

# QUID NOVI?

COLECCIÓN

Año 1, Vol. 1, Nº 1

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN  
AMERICANA DE PSIQUIATRÍA

San Francisco, 2019



Es una publicación de



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

 Gador

# DIOCAM

## CLONAZEPAM



Para más información  
sobre DIOCAM®  
visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)



### Presentaciones:

**DIOCAM® SL 0,25 mg:**  
envase de 30 comprimidos  
sublinguales

**DIOCAM® 0,5 - 1 - 2 mg:**  
envase de 30 y 60 comprimidos

# Congreso de la Asociación Americana de Psiquiatría San Francisco, 2019



**Dr. Sergio Czerwonko**  
*Médico Psiquiatra.*  
 Coordinador de la Unidad de Dolor Crónico del Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA); Director del posgrado en Psicogeriatría y Gerontopsiquiatría de la Asociación Neuropsiquiátrica Argentina (ANA); Ex presidente y Coordinador del Grupo de Psiquiatría de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED). Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

## Novedades del congreso

El Congreso Americano de Psiquiatría (*APA Annual Meeting*) tuvo su sede en San Francisco, California, una ciudad con gran interés turístico por su historia multicultural, fusión asiático-americana, el *Golden Gate*, Alcatraz y sus escapes imposibles, los tranvías y la sensación de estar en vivo y en directo en alguna vieja serie de los años ochenta o alguna película de la actualidad. Este año, la APA festejó sus primeros 175 años. El contraste entre la celebración y la dureza de "las calles de San Francisco", colmadas con una cantidad de personas indigentes y adictas (por fuera del sistema) se reflejó en el contenido de las presentaciones que hicieron un hincapié importante en la recuperación de adicciones a los opioides (morfina, heroína, entre otros) y todo tipo de sustancias para combatir el dolor.

## Medicamentos psicotrópicos y fisiología del sueño

*A review of psychiatric medications and their effects on sleep physiology*

Dr. Nikhil Rao

- La mayoría de los antidepresivos, aunque mejoran el estado de ánimo, pueden empeorar la calidad del sueño, por lo que a la hora de elegir un fármaco se debe tener en cuenta el efecto que produce sobre la arquitectura del sueño.
- Algunos antidepresivos son eficientes en pacientes con trastornos específicos del sueño como insomnio, síndrome de piernas inquietas (SPI) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

**Tabla 1.** Antidepresivos e insomnio.

Quetiapina	Mirtazapina y trazodona	Bupropión	Antidepresivos tricíclicos	Receptores no benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona, zaleplón)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsicótico atípico con efectos sedantes.</li> <li>• Es un fármaco potenciador de otros antidepresivos (dosis de 150 mg a 300 mg).</li> <li>• Conlleva demasiados riesgos para recomendarla en pacientes con insomnio primario.</li> <li>• Mejora la fase profunda y reparadora del sueño porque no altera de manera sustancial la fase REM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Además de ejercer un efecto sedante, mejoran la arquitectura del sueño.</li> <li>• Se recomiendan en pacientes con depresión e insomnio.</li> <li>• Los efectos sedantes de la mirtazapina aparecen en el rango de dosis más bajas (15 mg e inferior) y subterapéuticas para tratar la depresión.</li> <li>• La trazodona tiene efectos sedantes que desaparecen con el tiempo.</li> <li>• Los efectos secundarios de estos fármacos son la fatiga diurna, las tasas reducidas de recuperación de la depresión y la boca seca que, en sí misma, puede interferir con el sueño.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se activa durante el día pero no causa más insomnio que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).</li> <li>• Tiene efectos neutrales o positivos en la arquitectura del sueño.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría tienen problemas similares a los de los ISRS.</li> <li>• Dos excepciones son la amitriptilina y la doxepina, que aunque no mejoran la arquitectura del sueño sí pueden ayudar con su iniciación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden aumentar el sueño de la fase N3 (sueño de onda lenta).</li> <li>• Mucho menor riesgo que las benzodiazepinas para la disfunción neuropsiquiátrica.</li> <li>• Menos tolerancia y abuso.</li> <li>• Mayor riesgo de trastornos del comportamiento del sueño.</li> </ul>



El Dr. Rao advirtió sobre la difenhidramina utilizada como somnífero de venta libre y, en adultos mayores, como inductor del sueño. Este fármaco empeora la cognición a corto plazo y si se administra de forma crónica puede aumentar el riesgo de demencia debido a su mecanismo anticolinérgico; además, los efectos sedantes tienden a desaparecer después de tres semanas. Por su parte, la hidroxicina tiene efectos y riesgos similares.

El Dr. Rao recomienda la clonidina para tratar el insomnio en los pacientes apnéicos. Además de sus efectos sedantes, disminuye el índice de apnea-hipoxia, reduce las pesadillas en los casos de TEPT y mejora la fragmentación del sueño que, a menudo, se observa en la depresión.

## Antidepresivos en el síndrome de piernas inquietas

- El SPI es común en dos afecciones que, a menudo, se presentan con la depresión: el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno por estrés postraumático (TEPT).
- Con el uso de antidepresivos se puede presentar SPI y bruxismo.
- El bupropión parece no provocar SPI.
- El riesgo de SPI es mayor con mirtazapina que con otros antidepresivos. Este fármaco también tiene mucha más incidencia en el sobrepeso y, por ende, en el riesgo de SAOS.

## Pramipexol

- Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con SPI y depresión. En ensayos controlados pequeños y positivos en pacientes con depresión bipolar y unipolar, este agonista dopaminérgico funcionó como monoterapia y como potenciador. La dosis para la depresión (1 a 2 mg) es más alta que la dosis típica para el tratamiento del SPI (0.125 a 1 mg todas las noches antes de acostarse).

## ISRS y síndrome de apnea obstructiva del sueño

- Los ISRS suprimen la fase REM del sueño en la que aparecen la mayoría de las apneas.

### Bibliografía

- Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 68:1230-1236, 2007.
- Alao y col. The use of clonidine in the treatment of nightmares among patients with co-morbid PTSD and traumatic brain injury. *Int J Psychiatry Med* 44:165-169, 2012.
- Bayard y col. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Am Board Fam Med* 24:422-428, 2011.
- Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 145:435-439, 1992.
- Kraiczl y col. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 22:61-67, 1999.
- Rottach y col. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 43:70-75, 2008.
- Sultan y col. Adjunctive trazodone and depression outcome in adolescents treated with serotonin re-uptake inhibitors. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:233-240, 2017.
- Wine y col. Effects of quetiapine on sleep in nonpsychiatric and psychiatric conditions. *Ann Pharmacother* 43:707-713, 2009.

## Eficiencia de la clozapina en la esquizofrenia

*Innovative strategies to address the underutilization of clozapine*

Dr. Dan Cohen

La clozapina está asociada con miocardiopatía, con un riesgo absoluto estimado del 0.01% al 0.19%; las estimaciones de tasas de mortalidad para miocardiopatía son del 46%. La miocarditis es un evento letal poco frecuente, con síntomas que generalmente tienen lugar en las primeras semanas de tratamiento y dentro de los seis meses de terapia con clozapina. La tasa de mortalidad es de hasta el 10% y la incidencia es del 0.2% al 3%. La presentación de la miocarditis es sutil y no está bien definida clínicamente.

- A partir de la experiencia de 2016 en Nueva York, se llegó a la siguiente conclusión: "La clozapina sigue siendo el único medicamento aprobado para la esquizofrenia resistente al tratamiento. Pero la subutilización es la norma (...) Ningún otro antipsicótico o combinación de medicamentos antipsicóticos es tan eficaz como la clozapina para la esquizofrenia resistente al tratamiento".
- En 2010, la Oficina de Salud Mental del estado de Nueva York comenzó una iniciativa multifacética para promover el uso de la clozapina basado en la evidencia. De 2009 a 2013, en ausencia de una campaña de *marketing* farmacéutico bien financiada, la proporción de nuevos ensayos con clozapina entre todos los nuevos estudios con antipsicóticos ambulatorios aumentó 40% entre los receptores adultos de Medicaid de Nueva York con diagnóstico de esquizofrenia. Las mayores ganancias ocurrieron en clínicas operadas por el estado. La experiencia de Nueva York demuestra la viabilidad de hacer que la clozapina sea más accesible para los pacientes que se benefician más.
- En 2016, la Asociación Nacional de Directores de Programas de Salud Mental del Estado de los EE.UU. (NASMHPD, por su sigla en inglés) reunió a un equipo nacional de clínicos e investigadores expertos para identificar y abordar las barreras al uso de clozapina (Figura 1).

Indicaciones aprobadas por la FDA para la clozapina:

- Es un fármaco antipsicótico que se usa para tratar la esquizofrenia en pacientes cuyos síntomas no se controlan con antipsicóticos estándar.
- Se usa en pacientes con comportamiento suicida recurrente asociado con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

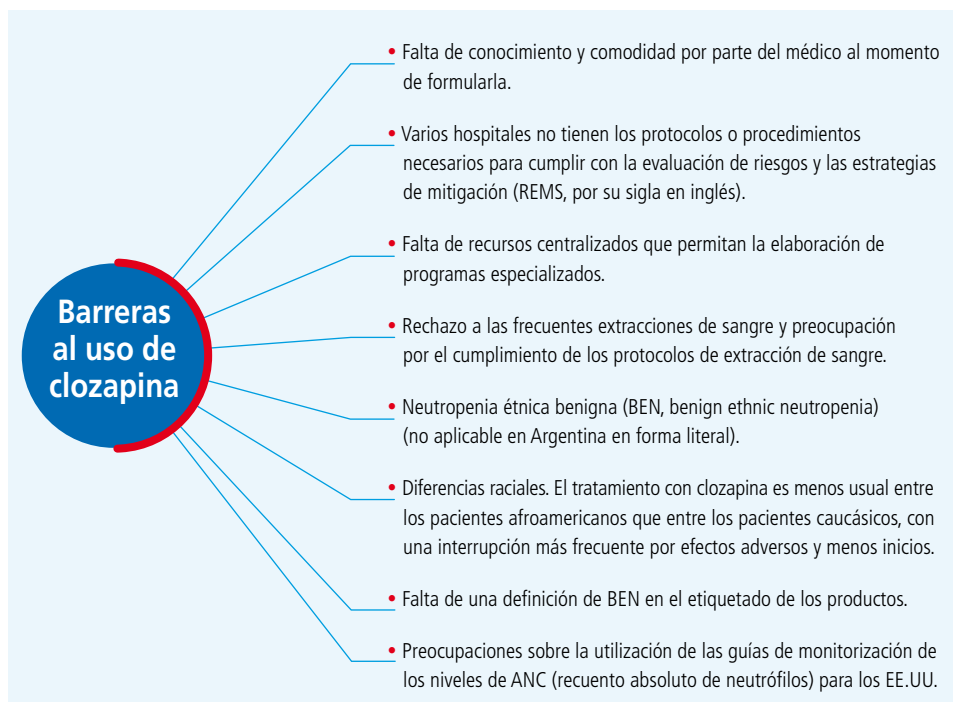


Figura 1. Barreras al uso de clozapina.

Tabla 2. Ventajas de la clozapina.

<b>Esquizofrenia refractaria al tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La clozapina es más efectiva en la esquizofrenia resistente al tratamiento que otros antipsicóticos.</li> <li>• Reducción de la agitación en la psicosis.</li> <li>• La terapia con clozapina (dosis terapéutica adecuada) muestra superioridad en el tratamiento de la agresión en pacientes hospitalizados resistentes al tratamiento, con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.</li> </ul>
<b>Reducción de la mortalidad por todas las causas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La clozapina mostró una reducción de la mortalidad por todas las causas y las autolesiones en la esquizofrenia resistente al tratamiento.</li> </ul>
<b>Reducción del riesgo de suicidio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La terapia con clozapina previene los intentos de suicidio en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.</li> </ul>
<b>Discinesia tardía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ayudar a tratar la discinesia tardía (DT), especialmente la de tipo distónico. Es de destacar que la FDA ha aprobado un fármaco para la DT: valbenazina.</li> </ul>

## Bibliografía

• Carruthers y col. An Initiative to Improve Clozapine Prescribing in New York State. *Psychiatr Serv* 67(4):369-371, 2016. • Citrome L y col. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 10(3):163-177, 2016. • Hägg S y col. Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 21(4):382-388, Ago 2001. • Hass y col., 2007. • Kelly D y col. Blood Draw Barriers for Treatment with Clozapine and Development of a Point-of-Care Monitoring Device. *Clin Schizophr Relat Psychosis* 12(1):23-30, 2018. • Kelly D y col. Clinical Commentary. Why Not Clozapine? *Psychosis* 1(1):92-95, Apr 2007. • Kennedy JL y col. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 29(2):63-76, Mar 2014. • Leucht S y col. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-962, Set 2013. • Lieberman J y col. Biologic indices of heterogeneity in schizophrenia: Relationship to psychopathology and treatment outcome. *Schizophrenia Research* 4:289-290, 1991. • Meltzer HY y col. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 60(1):82-91, Ene 2003. • NASMHPD. Clozapine Underutilization: Addressing the Barriers. Sep 2016. • Tiihonen J y col. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374(9690):620-627, Ago 2009. • Volavka J y col. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Clin Psychopharmacol* 24(2):225-228, Abr 2004. • Wimberley T y col. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 174(10):990-998, Oct 2017.



## Sistema opioide endógeno en el trastorno depresivo mayor

*Major depressive disorder: looking beyond monoamines*

Dr. Andrew J. Cutler

*Exploring the role of norepinephrine in modulating dopamine and serotonin activity in arousal, affect and cognition in MDD, schizophrenia and bipolar disorder*

Dr. Stephen M. Stahl

*Opioids, depression and suicide: a deadly trio*

dr. Jon-Kar Zubieta

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno heterogéneo que puede implicar disfunción en varias redes neuronales que dependen de la señalización no monoaminérgica.

- Actualmente, todos los medicamentos antidepresivos orales aprobados por la FDA para el TDM se dirigen principalmente al sistema de neurotransmisores de monoaminas, incluidos los receptores de serotonina, noradrenalina y dopamina.
- Los principales objetivos de los antidepresivos orales aprobados por la FDA son los receptores monoaminérgicos.

**Tabla 2.** Efectos de los antidepresivos sobre las monoaminas.

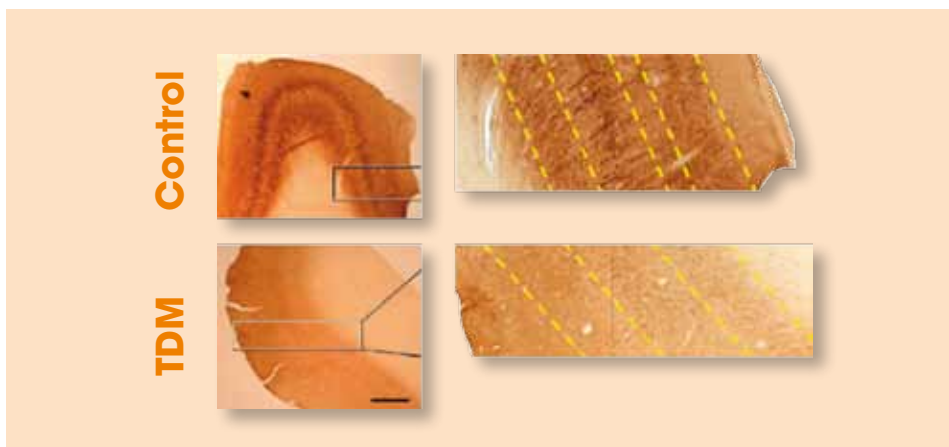
	Serotonina	Norepinefrina	Dopamina
Antidepresivos tricíclicos	✓	✓	
Inhibidores de la monoamino oxidasa	✓	✓	✓
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	✓		
Inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina		✓	✓
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina	✓	✓	
Antipsicóticos atípicos	✓	✓	✓
Multimodales	✓		

Los sistemas no monoaminérgicos pueden ser particularmente importantes para comprender por qué los pacientes pueden no responder o responder de forma parcial a las terapias antidepresivas.

### La hipótesis de la neuroplasticidad

La neuroplasticidad es la capacidad del cerebro para adaptarse, cambiar y aprender a través de mecanismos, incluidos el desarrollo y la maduración de nuevas neuronas (neurogénesis) o sinapsis (sinaptogénesis).

- Los pacientes con TDM tienen una disfunción en este importante proceso biológico.
- El aumento de la neurogénesis y la sinaptogénesis es un mecanismo común entre los antidepresivos.



**Figura 2.** Los cortes de cerebro corticales *post mortem* teñidos con proteína asociada con los microtúbulos 2 (anticuerpo usado para marcar las dendritas) muestran abundantes ramas dendríticas en un individuo sano en la corteza prefrontal, mientras que el número de ramas dendríticas se redujo en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) de pacientes con TDM.

Fuente: Kang y col. Decreased Expression of Synapse-Related Genes and Loss of Synapses in Major Depressive Disorder. *Nat Med* 18(9):1413–1417, Sep 2012.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes no logran la remisión después del primer tratamiento con antidepresivos, por lo que mejorar las tasas de remisión sigue siendo un área de necesidad.

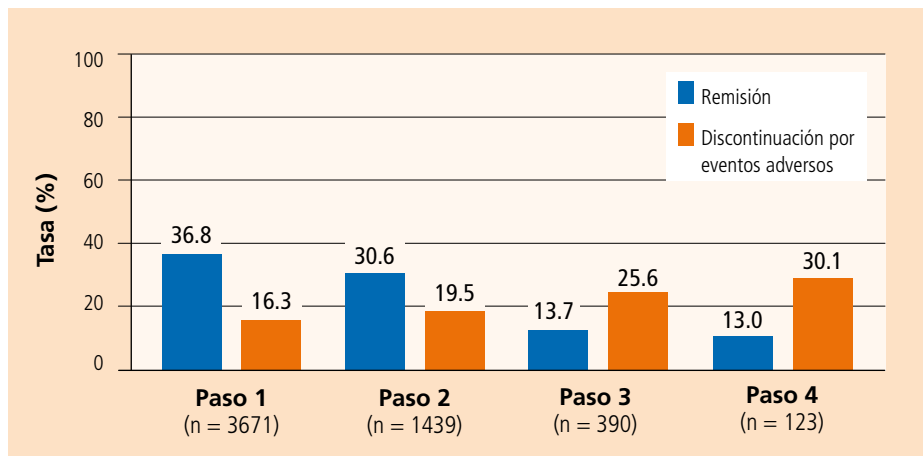
### Desafíos del abordaje de pacientes con TDM

Hay más de 227 formas diferentes de cumplir los criterios para TDM en el DSM-5; esto significa que es posible que dos pacientes no tengan síntomas en común. La base neurológica de la depresión o la justificación de tal heterogeneidad sintomática en estos pacientes aún no se ha entendido completamente.

De acuerdo con el estudio STAR\*D, alrededor de dos de cada tres pacientes no alcanzaron la remisión después del primer tratamiento antidepresivo. De los pacientes que lograron la remisión, más del 90% tenía al menos un síntoma residual.

Los síntomas residuales comunes observados son el estado de ánimo deprimido o la disminución del interés (anhedonia), los problemas cognitivos, el insomnio y la fatiga. Los pacientes con síntomas residuales tienen mayor riesgo de recaída y otras consecuencias graves:

- Mayor probabilidad de experimentar episodios recurrentes de TDM.
- Discapacidad psicosocial significativa.
- Tasa de recaída más rápida.
- Mayor cronicidad de la enfermedad.
- Discapacidad laboral.



**Figura 3.** En el ensayo STAR\*D, un gran estudio de 3671 pacientes con TDM, cada línea adicional de terapia antidepresiva se asoció con menores tasas de remisión y mayores tasas de interrupción.

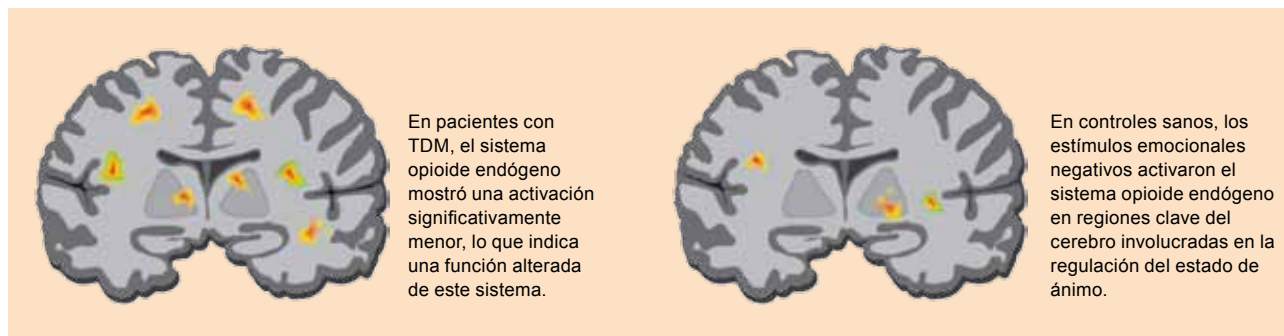
Fuente: adaptada de Rush AJ y col. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. Am J Psychiatry 163(11):1905-1917, Nov 2006.

### El sistema opioide

El sistema opioide endógeno es un sistema natural de neurotransmisores. Los cambios en los niveles de endorfinas se han asociado con estímulos y experiencias naturales, como el ejercicio, la meditación y la risa. El sistema opioide disfuncional puede estar vinculado con el TDM.

En un estudio con seres humanos, mediante tomografías por emisión de positrones (PET) se comparó la actividad del sistema opioide en controles sanos frente a pacientes con TDM en respuesta al rechazo social. En los controles sanos, los estímulos emocionales negativos activaron el sistema opioide endógeno en regiones clave del cerebro involucradas en la regulación del estado de ánimo. En pacientes con TDM, el sistema opioide endógeno mostró una activación significativamente menor, lo que indica una función alterada de este sistema.

Los estudios han sugerido que la señalización disfuncional en el sistema opioide endógeno puede tener lugar en pacientes con TDM.



**Figura 4.** Sistema opioide endógeno.

Fuente: Hsu DT y col. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. Mol Psychiatry 20(2):193-200, Feb 2015.



En general, estos estudios sugieren que el sistema opioide debe funcionar correctamente para mantener la regulación normal del estado de ánimo.

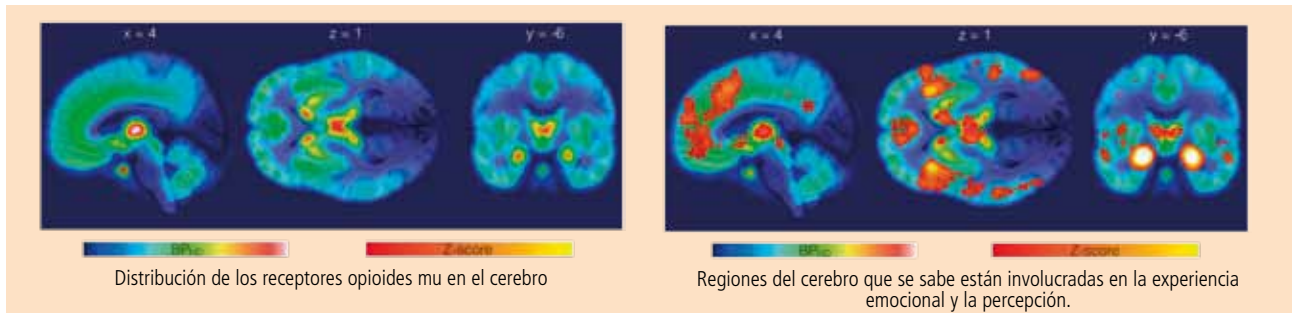


Figura 5. Receptores del sistema opioide.

El sistema opioide endógeno incluye tres neurotransmisores peptídicos diferentes: beta endorfina, encefalina y dinorfina. Se cree que el sistema opioide endógeno y sus tres receptores opioides (mu, delta y kappa) desempeñan un papel integral en la expresión del estado de ánimo, la emoción, la recompensa y la motivación. El agonismo o el antagonismo de los diferentes receptores de opioides puede llevar a resultados conductuales y fisiológicos variables.

**Receptores opioides mu:** Son conocidos por su papel en la recompensa y la analgesia. El agonismo (activación) de estos receptores se asocia con mejor estado de ánimo, o lo que se considera actividad antidepresiva. La sobreestimulación puede estar asociada con un trastorno por uso de sustancias.

Tabla 3. Efectos de los agonistas de los receptores opioides mu y delta (MOR y DOR, respectivamente) y de los antagonistas del receptor opioide kappa (KOR), en modelos de depresión en roedores.

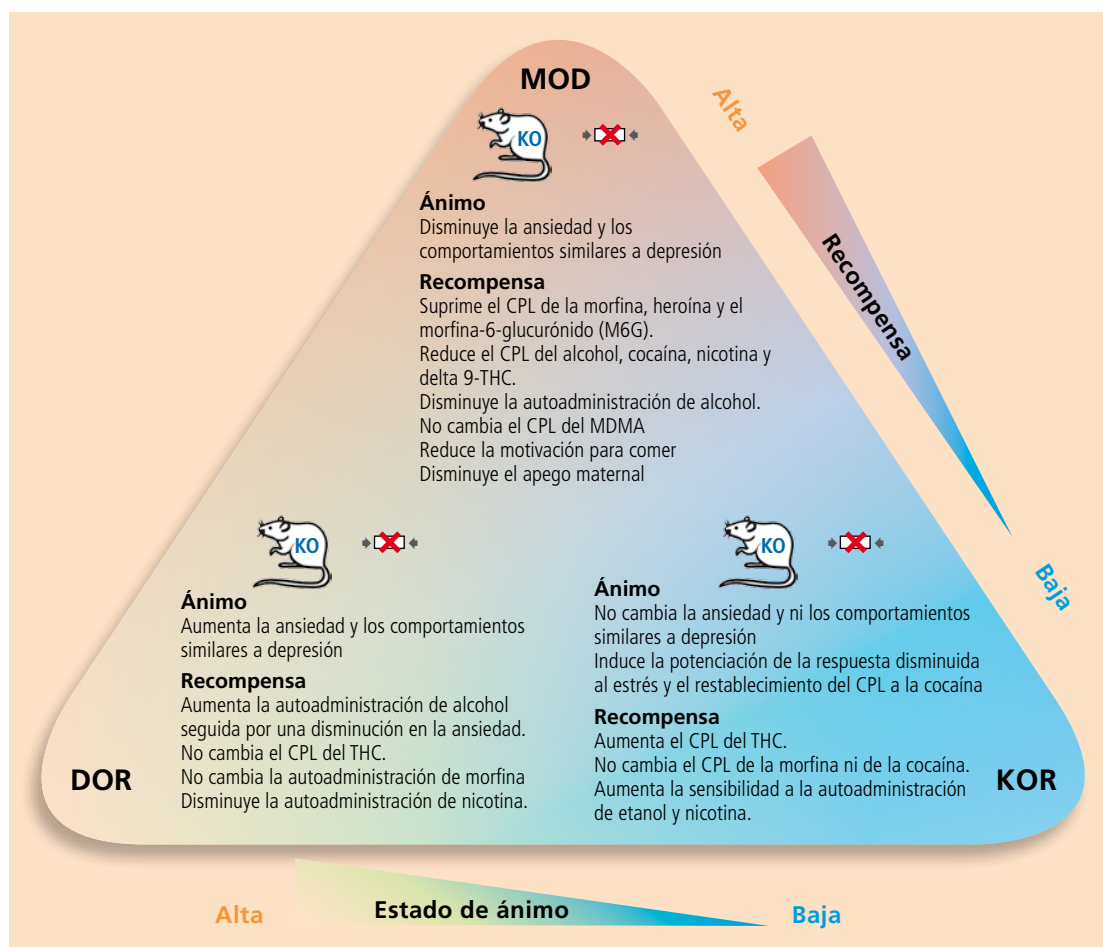
Objetivo	Compuesto	Actividad	Especies	Examen de comportamiento	Efecto
Receptores opioides	Encefalinas y endorfinas RB38A & RB38B Naloxona	Agonista endógeno Inhibidor de encefalinasa Antagonista general	Rata Rata Rata	Test de nado forzado Test de indefensión aprendida Test de indefensión aprendida	Antidepresivo Antidepresivo Depresivo
DOR	BUBU RB101 RB101 Opiorfina  SNC-80 SNC-86; SNC-162; BW363U86; DPDPE; deltorfina II; JOM-13; H-Dmt-Tic-NHCH2-Bid SNC-80 UFP-51 RB101  Opiorfina  SNC-80 KNT-127 NIH-1108	Agonista Inhibidor de encefalinasa Inhibidor de encefalinasa Inhibidor endógeno de encefalinasa Agonistas  Agonista Agonista Inhibidor de encefalinasa  Inhibidor endógeno de encefalinasa  Agonista Agonista Agonista	Rata Rata Rata Rata  Rata Rata y ratón Ratón  Ratón  Ratón Ratón Ratón	Test de nado forzado Test de nado forzado Test de indefensión aprendida Test de indefensión aprendida  Test de indefensión aprendida  Olfatorio, bulbectomía Test de nado forzado Test de nado forzado, test condicionado de movilidad suprimida  Test de nado forzado  Test de nado forzado Test de nado forzado Test de nado forzado	Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo  Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo  Antidepresivo  Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo
MOR	Morfina Levorfanol, metadona, tramadol Opiorfina  Codeína, tramadol Morfina, codeína, levorfanol, metadona, tramadol	Agonista Agonista  Inhibidor endógeno de encefalinasa Agonista Agonista	Rata Rata  Ratón  Ratón Ratón	Test de indefensión aprendida Test de suspensión de cola  Test de nado forzado   	Antidepresivo   Antidepresivo  Antidepresivo Antidepresivo
KOR	Nor-BNI Nor-BNI: JD1c U69593	Antagonista Antagonista Agonista	Rata Rata Rata	Test de nado forzado Test de indefensión aprendida Test de indefensión aprendida	Antidepresivo Antidepresivo Depresivo



A pesar del entendimiento de lo complejo de la interfase dolor-ansiedad-depresión, aún no existe una única molécula capaz de integrar y mejorar este complejo sistema.

**Receptores opioides delta:** De manera similar a los receptores mu, el agonismo está relacionado con mejor estado de ánimo y una actividad similar a la de los antidepresivos.

**Receptores opioides kappa:** En contraste con mu y delta, el agonismo de los receptores kappa se asocia con disforia o actividad prodepresora. Sin embargo, el antagonismo (inhibición) de estos receptores se asocia con un retorno al estado de ánimo normal o una actividad similar a la de los antidepresivos. Áreas del cerebro involucradas en la regulación del estado de ánimo:



**Figura 6.** Fenotipos de ratones *knockout* (KO) con receptores de opioides en modelos de adicción y trastornos del estado de ánimo. Se resumen las modificaciones de comportamiento para cada receptor constitutivo de los ratones KO. Las principales conclusiones son: los receptores opioides mu (MOR) son mediadores clave de las recompensas naturales y artificiales, y pueden mostrar actividad prodepresiva, aunque esto no está respaldado por la farmacología. Los receptores opioides kappa (KOR) median la disforia, especialmente en condiciones de estrés donde la actividad dinorfina/KOR es mayor. Los receptores opioides delta (DOR) disminuyen los niveles de ansiedad y reducen las conductas depresivas; sin embargo, su papel en la recompensa sigue siendo objeto de debate. CPL, condicionamiento de preferencia de lugar; THC, tetrahidrocannabinol; MDMA, 3,4-metilendioxi-N-metilafetamina. Fuente: Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci 36(3):195-206, Mar 2013.

- Corteza prefrontal: contiene niveles variables de los tres receptores opioides, con altas concentraciones delta. Asociada con la apatía, la sensibilidad al castigo, la ansiedad y la rumia.
- Hipotálamo: Alta concentración de kappa. Asociado con la regulación del estado de ánimo.
- Tronco encefálico: altas concentraciones de receptores mu. Junto con el núcleo *accumbens*, asociado con la expresión de recompensa y motivación.
- Núcleo *accumbens*: Altas concentraciones de todos los receptores. Junto con el tronco cerebral está asociado con la expresión de recompensa y motivación.

Lograr un efecto antidepresivo por medio de la modulación del sistema endógeno puede



involucrar el equilibrio y la modulación de múltiples receptores.

### Disfunción de la señalización del glutamato

El glutamato es un neurotransmisor excitador involucrado en muchas funciones, incluida la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Numerosos estudios han demostrado cambios regionales en los receptores de glutamato, así como niveles elevados de glutamato en los cerebros de pacientes con TDM. La actividad glutamatérgica normal está involucrada en el mantenimiento de la neuroplasticidad normal. En condiciones de estrés o depresión, la señalización del glutamato se ve afectada, lo que lleva a una reducción de la neuroplasticidad.

### La hipótesis colinérgica

El aumento de la actividad colinérgica y la disminución de la actividad noradrenérgica estarían implicados en la aparición de los síntomas depresivos. Se han observado niveles reducidos de receptores de acetilcolina en pacientes con depresión activa.

Los agentes anticolinérgicos se han vinculado con efectos antidepresivos y se piensa que estos efectos están mediados por un aumento posterior de la neuroplasticidad.

### Inflamación y depresión

La inflamación está involucrada en la etiología de la depresión. El estrés puede desencadenar una secuencia de eventos sistémicos:

- La activación del sistema nervioso simpático (respuesta de lucha o huida) puede inducir inflamación sistémica.
- Se cree que la inflamación resultante causa efectos neurotóxicos en las regiones del cerebro responsables de la regulación de la emoción; esto puede presentarse como síntomas de depresión.

#### Bibliografía

• American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patient with major depressive disorder, third edition. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf). Publicada Octubre 2010. Consultada Abril 30, 2019. • Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depress Anxiety* 29(7):638-645, 2012. • Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol* 95(2):81-97, 2015. • DSM-5, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición. • Karp JF y col. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. *J Clin Psychiatry* 75(8):e785-93, Ago 2014. • Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14:5291-5338, 2009. • Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 59(11):608-619, 1998. • Nelson JC, Pikalov A, Berman RM. Augmentation treatment in major depressive disorder: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4(5):937-948, 2008. • Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychol Med* 40(1):41-50, 2010. • Nummenmaa L, Tuominen L. Opioid system and human emotions. *Br J Pharmacol* 175(14):2737-2749, Jul 2018. • Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25(6):1171-1180, 1995. • Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163(11):1905-1917, 2006. • Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013. • Viibryd [prescribing information]. Madison, NJ: Allergan USA Inc; 2018. • Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry* 56:29-34, 2015.

## Ansiedad y depresión resistentes al tratamiento

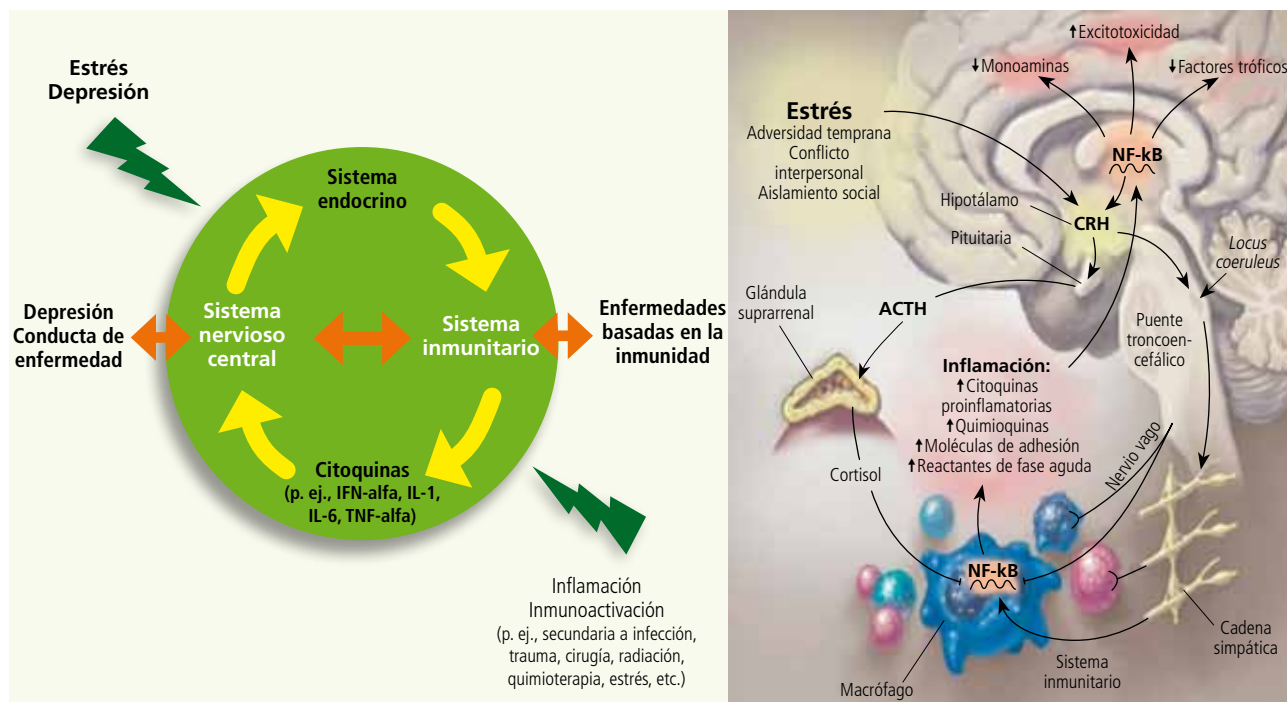
*Interactions between neurobiological, genetic and environmental factors of vulnerability in the development of depression and anxiety disorders*

Dres. Gustavo Tafet, Charles Nemerof, Alan Schatzberg y Ned Kalin

Se planteó una interesante hipótesis acerca del papel del sistema inflamatorio en la ansiedad y la depresión: las citoquinas proinflamatorias y, por lo tanto, las alteraciones del sistema inmunitario, ¿contribuyen a la fisiopatología de la depresión mayor en pacientes con diversas enfermedades? ¿Qué mecanismos intervienen? ¿Cuáles son las repercusiones del tratamiento?

Dicha hipótesis propone al interferón alfa como sistema modelo para estudiar la depresión inducida por citoquinas.

Este es un poderoso inductor de respuestas inmunes innatas, al igual que otras citoquinas proinflamatorias como la interleuquina (IL) 6 (que se asocia con síntomas de depresión mayor en los seres humanos).



**Figura 7.** El papel de las citoquinas en la fisiopatología de la depresión mayor.

CRH, hormona liberadora de corticotropina; NF-kB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

Fuente: Miller y col. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65(9):732-741, May 2009.

**Tabla 4.** Predictores de mala respuesta al tratamiento antidepresivo.

Predictor clínico	Relación con la inflamación
Obesidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta de dosis relacionada con el IMC y marcadores inflamatorios.</li> </ul>
Estrés en etapas tempranas de la vida en pacientes con fibromialgia y síndromes sensitivos centrales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la inflamación y respuesta inflamatoria.</li> </ul>
Enfermedad médica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular y cáncer).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de marcadores inflamatorios en cáncer y enfermedad cardiovascular.</li> </ul>
Trastornos de ansiedad y personalidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de marcadores inflamatorios en pacientes con trastornos de ansiedad, trastorno de personalidad límite y neuroticismo.</li> </ul>

En investigaciones publicadas en la revista *Neuron* en 2018, los pacientes con TDM mostraron concentraciones elevadas de 18 marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios, así como concentraciones reducidas de seis citoquinas. Se observó un aumento de la expresión de las proteínas que forman el complejo que inicia los procesos de inflamación (inflammasoma) en pacientes con TDM, lo cual sugiere que en la depresión existe una respuesta inflamatoria activada.

### Inflamación y depresión: el ejemplo de la tormenta perfecta, las citoquinas y la resistencia al tratamiento

Las citoquinas reducen la síntesis de monoaminas y aumentan su recaptación, mientras que los antidepresivos convencionales actúan incrementando la disponibilidad de monoaminas por el sistema de inhibición de la recaptación de estas, e inhiben la neurogénesis.

Las citoquinas también afectan el metabolismo del glutamato. Los antidepresivos convencionales actúan sobre las vías monoaminérgicas, pero no lo hacen sobre el metabolismo del glutamato. La ketamina, un antagonista del glutamato, es eficaz en la depresión resistente al tratamiento.



Para probar la hipótesis de las citoquinas de la depresión, se propone el primer estudio de terapia con células madre mesenquimales para el tratamiento de la depresión refractaria.

Los autores también presentaron un innovador enfoque acerca de la resiliencia y diversos factores involucrados.

Se presentó una actualización acerca de la importancia de los circuitos neurales involucrados en el control del estrés. La activación de dichos circuitos prefrontales sería de capital importancia en la regulación de la amígdala y del sistema serotoninérgico mediado por los núcleos del rafe dorsal, lo que contribuye a evitar (o incluso prevenir) la aparición de desesperanza aprendida (*learned helplessness*).

#### Bibliografía

Rot y col. *Biological Psychiatry* 67:139-145, 2010. z Santarelli y col. *Science* 301:805-809, 2003.

## Uso medicinal de la marihuana en los trastornos psiquiátricos

*Medical marijuana for psychiatric disorders: is it high time or half-baked?*

Dr. Rajiv Radhakrishnan, Dr. Deepak Cyril D'Souza, Prof. Michael Van Ameringen, Prof. Deborah Hasin

*Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time?*

Dr. Jasmine Turna, Dr. Beth J. Patterson y Prof. Michael Van Ameringen

*Todavía faltan de estudios a gran escala sobre el fármaco la marihuana no se ha sometido a la misma revisión que otras drogas por parte de la FDA); por lo que no existe suficiente información para establecer recomendaciones sobre la utilidad clínica de la marihuana.*

Los expositores revisaron la literatura médica sobre el cannabis y los cannabinoides relacionados con la esquizofrenia y los trastornos de ansiedad, que incluyen el trastorno de ansiedad social, el TEPT y otras afecciones. Debatieron acerca de si la recomendación a los pacientes el uso de marihuana medicinal en los trastornos psiquiátricos.

El Dr. Deepak Cyril D'Souza afirmó que no hay pruebas suficientes para recomendar cannabis o cannabinoides a los pacientes y que no es posible que la demanda pública reemplace a la investigación científica. Existen los siguientes inconvenientes para utilizar cannabinoides:

- Afectan la estructura cerebral de los adolescentes.
- Conllevan efectos psiquiátricos secundarios derivados del uso agudo y crónico.
- Producen efectos médicos secundarios como bronquitis y anomalías cardiovasculares.
- Existe gran variabilidad en el contenido de diferentes productos y falta de claridad sobre la dosis ideal o el horario de dosificación.
- Las interacciones con otros fármacos y el mecanismo de acción del medicamento se presentan poco claros.

Se anunció el otorgamiento de fondos del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas para estudios al respecto, ya que el uso de cannabinoides afecta los resultados terapéuticos en personas con vulnerabilidades, como el dolor y los trastornos, que reciben medicación. Dicho instituto alertó acerca de la necesidad de brindar información pública creíble sobre los daños potenciales del uso de la marihuana, ya que es importante el aumento en su utilización por parte de quienes consideran que es inofensiva.

Se revisaron los niveles de evidencia en el uso del cannabis en la ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el TEPT y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), así como en la tricotilomanía, la depresión y síndrome de Tourette, encontrando que ningún estudio fue concluyente.

## Conclusiones. Una mirada al futuro

Las presentaciones orales o la modalidad de pósteres ofrecen la posibilidad de describir los resultados de la investigación de grupos de trabajo de todo el mundo, en los que se pueden encontrar temas originales, nuevos desarrollos de terapéutica o proyectos de investigación en áreas nuevas (como fármacos de acción prolongada para pacientes con poca adhesión al tratamiento).

En esta oportunidad, es para destacar la variedad de temas presentados que permiten entender la utilidad de las viejas herramientas más utilizadas, así como encontrar los beneficios en avances como los dispositivos de estímulo externo y los de la telemedicina.

### Telepsiquiatría: ¿Revolución tecnológica o involución de la relación médico-paciente?

Existe una crisis mundial en la atención en psiquiatría y salud mental que impide que, por la distancia, el tiempo o las discapacidades físicas, los pacientes puedan recibir un tratamiento adecuado.

La telepsiquiatría es la práctica que nos permite brindar atención de salud mental de forma remota, que aprovecha los avances recientes en la tecnología de las comunicaciones para que la atención psiquiátrica de calidad esté disponible para todo paciente con acceso a ese recurso.

Es extremadamente útil en lugares remotos donde los profesionales no pueden llegar a los pacientes o cuando estos últimos, por diversos motivos, no pueden acercarse al centro de salud.

Es un recurso para que los profesionales puedan trabajar, desde sus casas o consultorios, con una monitorización adecuada, de manera que los pacientes reciban la prescripción en su domicilio, con farmacias autorizadas y un sistema de prescripción electrónica auditada.

En este congreso no faltaron proveedores que ofrecieran sus servicios tecnológicos de telemedicina que harían de la telepsiquiatría un recurso complementario a la práctica cotidiana.

En este congreso no faltaron proveedores que ofrecieran sus servicios tecnológicos de telemedicina que harían de la telepsiquiatría un recurso complementario a la práctica cotidiana.



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Arias 2624 (C1429DXT),  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: (54 11) 4702 1011  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Psiquiatría, San Francisco 2019, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el corresponsal científico destacado en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.



# RISPERIN<sup>®</sup>

RISPERIDONA 0,25 • 0,50 • 1 • 2 • 3 • Sol. oral 1mg/ml

## Versatilidad de presentaciones

### RISPERIN 0,25

Envases con 20 comprimidos.

### RISPERIN 0,50-1-2-3 mg

Envases con 20 y 60 comprimidos.

### RISPERIN Solución oral

Envase conteniendo 1 mg/ml por 30 ml de solución oral + 1 pipeta dosificadora.



Para más información sobre RISPERIN<sup>®</sup> visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

**Referencia:** 1. Glick I, et al. Differential early onset of therapeutic response with risperidone vs conventional antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21(5):261-6.



30 años compartiendo  
emociones **reales.**

*30*  
Aniversario

**FOXETIN**<sup>®</sup>  
FLUOXETINA



Para más información  
sobre FOXETIN<sup>®</sup>  
visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

606434