El número necesario para tratar para el escitalopram fue de 3.

La mejora promedio en el CGI-S (como variable continua) fue significativamente mayor para los pacientes tratados con escitalopram, respecto de aquellos asignados a placebo ($p < 0.001$). En la semana 8 (LOCF), el puntaje promedio de la CGI-S en los grupos de escitalopram y placebo fueron de 2.8 y 3.6, respectivamente ($p = 0.032$).

Seguridad

Los índices y los motivos para la interrupción prematura del estudio fueron similares en los dos grupos. Un paciente de cada grupo presentó un efecto adverso grave (internación por agresión verbal y aumento de la irritabilidad en el grupo placebo, e intento suicida en el grupo de escitalopram).

Respecto de los datos basales, se comprobaron 6 eventos de agravamiento de la C-SSRS entre los pacientes que recibieron escitalopram, respecto de 2 eventos en aquellos del grupo placebo. Dos pacientes y un paciente asignados a escitalopram y placebo, en ese orden, presentaron comportamiento autolesivo.

En el análisis exploratorio *post hoc* para los síntomas de activación y de exposición a la medicación, la activación se asoció con mayor concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de escitalopram ($p = 0.04$) y con valores más altos de área bajo la curva (ABC_{0-24} ; $p = 0.04$), entre los pacien-

tes con muestras completas para el estudio de farmacocinética ($n = 18$).

El escitalopram no indujo cambios importantes en los signos vitales; los cambios en el peso corporal fueron similares en ambos grupos. Ningún paciente presentó prolongación del intervalo QT corregido (QTc) > 500 ms; los cambios en el QTc fueron similares en los individuos de ambos grupos.

Factores predictivos de respuesta

La mejora más importante de la PARS se vinculó con el estado de metabolizador intermedio para CYP2C19 ($p < 0.016$). Los valores del ABC_{0-24} para el escitalopram se redujeron de manera significativa en relación con el aumento del metabolismo de CYP2C19, para el uso de 15 mg por día (prueba ANOVA, $p = 0.042$). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ tendieron a ser más altos en los metabolizadores lentos, respecto de los metabolizadores rápidos, para el uso de 15 mg por día (ANOVA, $p = 0.070$). Los cocientes de desmetilescitalopram:escitalopram aumentaron en los pacientes con metabolismo rápido por CYP2C19, respecto de aquellos con metabolismo lento ($p < 0.001$). Los participantes que presentaron síntomas de activación tuvieron valores más altos de $C_{m\acute{a}x}$ ($p = 0.040$) y de ABC_{0-24} ($p = 0.040$), respecto de los pacientes sin esta sintomatología.

Conclusión

Los resultados de este estudio indican que el escitalopram reduce los síntomas de ansiedad en adolescentes con TAG y que el fenotipo CYP2C19 influye sobre la trayectoria y la magnitud de la mejoría. Asimismo, las variaciones genéticas del metabolismo explican diferencias significativas en las variables farmacocinéticas del escitalopram. Por lo tanto, es posible que el fenotipo CYP2C19 deba ser tenido en cuenta para determinar la dosis óptima de este fármaco.

Resumen:

Título original: Peripartur Treatment with Low-dose Sertraline Accelerates Mammary Gland Involution and Has Minimal Effects on Maternal and Offspring Bone

Autores: Sheftel C, Sartori L, Hernandez L y colaboradores

Institución: University of Wisconsin-Madison, Madison, EE.UU., y otros centros participantes

Fuente: Physiological Reports 10(5):1-24, Mar 2022

Seguridad de la Sertralina durante el Periparto

La sertralina parece ser la mejor opción en antidepresivos durante el período periparto para la preservación de la densidad ósea materna, así como para la formación ósea de la descendencia.

Introducción

Durante la lactancia se genera una movilización de calcio materno para suministrar este mineral a la leche materna y favorecer la mineralización y el desarrollo del esqueleto de la descendencia. La homeostasis del calcio materno está regulada por la serotonina.

La reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que se observa en mujeres que amantan, persiste después de la interrupción de la lactancia y está vinculada con déficits óseos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan para tratar la depresión periparto, pero estos agentes disminuyen la DMO, independientemente del embarazo y de la lactancia, en la población general. Investigaciones recientes reportan que el uso de ISRS, en particular fluoxetina, durante el embarazo y la lactancia afecta la salud ósea tanto de las madres como de la descendencia.

No está claro si este efecto es propio de los ISRS o específicos de la fluoxetina, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la sertralina, el ISRS más prescrito, sobre la circulación de calcio y la DMO materna para determinar si los efectos sobre la masa ósea materna varían entre los ISRS.

Métodos

Se realizó un experimento en animales. Los ratones hembra recibieron 10 mg/kg/día de sertralina o vehículo, desde el inicio del embarazo hasta el final de la lactancia. Hembras nulíparas fueron emparejadas por edad y tratadas en los mismos días que las hembras primíparas, durante un total de 41 días, lo que resultó en grupos nulíparas de la misma edad.

Las madres fueron sacrificadas en el día 10 de la lactancia, el día 21 de lactancia o 3 meses después del destete para el análisis. Las crías fueron sacrificadas en el punto más alto de lactancia o al destete para su análisis. Se utilizaron ratones vírgenes nulíparas como control, que fueron sacrificados en el día 30 de tratamiento, el día 41 de tratamiento o 3 meses después de este. Se obtuvieron muestras de leche y sangre. Además, se analizó la glándula mamaria, el fémur, el duodeno y los riñones.

Las concentraciones séricas de serotonina, procolágeno I intacto N-terminal, colágeno tipo 1 reticulado C-telopéptido, calcio total, sertralina y adenosina monofosfato cíclica se determinaron mediante ensayos bioquímicos.

Resultados

El peso materno fue menor en las madres tratadas con sertralina, particularmente durante la lactancia, en comparación con las que recibieron el vehículo. El tratamiento con sertralina se asoció con disminución de la serotonina circulante durante el embarazo y la lactancia. No obstante, no afectó la concentración de serotonina en el tejido mamario e intestinal.

La sertralina afectó el metabolismo materno del calcio, redujo el calcio circulante y tendió a reducir el calcio de la leche materna, sin afectar el consumo de leche. El contenido de calcio de la glándula mamaria se mantuvo sin cambios con el tratamiento con sertralina, en comparación con el vehículo. Los hallazgos sugieren que la sertralina no afecta la circulación de calcio en el punto más alto de la lactancia.

No se encontraron diferencias en la producción de leche materna entre el grupo de tratamiento y el de control. El análisis histológico indicó que el tratamiento con sertralina no afectó la glándula mamaria en el punto más alto de la lactancia, pero puede provocar la involución más rápida de esta al momento del destete.

El tratamiento con sertralina durante el periparto no exacerba la pérdida ósea inducida por la lactancia. La sertralina no alteró el hueso trabecular o cortical materno, ni afectó los genes involucrados en la formación y la resorción ósea. Los marcadores sistémicos de recambio óseo indicaron una disminución en la formación ósea vinculada con el tratamiento con sertralina. En conjunto, los datos muestran que la sertralina no afecta de forma negativa la estructura ósea materna, a pesar de los cambios modestos en los marcadores de recambio óseo.

El contenido de calcio duodenal no se vio afectado por el tratamiento. La sertralina materna aumenta el tráfico de calcio en el duodeno al momento del destete e incrementa la retención de calcio en los riñones. Aunque la sertralina disminuyó el calcio circulante, esto no se debió a una disminución en la absorción duodenal.

La exposición intrauterina y durante la lactancia a la sertralina no perjudicó la formación ósea de la descendencia; tampoco afectó las concentraciones de serotonina y calcio, ni el aumento de peso de la descendencia.

En hembras nulíparas, la sertralina redujo los niveles séricos de serotonina y calcio, pero no afectó la retención de calcio en los riñones ni el contenido de calcio duodenal. Además, no comprometió la salud ósea ni provocó cambios en la microestructura ósea.

Discusión

A diferencia de la fluoxetina, el tratamiento con dosis baja de sertralina no provocó reducciones de la masa ósea en la madre, la descendencia o las hembras nulíparas.

En consecuencia, es una alternativa más segura durante el parto. El hueso trabecular materno se vio afectado por el tiempo, pero el efecto de la sertralina no fue claro. Todos los animales primíparas y nulíparas mostraron cambios esqueléticos asociados con la edad 3 meses después del tratamiento con sertralina; se observó una disminución leve en la formación ósea, aunque la estructura ósea no se vio afectada en gran medida. Este agente alteró el calcio circulante de manera opuesta a la fluoxetina, lo que sugiere que, si bien ambos son ISRS, tienen efectos diferenciales sobre la madre debido a los perfiles farmacológicos de estos agentes, además de las dosis variables.

No se informaron cambios en la concentración de serotonina de la glándula mamaria y en el duodeno con el tratamiento con sertralina, pero hubo una disminución significativa en los niveles circulantes de serotonina en

relación con el valor basal. La pérdida ósea observada con fluoxetina, pero no con sertralina, podría explicarse por la presencia o ausencia de la señalización sostenida de la proteína relacionada con la parathormona, inducida por la serotonina con diferentes ISRS.

El cuerpo de las madres tratadas con sertralina responde a la disminución del calcio circulante al aumentar la absorción de calcio en el duodeno y disminuir su excreción en los riñones. El hecho de que la sertralina parece acelerar la involución de la glándula mamaria destaca la necesidad de estudios adicionales para confirmar si esto altera la duración de la lactancia materna. Es importante resaltar que no se detectaron concentraciones de sertralina en la descendencia.

Conclusión

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que la sertralina es la mejor opción en antidepresivos durante el período parto para la preservación de la densidad ósea materna, así como para la formación ósea de la descendencia, pero podría afectar la duración de la lactancia.

Resumen

Título original: Psychosis as a Treatment Target in Dementia: A Roadmap for Designing Interventions

Autores: Agüera-Ortiz L, Babulal G, Lanctôt K y colaboradores

Institución: Hospital Universitario "12 de Octubre"; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; University of Toronto, Toronto, Canadá, y otros centros participantes

Fuente: Journal of Alzheimer's Disease 88(4):1203-1228, Jul 2022

Avances Recientes Concernientes al Tratamiento de la Psicosis Relacionada con la Demencia

Los síntomas neuropsiquiátricos, en particular la psicosis y sus fenómenos asociados, son frecuentes en pacientes con demencia y se vinculan con peor pronóstico de la enfermedad, muerte más temprana y mayor sufrimiento. Además, suelen ser graves y difíciles de tratar.

Introducción

Los síntomas neuropsiquiátricos, en particular la psicosis y sus fenómenos asociados, son frecuentes en pacientes con demencia y se vinculan con peor pronóstico de la enfermedad, muerte más temprana y mayor sufrimiento. Además, suelen ser graves y difíciles de tratar. El tratamiento farmacológico de la psicosis relacionada con la demencia (PRD) tiene limitaciones en términos de eficacia y seguridad. Asimismo, las opciones terapéuticas actuales son escasas.

Esto destaca la necesidad de nuevas opciones y enfoques terapéuticos. La definición y la caracterización de la PRD se han actualizado recientemente.

El objetivo de esta revisión fue resaltar los avances recientes pertinentes al tratamiento de la PRD. Además, se enfatiza el potencial de la psicosis como objetivo terapéutico de la demencia.

Definición de los síntomas

La fenomenología de los síntomas psicóticos, incluidos los delirios y las alucinaciones, en los trastornos neurodegenerativos varía entre trastornos como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la demencia con cuerpos de Lewy (DCL). La psicosis puede ser la primera manifestación clínica del trastorno cognitivo. En la EA, los delirios se dividen en dos subtipos, paranoicos y de identificación errónea, y las alucinaciones visuales son más frecuentes que las alucinaciones auditivas. En la DCL, las alucinaciones visuales tienen una prevalencia elevada y fenomenología heterogénea. La fenomenología de la psicosis puede sugerir cuál es la neuropatología subyacente. Los datos actuales indican que los subtipos de demencia influyen de forma notoria en la manifestación clínica de la PRD. Esto resalta la necesidad de tratamientos personalizados y considerar que algunos síntomas, como las alucinaciones y las identificaciones erróneas, han mostrado menor respuesta a la medicación antipsicótica que otros síntomas, como los delirios.

Prevalencia y relevancia clínica

Los síntomas psicóticos en la demencia tienen una relevancia clínica significativa dada la carga que representan para los pacientes, los cuidadores y el sistema de salud. La prevalencia de estos depende del síndrome de demencia en cuestión, el estadio de la enfermedad neuro-

degenerativa y los criterios diagnósticos. Además, varía entre los diferentes trastornos neurocognitivos. En la EA, la prevalencia de la PRD oscila entre el 10% y el 75%. La psicosis es menos frecuente en la demencia vascular que en la EA y suele ser más intensa en la DCL que en la EA. En la EA los delirios son más frecuentes que las alucinaciones, mientras que en la DCL las alucinaciones son más frecuentes. En la demencia frontotemporal la psicosis ocurre en menos del 10% de los pacientes. En general, la frecuencia de los síntomas psicóticos es menor en el deterioro cognitivo leve que en la demencia. La prevalencia elevada de psicosis en pacientes en todo el espectro de la demencia resalta su potencial como objetivo de tratamiento.

Neurobiología y biomarcadores

La psicosis en la demencia agrupa fenómenos con diferentes sustratos fisiológicos, anatómicos y biológicos subyacentes. Los estudios de la patología, la neuroimagen y la genética han proporcionado información sobre la neurobiología y las posibles estrategias de tratamiento de la PRD. Además, investigaciones recientes sugieren que los análisis de los biomarcadores neurodegenerativos del líquido cefalorraquídeo, como el amiloide y la tau, pueden diferenciar la psicosis asociada con afecciones neurodegenerativas de la relacionada con trastornos psiquiátricos. Los biomarcadores de neuroimagen han proporcionado información sobre regiones y redes cerebrales que pueden verse afectadas en la PRD. Los estudios genéticos también han brindado información relevante en este contexto. En general, la identificación de biomarcadores es fundamental para avanzar con la psicosis como objetivo terapéutico. Además, estos pueden proporcionar información sobre los mecanismos de la enfermedad y los patrones de respuesta terapéutica.

Instrumentos de evaluación

Los instrumentos útiles para detectar y medir la PRD son la subescala de psicosis del instrumento *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease*, las versiones del *Neuropsychiatric Inventory*, la *Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease*, la *Mild Behavioral Impairment Checklist*, la *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Behavior Rating Scale for Dementia* y la *Neurobehavioral Rating Scale*.

Intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas son el tratamiento de primera elección de la PRD. Estas buscan prevenir o reducir la gravedad de los síntomas psicóticos, evitar los efectos secundarios de los medicamentos psicoactivos, promover una mejor calidad de vida y retrasar la colocación en un entorno de atención a largo plazo. Las intervenciones no farmacológicas abarcan enfoques conductuales, psicosociales, sensoriales y ambientales. A pesar de la escasez de pruebas sobre el efecto de estas intervenciones en la PRD, los resultados sugieren que son eficaces si se implementan de manera centrada en la persona.

Se justifican estudios adicionales para comprender mejor la capacidad de las intervenciones no farmacológicas para tratar los síntomas psicóticos.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos antipsicóticos se recomiendan solo en los casos en que existe un riesgo sustancial de daño a sí mismo o a otros, y después de que todas las medidas no farmacológicas hayan fracasado. Existe controversia acerca de la necesidad de medicamentos para tratar todos los síntomas psicóticos en la demencia, pero es frecuente el uso de medicamentos psicoactivos. Los síntomas psicóticos en la demencia son difíciles para el tratamiento farmacológico, en particular en la DCL. Los

antipsicóticos atípicos son los medicamentos más usados para la PRD. No obstante, el uso de estos agentes se asocia con mayor riesgo de efectos secundarios. La clozapina también se suele usar, pero los efectos adversos de este medicamento son problemáticos, en particular para los pacientes de edad avanzada.

Otros tipos de medicamentos recetados para pacientes con trastornos graves del comportamiento relacionados con la demencia son los antidepresivos, los anticonvulsivos y los inhibidores de la colinesterasa. Se recomienda considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento farmacológico dentro de un marco de tiempo específico después de la remisión de los síntomas. La escasez de estudios específicos y diseñados de forma correcta destaca la importancia de ensayos adicionales centrados en la PRD.

Conclusiones

Los síntomas de la PRD suelen ser graves, perjudiciales y persistentes. Además, cuentan con opciones terapéuticas limitadas. Investigaciones recientes han ayudado a comprender y caracterizar la PRD, esto permite dirigir los esfuerzos hacia la mejora de la atención y el tratamiento. La clave para avanzar en la investigación de la PRD podrá ser el uso de criterios de diagnóstico y el uso de biomarcadores relevantes en ensayos cuidadosamente diseñados.

Consumo Problemático de Sustancias en la Argentina, ¿Cómo Estamos?

El consumo problemático de sustancias tiene consecuencias adversas no solo para la salud y el bienestar de los consumidores, sino también un impacto negativo en sus familias y en la sociedad en general. A nivel global, los trastornos por uso de sustancias (excluyendo el alcohol y el tabaco) representan el 0.8% de todos los años de vida ajustados por discapacidad y los más prevalentes en el consumo recreativo de drogas a nivel mundial son por el uso de:

- **Opioides**
- **Anfetaminas**
- **Cocaína**
- **Cannabis**

En la Argentina, casi un millón y medio de personas presentan dependencia al alcohol o a alguna droga ilícita. El consumo de drogas ha aumentado de manera sostenida desde los años noventa, afectando a todos los sectores socioeconómicos.

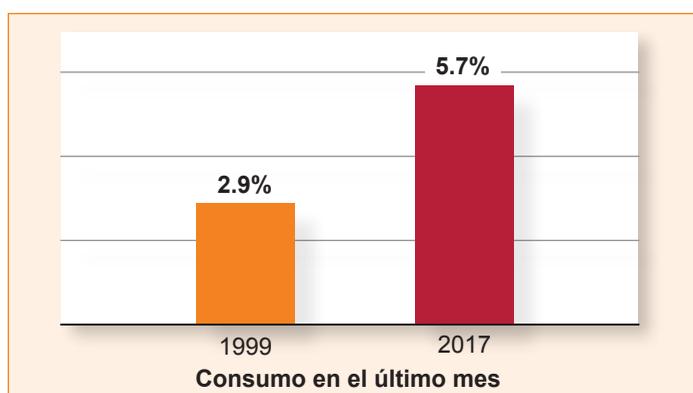


Figura 1. Comparación de consumo de drogas ilícitas entre 1999 y 2017. Entre 2010 y 2017 se pasó de 465 000 personas que habían consumido drogas ilícitas en el último mes a casi 1 100 000.

Fuente: SEDRONAR, 2017.

Se estima que alrededor de 1 300 000 personas padecían trastornos por consumo de sustancias en 2019, con aproximadamente 1 000 000 de adictos al alcohol y 320 000 a drogas ilícitas.

Tabla 1. Drogas más consumidas en la Argentina.

Marihuana	7.8%
Cocaína*	1.5%
Tranquilizantes sin prescripción médica	0.7%
Alucinógenos	0.6%
Éxtasis	0.3%

La prevalencia anual de consumo en la Argentina es significativamente mayor para los hombres.
*La prevalencia de consumo en la Argentina casi duplica al promedio de los países de Sudamérica, y es cuatro veces más alta que el promedio global.
Fuente: SEDRONAR, 2017.

Si bien los efectos de la pandemia de COVID-19 en el consumo de drogas aún no se conocen por completo, las restricciones de movimiento disminuyeron la oferta, lo que llevó a un aumento de precios y una reducción de la pureza. Además, la recesión económica y el incremento del desempleo afectaron más a las personas en situación de pobreza y exclusión social, lo que hizo que aumentara su vulnerabilidad al consumo de drogas.

Los grupos más vulnerables tienden a acceder a drogas más baratas y de peor calidad, lo cual incrementa el riesgo de dependencia y de problemas de salud. La Encuesta Nacional sobre Consumos y Prácticas de Cuidado 2022 consultó sobre la percepción del nivel de consumo de drogas en los barrios; se encontró que el nivel de “gravedad” va en disminución a medida que aumenta el nivel educativo.

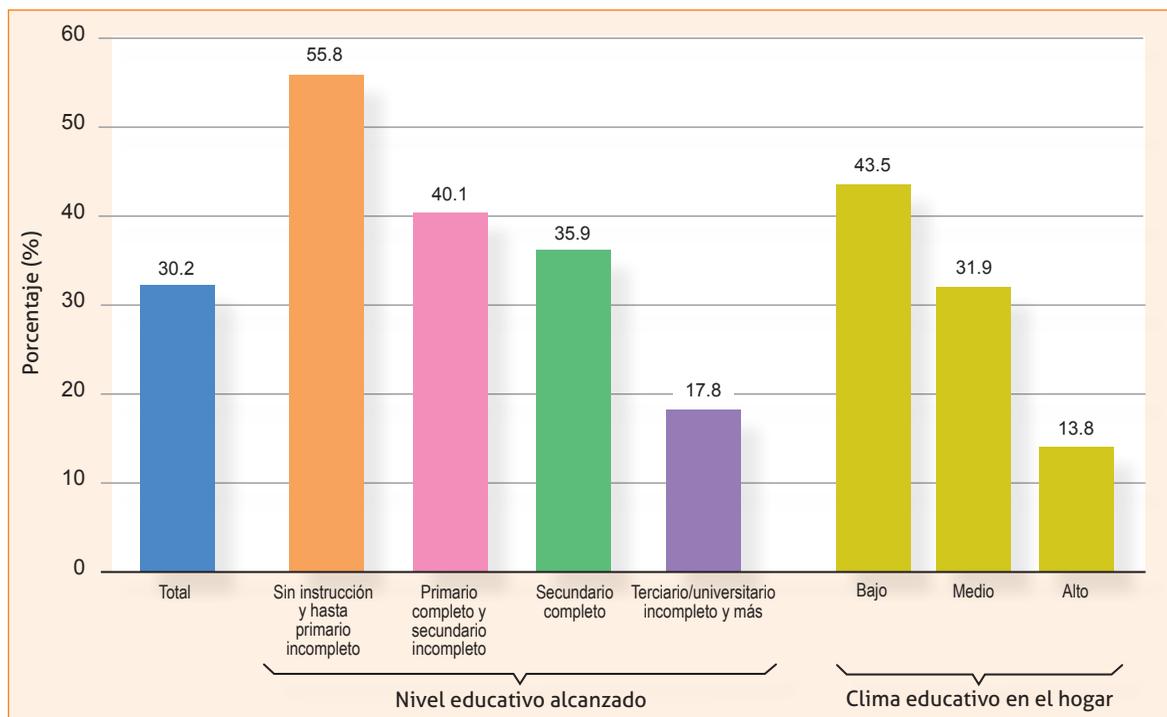


Figura 2. Porcentaje de personas que calificaron como “grave” el consumo de drogas en su barrio, por nivel educativo alcanzado y clima educativo del hogar.

Fuente: SEDRONAR, 2023.

A pesar de que los tratamientos para el consumo problemático de sustancias son, en general, efectivos para reducir la frecuencia de consumo y mejorar el funcionamiento personal y social, solo una pequeña fracción de los individuos que lo necesitan recibe tratamiento. A nivel mundial, se estima que solo una de cada ocho personas con dependencia a sustancias tuvo acceso a tratamiento en 2018, lo que indica una baja cobertura, situación que fue similar a lo que sucedió en la Argentina.

Es fundamental abordar esta problemática, no solo desde una perspectiva especializada, sino también de manera multidisciplinaria y con la participación de toda la sociedad.

Bibliografía

Castaldelli-Maia JM, Wang YP, Brunoni AR, Faro A, Guimaraes RA, Lucchetti G, et al. Burden of disease due to amphetamines, cannabis, cocaine, and opioid use disorders in South America, 1990-2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 10(2):85-97, Feb 2023.
Mitchell A, Debortoli I. Consumo problemático de sustancias psicoactivas en Argentina en perspectiva global: tendencias y formas de tratamiento

[en línea]. *Revista de Ciencias Sociales y Humanas* 21(21), 2023. Disponible en: <https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/16159>
SEDRONAR. Análisis de los contextos individuales y sociofamiliares en jóvenes escolarizados y su relación con el consumo de alcohol y marihuana. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR), Argentina; 2017.
SEDRONAR. Estudio Nacional sobre las modificaciones en el consumo de sustancias y las res-

puestas asistenciales implementadas a partir del Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio por COVID-19. Eje 2 - Modificaciones de las prácticas de consumo de sustancias en población general. Jefatura de Gabinete de Ministros, Argentina; 2021.
SEDRONAR. Encuesta Nacional sobre Consumos y Prácticas de Cuidado 2022 (ENCoPrac); Ago 2023. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/encoprac_2022.pdf.



Investigación+Documentación S.A.
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos del fascículo han sido seleccionados por el Laboratorio Roemmers. El Departamento Editorial de I+D realizó la supervisión científica, la aplicación y adecuación de imágenes y el diseño de esta versión impresa. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Roemmers de toda responsabilidad al respecto. Impreso en la República Argentina, octubre de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N.º 11723.