

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA  
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 7 - N°18 - Octubre de 2022  
ISSN 2393-6932



# psicofarmacología 18



**Presentaciones:**  
Clonazam 2 mg x 30 y 60 comp.  
Clonazam Gotas 2,5 mg/ml x 10ml

# Clonazam<sup>®</sup>

CLONAZEPAM

- Ansiolítico de efecto sostenido
- Flexibilidad posológica

Información  
para  
prescribir



 Gador

# Psicofarmacología 18

Edición para la República Oriental del Uruguay

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. 3 números anuales. Año 7, Número 18, octubre de 2022.



## Sumario

### 03 | Editorial

Prof. Agreg. Dra. Laura Sarubbo

### 04 | Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias

Dra. Laura Sarubbo

### 16 | La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión

Prof. Dr. Luis M. Zieher, Dr. Diego Cohen

## Editorial

por Laura Sarubbo

La epidemia de COVID-19 fue declarada por la OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020. Y el 11 de marzo de 2020 en Ginebra el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anunció que la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) se declaraba pandemia. Significó que la epidemia se había extendido por todo el mundo, y que afectaba y sigue afectando a un gran número de personas. Una pandemia que se une a otra más solapada y silenciosa que es la enfermedad de Alzheimer que afecta a 50 millones de personas a nivel mundial y se estima que las cifras aumenten en 2030 a 82 millones y a 152 millones en 2050. En 2016 la OMS reconoce a la demencia como una prioridad de la salud pública. También en el año 2020 se marca el inicio de la Década del Envejecimiento Saludable, que promueve que: los gobiernos, la sociedad civil, las agencias internacionales, los medios de comunicación, trabajen juntos para mejorar la vida de las personas mayores, sus familias y las comunidades, para abordar la discriminación por edad y el estigma que implica el ser viejo, desarrollando y manteniendo las habilidades funcionales que permitan su bienestar.

Ahora bien, ¿cómo afectó y afecta la pandemia en la salud mental del adulto mayor?

Entre los principales hallazgos de los estudios realizados, el más significativo fue el empeoramiento de ansiedad, trastornos en el sueño, depresión y mayor uso de psicofármacos. Estos síntomas fueron más frecuentes en sujetos con demencia leve (en comparación con aquellos más severos).

Muchas de las actividades como los grupos de apoyo, la concurrencia a talleres de memoria o centros de día, el mantenimiento de una vida activa con actividades recreativas y hacer ejercicio físico se vieron impedidas por el distanciamiento social. Como resultado, aumentaron los síntomas conductuales de las personas con demencia lo que implicó mayor estrés de los cuidadores y familiares. Queremos detenernos, en esta entrega, en el tema del uso aumentado de los medicamentos para el control de los síntomas psicoconductuales de la demencia haciendo un repaso de sus indicaciones y justificación.

El profesor Luis María Zieher y el Dr. Diego Cohen en el artículo La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión, nos presentan un paradigma del modelo de procesamiento en redes por niveles en el sistema nervioso central para comprender uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de los trastornos depresivos y los cambios detectados con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y psicoterapias.

Otro artículo imperdible.

### DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Exprofesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1a Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM, Buenos Aires, Argentina.

### CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

**Dr. Rodolfo Ferrando Castagnetto.** Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

**Dra. María Teresa Pereyra.** Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

**Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas.** Director del departamento de farmacología y terapéutica,

Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

### CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA

**Dr. Diego Cohen.** Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

**Dra. Federica Hansen.** Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA). Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Salud Mental. UBA, Argentina.

### EDITORIA PARA LA EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina. Diplomatura en Psicoterapia en Servicios de Salud. Psicoterapeuta psicoanalítica individual y vincular (FUPSI). Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

**Dra. Adriana Sánchez Toranzo.** Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

### CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Sebastián Alejandro Alvano - Argentina  
Dra. María Cristina Brió - Argentina  
Dra. Luciana D'Alessio - Argentina  
Dra. María Norma Claudia Derito - Argentina  
Dr. Daniel Fadel - Argentina  
Dr. Gustavo Finvarb - Argentina

Dra. Ana María Genaro - Argentina  
Dr. Fernando Martín Gómez - Argentina  
Dr. Rafael Groisman - Argentina  
Dra. Laura Guelman - Argentina  
Dr. Gerhard Heinze M. - México  
Dr. Néstor Marchand - Argentina  
Prof. Dr. Jorge Medina - Argentina  
Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza - Argentina  
Dra. Edith Serfaty - Argentina  
Dr. Héctor Alejandro Serra - Argentina  
Dr. Norberto Zelaschi - Argentina

SCIENS EDITORIAL // Av. Juan García del Río 2585 12° A - CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // ISSN 2393-6932. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Psicofarmacología representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

**Dra. Laura Sarubbo**

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica.  
Facultad de Medicina - Udelar.

Fecha de recepción: 22 de julio de 2022  
Fecha de aceptación: 5 de septiembre de 2022

# Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias

## Resumen

La Demencia constituye un problema de salud pública a nivel mundial, y se espera un aumento de su prevalencia dado el envejecimiento progresivo de la población.

Afecta a 50 millones de personas, y se estima que las cifras aumenten en 2030 a 82 millones y a 152 millones en 2050; el 60% de las personas con Demencia viven en países con ingresos medianos y bajos.

Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SPCD) o síntomas neuropsiquiátricos, fueron descritos en el primer informe de la enfermedad por Alois Alzheimer. Se estima que todos los enfermos con demencia presentan uno o más síntomas neuropsiquiátricos o psicoconductuales.

Pueden estar presentes desde el inicio (72% de los pacientes los presentan 2 años antes del diagnóstico de demencia) y son inherentes al propio proceso neurodegenerativo que lleva a esta enfermedad, a pesar de que se los consideraba, hasta hace poco tiempo, un fenómeno concomitante y no una manifestación propia. Los SPCD forman parte de la expresión de la alteración de las estructuras cerebrales implicadas también en las funciones cognitivas, existiendo diferencias tanto en el momento de aparición como en su curso y en la respuesta al tratamiento.

El abordaje apropiado de los síntomas psicológicos y conductuales es decisivo, ya que éstos se asocian con consecuencias muy desfavorables para los enfermos, las personas que los asisten, las instituciones que los albergan y los sistemas de salud, provocando un aumento de la morbimortalidad, así como grandes inversiones económicas.

La atención del paciente demente o portador de un déficit cognitivo se sustenta en cuatro pilares básicos:

El primero corresponde al tratamiento de los aspectos fundamentales de la enfermedad, con el propósito de revertir los efectos o demorar la progresión de esta.

El segundo se refiere al tratamiento sintomático, ya sea funcional, cognitivo o neuropsiquiátrico, que incluye lo afectivo conductual.

Y el tercer y cuarto pilar corresponde al apoyo al paciente y a los cuidadores en forma sistemática basado en las evidencias científicas que muestran resultados satisfactorios en el tratamiento de esta patología con un aumento del tiempo en que los pacientes permanecen integrados socialmente.

El objetivo de esta revisión es el reflexionar sobre nuestra práctica clínica en lo referente a su tratamiento y a la vez hacer algunas sugerencias en este tan difícil abordaje.

## Palabras clave

Demencia – Síntomas psicoconductuales (SPCD).

Sarubbo Laura. "Tratamiento medicamentoso y no medicamentoso de los síntomas psicoconductuales de las demencias (SPCD). Algunas sugerencias". *Psicofarmacología* 2022;18:4-15.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](https://sciens.com.ar)

## Introducción

La Demencia constituye un problema de salud pública a nivel mundial, y se espera un aumento de su prevalencia dado el envejecimiento progresivo de la población.

Afecta a 50 millones de personas, y se estima que las cifras aumenten en 2030 a 82 millones y a 152 millones en 2050; el 60% de las personas con Demencia viven en países con ingresos medianos y bajos.

Se estima que todos los enfermos con demencia presentan uno o más síntomas psicosociales y conductuales.

Su abordaje apropiado es decisivo, ya que se asocian con consecuencias muy desfavorables para los enfermos, las personas que los asisten y los sistemas de salud, son los responsables de más de la tercera parte de los costos de atención de la demencia.

Pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, generan sufrimiento en el paciente, el cuidador y a todo el entorno, agravan el deterioro cognitivo y funcional, son causa de institucionalización, y son altamente prevalentes, (el 97% de los pacientes con diagnóstico de demencia). Los SPCD forman parte de la expresión de la alteración de las estructuras cerebrales implicadas también en las funciones cognitivas, existiendo diferencias tanto en el momento de aparición como en su curso y en la respuesta al tratamiento (Tabla 1).

Algunos de los síntomas que aparecen con más frecuencia y generan más consultas son: agitación, depresión, apatía, psicosis, agresividad, trastornos del sueño, trastornos motores (actividades repetidas sin ningún propósito) y comportamien-

tos sociales anómalos.

Su prevalencia varía entre los distintos trabajos en función de los pacientes que se incluyen en los estudios, el grado de demencia y el tipo que se investigue, así como si se estudian individuos en la comunidad (cerca del 30% los presenta) o institucionalizados (80%) siendo la agitación el síntoma más persistente, y la apatía el de aparición más temprana, más prevalente y estable (48 al 92%). La ansiedad y la depresión son comunes en las fases tempranas de la EA. La agitación y la apatía también son frecuentes y se agravan en la medida en que la demencia progresa. El delirio, las alucinaciones y la agresión son más episódicos y comunes en la demencia moderada a grave.

El 50% de los pacientes presentan síntomas depresivos incluso años antes de la aparición de los cognitivos, y es mayor su probabilidad en aquellos con antecedentes tanto personales como familiares de esta enfermedad.

La desinhibición ocurre en la tercera parte de los pacientes y es más frecuente en las demencias frontotemporales.

Dentro de las alucinaciones, las visuales son las que predominan (entre el 4 y el 76%) siendo más frecuentes en la Enfermedad por cuerpo de Lewy, mientras que la irritabilidad y la labilidad emocional son de mayor prevalencia en la medida que la enfermedad progresa.

Con respecto a conductas más complejas como son los actos delictivos, estos se ubican como el primer síntoma de demencia en el 14% de los pacientes con demencia frontotemporal; los pacientes con EA desarrollan problemas conductuales o agresividad en una etapa más avanzada de la enfermedad.

Tabla 1

### Comparación entre síntomas cognitivos y psico conductuales

| Sistemas cognitivos                |                                                                                                                     | SPCD                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aparición</b>                   | En la fase de DCL, o trastorno neurocognitivo menor.                                                                | Debut variable; pueden manifestarse como deterioro comportamental leve (DCoL) incluso antes.                                                                    |
| <b>Síntomas de fases iniciales</b> | Hay síntomas cognitivos que diferencian cada tipo de demencia, pero se mantienen homogéneos dentro de cada subtipo. | No hay una especificidad en los SPCD, con excepción de los trastornos del sueño en las sinucleinopatías y las alucinaciones en la demencia con cuerpos de Lewy. |
| <b>Relación entre los síntomas</b> | Aparecen y progresan en estrecha relación con otros síntomas cognitivos.                                            | Se han descrito grupos de síntomas que aparece juntos, No se presentan todos en todos los pacientes.                                                            |
| <b>Curso de los síntomas</b>       | Progresión continua hasta las fases terminales de las demencias.                                                    | Pueden mantenerse, agravarse o desaparecer conforme progresa la demencia.                                                                                       |
| <b>Respuesta al tratamiento</b>    | No se eliminan. Puede mejorar o moderar su progresión.                                                              | Puede desaparecer o prevenirse su reaparición.                                                                                                                  |

Modificado de Psiquiatría Geriátrica de Agüera Ortiz.

Desde el año 1999 la Asociación Internacional de Psicogeriatría (*International Psychogeriatric Association IPA*) incluyó los síntomas conductuales de la demencia y pasó a denominarlo *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD), síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) y finalmente fue incluido dentro de los criterios diagnósticos de demencia por cualquier causa por el *National Institute of Aging y la Alzheimer's Association* (1).

Cada uno de los SPCD pueden tener un origen multifactorial siendo muy diferentes entre sí.

## Etiopatogenia

Su etiopatogenia es el resultado de la conjunción de múltiples procesos biopsicosociales en los que se incluyen procesos neurobiológicos secundarios a factores farmacológicos, traumáticos, mecanismos neuro inflamatorios, hipo metabolismo de algunos sectores corticales, causas genéticas, lesiones vasculares, etcétera. También influyen los ambientales; en este sentido se ha planteado que los SPCD pueden relacionarse y responder a factores estresantes ambientales en los que se incluyen aquellos que dependen del cuidador (Tabla2).

Estamos ante una repuesta psico comportamental de estas personas al estrés, las que tendrían una vulnerabilidad incrementada a estos factores, ya que a medida que pasa el tiempo se necesita menor intensidad de ellos para que aparezca la

sintomatología.

El paciente demenciado en etapas avanzadas tiene grandes dificultades en la comunicación, no pudiendo expresar cosas tan simples como el hambre, la sed, el dolor, la necesidad de evacuación urinaria o intestinal pudiendo estar inquieto o agitado como forma de expresión de dichas incomodidades.

En lo referente al cuidador, están sometidos a la sobrecarga de los cuidados, sobre todo en pacientes con SPCD, que les puede producir dificultades en su bienestar tanto psicológico como físico. En ellos se observa frecuentemente sintomatología depresiva y ansiosa que puede alterar la comunicación de este con el paciente. Por lo que al momento de instrumentar el tratamiento debemos pensar al paciente y al cuidador como un binomio.

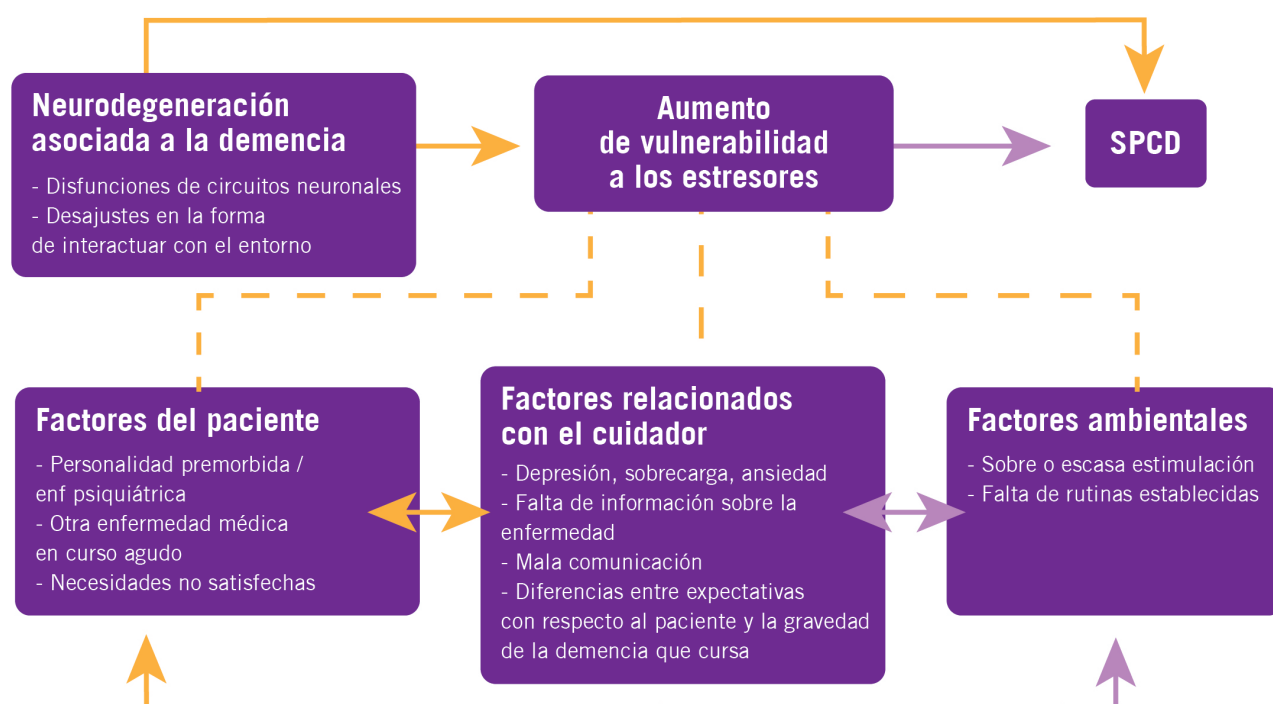
Dentro de los factores ambientales, recordemos que los pacientes con un trastorno cognitivo tienen dificultad para responder a los estímulos y mayor frustración ante los cambios de su entorno.

Un tercio de los pacientes pueden estar cursando otros cuadros médicos como son las infecciones, sobre todo urinarias y respiratorias pausisintomáticas, siendo lo único detectable clínicamente la presencia de SPCD de instalación brusca. Pueden ser secundarios a dolor, constipación, deshidratación, o alteraciones que se aprecian en los exámenes de laboratorio.

También ante cambios de medicamentos. De estos los más comunes son aquellos con acción anticolinérgica (algunos antidepresivos, antipsicóticos, antimuscarínicos, antiepilépti-

**Tabla 2**

**Etiopatogenia de los SPCD**



cos) que pueden producir alteraciones cognitivas y confusión, y también opioides y benzodiacepinas.

En su neurobiología se incluyen cambios anatómicos, funcionales y bioquímicos del sistema nervioso.

Los diferentes SPCD se correlacionan con anormalidades neurobiológicas, que fundamentalmente afectan a los lóbulos frontales, temporales y parietales, como se ha corroborado en estudios neuropatológicos y de neuroimágenes funcionales.

Se han observado placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en la corteza frontal y temporal en pacientes, con apatía. La disfunción frontal, parietal y temporal se asocia con la apari-

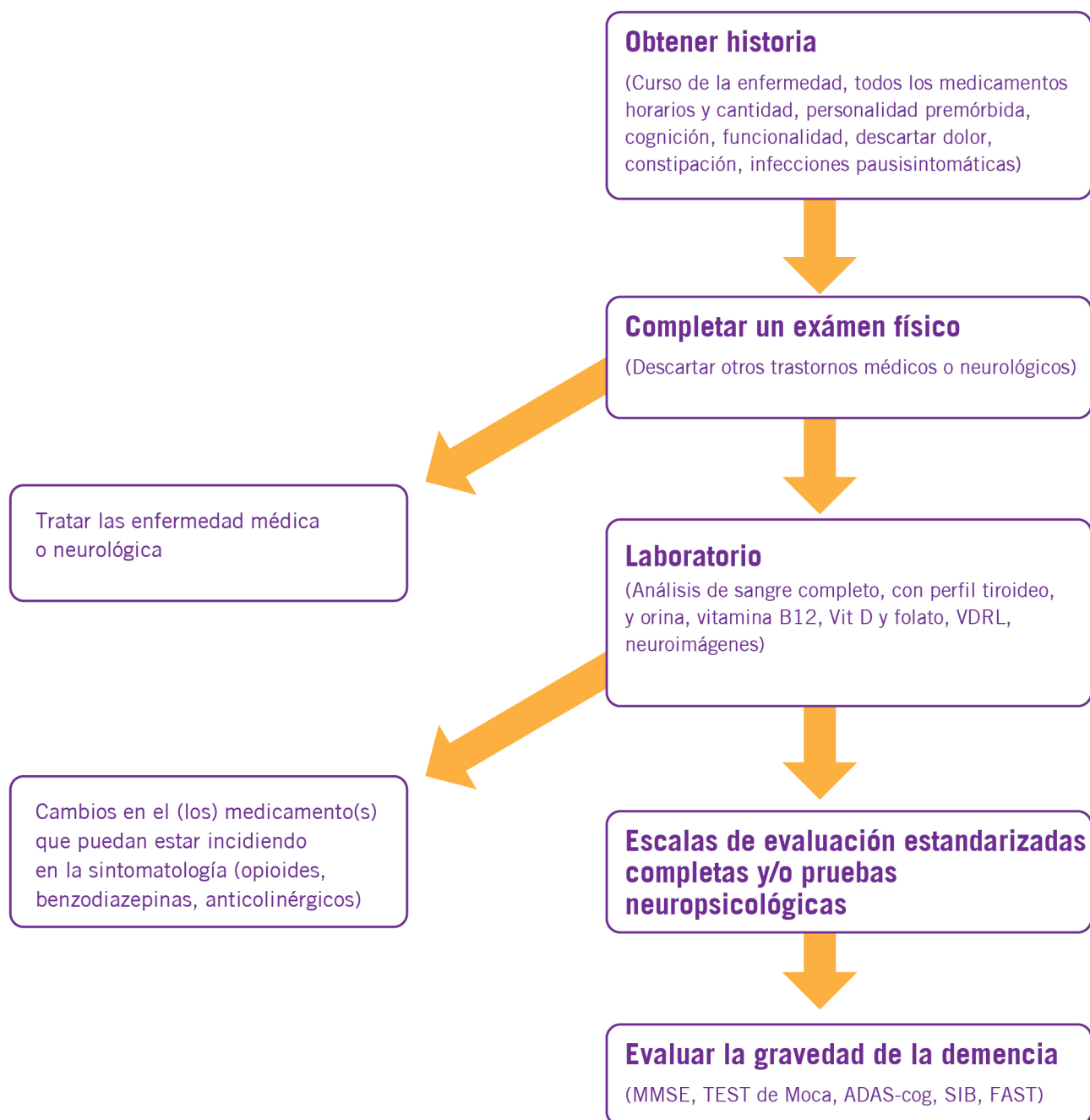
ción de síntomas psicóticos.

Los cambios neuroquímicos incluyen alteraciones de las neuronas colinérgicas de las cortezas frontales y temporales y cambios en los sistemas tanto serotoninérgicos como adrenérgicos. Hay niveles más altos de noradrenalina en la sustancia negra y disminución de la serotonina en sectores parahipocampales, asociados a los síntomas psicóticos.

Desde el punto de vista genético el gen APOE con sus diferentes alelos estaría asociado a diferentes manifestaciones de la demencia tipo Alzheimer, es así como el APOE4 en homocigotes para este gen se asocia con el inicio más precoz

**Tabla 3**

**Algoritmo diagnóstico**



de los síntomas, y con desorientación, agitación y trastornos motores. El APOE3 con los trastornos del sueño y la ansiedad y el APOE2 con los síntomas depresivos. También el polimorfismo de los receptores serotoninérgicos 5-HT2A se asocia a las alucinaciones visuales y auditivas y el de los receptores dopaminérgicos a la psicosis y a la agresión.

Finalmente, los individuos portadores de elevados niveles de neuroticismo premórbidos (ansiedad, depresión, hostilidad, timidez, impulsividad) estarían más propensos a desarrollar síntomas de tipo depresivos.

Diagnóstico

La evaluación de los SPCD implica la entrevista del paciente, de los cuidadores y familiares, y la comunicación con el resto de los profesionales intervinientes en la atención, además de la exploración física y los exámenes de laboratorio complementarios. Estos últimos nos permitirán encontrar y descartar otras probables etiologías de los síntomas.

La aplicación de escalas de evaluación, nos servirán para detectar el grado del trastorno cognitivo y sus manifestaciones.

La entrevista psicogeriatría es uno de los momentos más importantes en la atención del adulto mayor. Se debe obtener

información del propio paciente, cuando esto es posible, de su familia y de los cuidadores principales contrastándola con la que puede aportar otro informante, ya que esta puede estar teñida por la sobrecarga que tenga el cuidador principal.

Se intentará evaluar el estado mental de la forma más completa posible.

Es necesario valorar la personalidad y la biografía del paciente buscando antecedentes personales, tanto de enfermedades psiquiátricas como de otras enfermedades médicas.

Las más frecuentes que pueden provocar síntomas psiquiátricos son: insuficiencia cardíaca descompensada, período posterior al infarto de miocardio, EPOC descompensada (sobre todo si se incrementa la dosis de broncodilatadores y corticoides), infecciones, dolor crónico, constipación, aquellas que dificultan la movilidad, enfermedades degenerativas del SNC, o síntomas que son secundarios a patología neoplásica.

También es importante evaluar posibles cambios en la medicación que pueden provocar estos síntomas, como son los anticolinérgicos (pueden producir confusión y alteraciones cognitivas), opioides y benzodiacepinas (pueden producir trastornos en la cognición) (2, 3).

Se hará una historia detallada de toda la medicación prescrita, actual o precedente, pidiéndole al paciente y/o al cuidador que traiga una lista escrita de los medicamentos que está tomando y su posología.

Hay que recordar que es frecuente en el paciente mayor el uso de analgésicos, antiinflamatorios, vitaminas, laxantes y plantas medicinales. Esta información detallada nos servirá para tener en cuenta las posibles interacciones y reacciones adversas.

Siempre indagar el uso de sustancias psicoactivas, en el que incluiremos sobre todo el alcohol, tabaco, y hoy con mayor frecuencia el cannabis (Tabla 3).

Se debe considerar las circunstancias actuales de la vida del paciente, su capacidad funcional e indagar antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos y especialmente cognitivos.

La evaluación familiar en su funcionalidad nos permitirá prever la viabilidad en la instrumentación de la ayuda para el anciano que esta tenga.

También la percepción que tenga el paciente del apoyo familiar y su capacidad para aceptar la ayuda y también la tolerancia que tiene la familia a la patología del adulto mayor, sobre todo cuando existen comportamientos disruptivos.

Los síntomas se analizan por separado con preguntas concretas como son: si el paciente se pone agresivo, si grita, si pega, si golpea, teniendo en cuenta el momento de su inicio, el contexto en donde se instalaron, su frecuencia y gravedad y los cambios a lo largo del tiempo.

Mapear la frecuencia y severidad de los síntomas durante varios días, nos permitirá evaluar las posibles situaciones de estrés que esto genera. Recordemos que algunos de los síntomas no suelen manifestarse como conductas disruptivas, son un ejemplo de esto los cuadros depresivos y la apatía.

Existen diferentes herramientas para la valoración de los síntomas específicos o para hacer una valoración global de

Tabla 4

Instrumentos de evaluación de los SPCD

| Instrumentos de evaluación de los SPCD                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Síntomas específicos</b>                                                                                                                                                             |
| • APADEM-NH: apatía en demencia, ámbito residencial<br>Inventario de apatía                                                                                                             |
| • Cornell Scale for Depression in Dementia (CSSD): depresión en demencia                                                                                                                |
| • Frontal Behavioural Inventory (FBI): demencias frontales                                                                                                                              |
| • Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) agitación                                                                                                                                  |
| • The Rating Scale for Aggressive Behaviours in the Elderly (RAGE): agresividad                                                                                                         |
| <b>Generales</b>                                                                                                                                                                        |
| • Neuropsychiatric Inventory (NPI): existe una versión para el ámbito residencial (residencial NPIN) y una versión actualizada más extensa que recoge el punto de vista clínico (NPI-C) |
| • Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)                                                                                                                        |
| • Escala de Blessed                                                                                                                                                                     |
| • Alzheimer’s Disease Assessment Scale, subescala no cognitiva (ADAS no-COG)                                                                                                            |
| • Protocolo CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease)                                                                                                          |

Modificado de Psiquiatría Geriátrica de Agüera Ortiz.

ellos. Una de las herramientas más usadas por su aval científico y por su uso habitual es el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (Tabla 4).

## Tratamiento

El tratamiento farmacológico siempre será la segunda elección luego del fracaso de los tratamientos no medicamentosos, y solo está justificado en caso de sintomatología intensa o en situaciones de peligro o riesgo para el paciente o para quienes le rodean (4, 5).

Las indicaciones deben ser individualizadas, con especial atención al enfermo, los cuidadores (las que han sido muy eficaces y deberían implementarse siempre), la familia y los factores ambientales.

En algunos casos, incluso, el beneficio de estas medidas ha sido más importante que el que se puede obtener con el tratamiento medicamentoso.

Cuando no es posible encontrar causas subyacentes o la corrección de estas causas no es suficiente, pueden necesitarse medicamentos que se administran de forma ocasional dada la agudeza de la situación, o de forma más sostenida como ameritan cuadros que cursan con ideas delirantes o depresión grave. Debido a la complejidad de las causas que intervienen en la etiología de estos síntomas ninguna estrategia terapéutica medicamentosa es eficaz en todas las situaciones.

No es infrecuente que en el curso de la enfermedad algún SPCD no ceda con intervenciones no medicamentosas ni tampoco medicamentosas, poniendo en riesgo la seguridad del paciente y de su entorno. Esta situación, de difícil manejo ambulatorio, puede requerir el ingreso en el hospital para realizar una profunda valoración de los síntomas, de su etiología, tratar las comorbilidades, y así optimizar el tratamiento de los SPCD.

## Tratamiento no medicamentoso de los síntomas neuropsiquiátricos; algunas sugerencias

Las indicaciones de tratamiento deben ser individualizadas, con especial atención al enfermo, los cuidadores y a los factores ambientales. La primera línea de tratamiento la constituye el no medicamentoso.

No existe ninguna opción que sea eficaz para todas las situaciones.

Estas medidas han tenido mejor respuesta que el que se puede obtener con el tratamiento medicamentoso. Las guías vigentes hacen hincapié en la implementación de las estrategias no medicamentosas, especialmente aquellas que tienen como centro a los cuidadores.

### Como medidas generales se han propuesto

#### Con respecto a las actividades diarias del paciente:

Estimular las capacidades que aún están preservadas y

aquellas que fueron de interés previo del paciente. Muchas veces hay que ayudar al paciente a iniciar su participación.

#### Educar al cuidador con respecto a los síntomas:

Hay que explicar que los comportamientos no son intencionales y suavizar las reglas.

#### En cuanto a la comunicación:

Darle tiempo al paciente para responder a una pregunta y mantenerse calmado. Ofrecerle opciones simples y evitar tono negativo. Si es necesario calmar al paciente, se puede hacer un acercamiento físico y tocarlo en forma tranquila y sin apretarlo.

#### Simplificar tareas:

Se propondrán en pasos simples, con utilización de ayudas verbales para cada paso, así como rutinas predecibles.

#### Simplificar el entorno:

Apartar objetos innecesarios o que puedan dañarlo. Eliminar los ruidos y distracciones cuando realiza una actividad. Sacar alfombras y muebles en pasillos que eviten los golpes y tropiezos. Adecuar el baño, sacar la bañera, instalar ducheros con barandas y ducha de mano y sobre inodoro para aumentar su altura

La actividad física no modifica el estado de ánimo, pero podría mejorar la calidad del sueño.

La musicoterapia es particularmente eficaz para el tratamiento de los enfermos con agresión y agitación. Muchas veces en pacientes con anomias el cantar los ayuda a comunicarse.

La dieta tiene que ser moderada sobre todo en la noche.

### Tratamiento de síntomas particulares

#### Cuando el paciente en forma reiterada quiere irse del lugar que habita:

Se pueden reducir la cantidad de puertas cerradas que evitará la frustración que le implica no poder salir.

Pintar las puertas del mismo color que la pared ayuda a que al paciente se le dificulte el salir.

#### Ante la repetición de preguntas:

¿Cuándo viene mi hijo?: reconocer el sentimiento que hay detrás de esa pregunta, dar confort ante ese sentimiento.

¿Qué día es hoy? Que busque la respuesta en tarjeta que se les dan y guardan en sus bolsillos.

#### En las alteraciones del sueño:

No insistir con que no duerma durante el día pero que sus siestas sean cortas, durante la noche hacer higiene del sueño. Hay que tener en cuenta que todos los adultos mayores se levantan varias veces en la noche.

### **Con respecto al ambiente:**

Prever una rápida asistencia por si fuera necesario

Tratar de mantener la independencia del paciente lo más posible sin invadir su auto validez, promover actividades y contacto social.

No confrontar al paciente, tratar de cambiar su atención a otro foco.

En lo posible no invadir su espacio personal.

Cuando no quiere tomar la medicación intentar darle solo aquello que sea de vital importancia.

Respetar su intimidad y darle tiempo en el uso del baño.

### **Importancia del cuidador**

Los síntomas neuropsiquiátricos son el más consistente e importante predictor de trastornos psicológico tanto en los familiares cuidadores.

Reducir estos síntomas puede mejorar el bienestar del cuidador y a la inversa el alivio de la sobrecarga puede disminuir los síntomas neuropsiquiátricos considerablemente.

Mejorar la habilidad del cuidador para interactuar con la persona con demencia puede prolongar el cuidado en casa y mejorar la calidad de vida de ambos.

La intervención con cuidadores ha probado ser efectiva al aumentar el conocimiento del cuidador con respecto a esta patología y por lo tanto reducir la sobrecarga y los síntomas neuropsiquiátricos del paciente.

## **Tratamiento medicamentoso**

No hay una indicación medicamentosa aprobada para el tratamiento de los SPCD, como ya lo hemos mencionado, y aquellos con los que contamos ofrecen riesgos que deberán ser discutidos con el paciente, los familiares y el cuidador. No olvidemos que los SPCD pueden tener un curso limitado en el tiempo y desaparecer, por lo que se revisará con frecuencia su indicación, así como su suspensión cuando no sean necesarios. Las opciones farmacológicas generalmente se enfocan en el grupo más problemático de síntomas. En la actualidad, hay pocos medicamentos que han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de los SPCD y aclaramos desde ya que hay síntomas en que la medicación es ineficaz. Nos referimos a la hostilidad, falta de cuidado personal, problemas de memoria, inatención, verbalizaciones repetitivas, deambulación errática (4). En estos la probabilidad de mejoría es menor, o se realiza a costa de importantes efectos adversos no deseados, especialmente sedación y rigidez como se aprecia con los antipsicóticos. Cuando no hay respuesta, no está indicado subir la dosis a rangos superiores a los aconsejados ya que su resultado es solamente la disminución de sus manifestaciones motrices, pero no los efectos psicológica de estos síntomas, existiendo el peligro de entrar en el campo de la llamada sujeción farmacológica o química (6). Esta se define como: cualquier prescripción medicamentosa para SPCD que no se haga desde un diagnóstico neuropsiquiátrico definido (evitar

la hiperactividad motora, o para que el paciente deje de hacer preguntas repetidas). También se incluyen aquellas prescripciones que se hacen por causas organizativa, como son: forzar la permanencia en la cama del paciente, o para que deje de gritar o deambular, e inclusive para asegurar el descanso de los profesionales del turno de la noche de la institución o de los cuidadores.

De esta manera se logra minimizar las conductas que se consideran molestas para el entorno, sin tener en cuenta un diagnóstico de su etiología y por lo tanto un correcto tratamiento.

Si bien la recomendación es la monoterapia, muchas veces se debe probar con diferentes medicamentos para que remita el cuadro y en algunas situaciones se hará necesario la combinación de más de uno.

Su indicación es en dosis más bajas que en la población general, y se aumentará en forma lenta hasta la remisión del síntoma, vigilando la posible aparición de efectos adversos, y su eficacia. Recordemos que los adultos mayores tienen diferencias con el resto de la población tanto en la absorción como en la distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos.

Se reevaluará la respuesta, mediante entrevista clínica en la que participe la familia o cuidadores habituales, o mediante herramientas de evaluación.

Los medicamentos más utilizados son: inhibidores de la colinesterasa y memantina, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y benzodiazepinas. El beneficio a largo plazo de estos medicamentos no está claro, por lo que se recomienda su desprescripción teniendo en cuenta siempre, en la evaluación clínica, la no reincidencia de los síntomas.

Se recomiendan los siguientes medicamentos en base a las investigaciones y las guías de tratamiento dependiendo de que tipo de síntoma se quiera tratar.

### **Psicosis: delirios, trastornos de identificación y alucinaciones**

#### **Inhibidores de la colinesterasa (ICE):**

Los ICE o anticolinesterásicos, donepezilo, galantamina, rivastigmina y la memantina son recomendados como tratamiento específico de la progresión del deterioro cognitivo de la demencia.

Los ICE están aprobados para demencia leve-moderada y la memantina para demencia moderada o grave, o en demencia leve si hay intolerancia o contraindicación a ICE. Pueden utilizarse de forma combinada. Su papel para controlar los SPCD es controvertido. Se ha postulado que mejoran los síntomas preexistentes y que pueden prevenir la aparición de nuevos SPCD si se inician de forma precoz, sobre todo rivastigmina (en demencia con cuerpos de Lewy). Los ICE son más eficaces en depresión, apatía y conducta motora aberrante (7) y la memantina más útil en agitación, irritabilidad y delirios. Los ICE pueden ser efectivos para tratar la apatía en la Enfermedad de

Alzheimer (EA) y para disminuir o prevenir los síntomas psicóticos, sobre todo las alucinaciones tanto en la EA, como en la demencia con cuerpos de Lewy (8). No están recomendados en demencia frontotemporal (9) porque pueden producir agitación. Tampoco se ha demostrado mejoría de los SPCD en la demencia vascular (10). Mejoran las alucinaciones visuales.

Dentro de sus efectos adversos se destacan: náuseas, vómitos y diarrea, cefalea, mareos, bradicardia, confusión, disminución del apetito, pérdida de peso.

### Antipsicóticos

Han sido los medicamentos más recetados, pero producen aumento en la mortalidad y eventos adversos, por lo que no se deberían indicar a menos que el paciente tenga agitación, alucinaciones o delirios y siempre y cuando no hayan sido efectivos los ICE. Tampoco están indicados en los falsos reconocimientos por ser inefectivos ni en los síntomas leves no perturbadores, y con cautela en las alucinaciones dado que pueden resolverse de forma espontánea. El tratamiento se debe iniciar por dosis bajas, e ir revisándolo a intervalos regulares (cada 6 semanas o según necesidades clínicas) y limitándolo al menor tiempo posible (4 semanas si no hay respuesta, 4 meses si hay respuesta).

También se usan en dosis bajas en demencia vascular o mixta y en demencia con enfermedad de Parkinson ajustándose antes la medicación específica. Sus efectos adversos más frecuentes tanto de los típicos como los atípicos son: riesgo de mortalidad, deterioro cognitivo, sedación, dificultad en la marcha, caídas, mayor riesgo de accidente cerebrovascular, prolongación del intervalo QTc, efectos adversos metabólicos y efectos extrapiramidales, (sobre todo con dosis altas y en personas de edad avanzada que tengan un deterioro cognitivo y enfermedad vascular) (11). Su rango de dosis se calcula entre la mitad y la cuarta parte de la habitual. En los pacientes con riesgo cardiovascular, se debe realizar un ECG previo para poder vigilar cambios en el intervalo QTc, y más estrechamente a los pacientes con antecedentes de ictus. Si aparecen efectos adversos significativos, debe evaluarse el riesgo/beneficio y manejar la posibilidad de su retirada. La APA recomienda no utilizar antipsicótico inyectable de acción prolongada, salvo en pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico crónico previo.

Las guías y revisiones recomiendan el uso de antipsicóticos solo en situaciones puntuales intentando evitar su uso prolongado.

### Los atípicos

En estos los efectos extrapiramidales son menos frecuentes, pero pueden empeorar la motricidad, por lo que se deberá tener precaución en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy y demencia por enfermedad de Parkinson (5).

Los más estudiados son la risperidona, la quetiapina, la olanzapina, la clozapina, el aripiprazol y los que están en estudio aún: el brexpiprazol que no afecta la esfera motora (en fase 3 de investigación) y el lumateperone (con acción presi-

nática y posinapática).

La risperidona y el aripiprazol serían los más indicados, mientras que la olanzapina se la recomienda para pacientes con efectos adversos a estos o con disminución del apetito y alteraciones del sueño.

El aripiprazol podría ser el antipsicótico atípico más seguro y eficaz (12).

La elección del empleo de uno u otro dependerá de la valoración individualizada entre riesgos y beneficios. Tanto la quetiapina como el aripiprazol tienen menos riesgo de eventos cerebrovasculares, producen menos efectos extrapiramidales y podrían ser los antipsicóticos más recomendados en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o con rigidez (enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy). La risperidona (0,125 mg/día a 0,25 mg/día) tiene menos riesgos de producir caídas o fracturas, menor incontinencia y mortalidad; aunque está asociada, como la olanzapina, a eventos cardiovasculares. La risperidona podría estar indicado para los SPCD en demencias sin parkinsonismo asociado.

La quetiapina es la más sedativa y la que ocasiona más somnolencia (no debe usarse para el tratamiento del insomnio) pero como efectos adversos tenemos el síndrome metabólico, hipotensión ortostática, cierta alteración motriz. A pesar de lo antedicho en pacientes portadores de Enfermedad de Parkinson (EP) o de deterioro cognitivo leve (DCL) la recomendación es usar antipsicóticos que provoquen menos bloqueo de receptores D2 como son la quetiapina y la clozapina.

El antipsicótico pimavanserina, cuyo rango terapéutico está situado entre 17 mg/día–34 mg/día (agonista inverso y antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> con una alta afinidad de unión del receptor 5-HT<sub>2C</sub>), carece de acción a nivel del bloqueo de receptores dopaminérgicos, pero solo está aprobada en el tratamiento de la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Hay algunos estudios que muestran que podría ser efectiva en algunos síntomas psicóticos de los pacientes con demencia (13). Como efecto adverso se destaca el aumento del riesgo de mortalidad y la prolongación del intervalo QTc.

La clozapina tiene poca interacción con receptores dopaminérgicos y buen control de los SPCD, pero provoca mucha sedación, alteraciones metabólicas (junto con la olanzapina es la que más lo provoca), y está sujeta al programa de farmacovigilancia intensivo por su alta probabilidad de producir leucopenia y agranulocitosis. Está indicada, así como la quetiapina, en psicosis en enfermedad de Parkinson.

### Los típicos

El que tiene mayor cantidad de estudios es el haloperidol, pero hoy no se recomienda como primera línea de tratamiento. No hay diferencias en cuanto a eficacia frente a agitación en comparación con los atípicos en dosis de 0.25 a 6 mg/día, pero solamente la tercera parte de los pacientes tienen algún beneficio. Está indicado solo en situaciones muy especiales por la agudeza del cuadro o por no responder a otros medicamentos. Si se decide su administración, se debe tener en cuenta, evitar su uso prolongado dada la frecuencia de efectos

adversos. Otros antipsicóticos típicos se usan también de forma puntual (clorpromazina, levomepromazina, flufenazina), pero están menos recomendados

### Los antidepresivos

La evidencia sobre su eficacia es contradictoria ya que es difícil distinguir los síntomas prodrómicos de la demencia de los síntomas de la depresión.

Están indicados en el tratamiento de la depresión, de los trastornos de sueño y de la agitación, la impulsividad, la ansiedad, la irritabilidad. Los más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram, sertralina, trazodona, mirtazapina.

Un ensayo sobre el uso de citalopram en pacientes con Alzheimer (3) mostró eficacia, en la agitación, en el malestar del cuidador, en el desempeño de las actividades de la vida diaria y en la reducción en el uso de medicación de rescate, pero produjo empeoramiento en el deterioro cognitivo, y alteraciones en el intervalo QTc por lo que no se recomienda su uso por encima de los 20mgr al día. Hay algún estudio que indagó al Es citalopram en comparación con el citalopram y si bien tiene menos repercusión en el intervalo QTc igual la tiene por lo que no está exento de riesgo. (14). Algunas evidencias muestran ventajas en el uso de Trazadona en dosis de 12,5 a 25 mgr. dos veces al día para la agitación (3).

También se usan los duales y los multimodales como son la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, tianeptina, vortioxetina.

Con respecto a los tricíclicos, (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina) no están recomendados ya que producen muchos efectos deletéreos tanto en la cognición, como en otras muchas funciones, por sus efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, antagonizan los efectos de los ICE), como también lo hace la paroxetina. Sus efectos secundarios antiadrenérgicos, producen hipotensión postural y mareos, por lo que aumentan el riesgo de caídas (15).

## Depresión

Los antidepresivos no deben considerarse como primera línea de tratamiento de la depresión leve o moderada en pacientes con demencia ya que su eficacia es muy escasa. Los recomendados son el citalopram, sin superar dosis de 20 mg por su efecto sobre el intervalo QTc y por los trastornos cognitivos que puede provocar y la sertralina. Hay pocos trabajos que muestran buenos resultados con el uso del es citalopram, pero también puede indicarse. Cuando se decida la utilización de un medicamento se hará teniendo en cuenta que pueda tratar varios síntomas a la vez si estos se presentan en forma concomitante. Un ejemplo es la depresión y/o ansiedad cuando asociada con falta de apetito, en este caso la elección puede ser la Mirtazapina o cuando hay dolor neuropático cuya indicación será la duloxetina (13).

No parece haber diferencias importantes entre los ISRS, mirtazapina, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos y el pla-

cebo, aunque la tasa de remisión de depresión a las 6-12 semanas es algo mayor con el uso de ellos. Estos medicamentos están relacionados con más abandonos del tratamiento y más efectos adversos (sequedad de boca, mareos). En los casos de depresión mayor severa, o cuando la depresión leve-moderada no mejora con intervenciones no medicamentosa, o hay una asociación de una patología mental previa que tuvo respuesta a antidepresivos, se recomienda su administración vigilando la aparición de efectos adversos (4, 5). En depresión leve o moderada, se sugiere vigilancia hasta las 12 semanas, ya que puede haber remisión espontánea de los síntomas e indicar intervenciones no medicamentosas como son la estimulación cognitiva, ICE e interacción social

Aquellos medicamentos con múltiples mecanismos de acción como son la venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina y tianeptina o vortioxetina, tienen mayor eficacia que el resto en la depresión geriátrica mejorando la función cognitiva y siendo muy bien tolerados. Se administran a la misma dosis y en la misma duración que en pacientes sin demencia. Los síntomas depresivos pueden empeorar la progresión del deterioro cognitivo por lo que no es conveniente retrasar excesivamente el tratamiento medicamentoso (16).

Una vez indicado el tratamiento con antidepresivos en pacientes cursando una depresión, se deben mantener durante 1 año, luego del cual se retiran en forma lenta para evitar el síndrome de discontinuación sobre todo en aquellos de vida media más corta (venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina). Cuando aparece una recaída posterior se debe considerar su uso en forma permanente (8).

## Apatía

Definida como el estado de desinterés y falta de motivación o entusiasmo en que se encuentra una persona que comporta indiferencia ante cualquier estímulo externo. En la apatía, a diferencia de la depresión, es el cuidador o la familia que hacen referencia a este síntoma, mientras que el paciente no reporta ningún cambio en su estado. No obstante, es importante considerar que existen cierta sobreposición entre la apatía y la depresión, como son la pérdida de interés en las actividades, la anergia, el enlentecimiento psicomotor, la fatiga y la disminución de la introspección.

Es el síntoma de aparición más temprana, más prevalente y estable (48 al 92% de los pacientes la presentan). No responde a la administración de antidepresivos ISRS por lo que en el caso de que se hayan indicado por otra causa hay que evaluar la posibilidad de su retiro o la reducción de su dosis. Si se asocia apatía y síndrome depresivo, se deberá usar antidepresivos de tipo noradrenérgicos y, en especial dopaminérgicos como es el bupropión, vigilando su potencial aumento de la presión arterial y su efecto proconvulsivante. También se pueden administrar ICE, metilfenidato, modafinilo o atomoxetina.

El metilfenidato puede demostrar eficacia en el tratamiento de la apatía y puede tener beneficios leves para la cognición y el rendimiento funcional en los pacientes con EA, aunque

este resultado se asocia con evidencia de baja calidad.

## Trastornos del sueño

No hay muchos estudios que apoyen el uso de antidepresivos para los trastornos del sueño. Los que se han utilizado con mayor frecuencia, cuando fallan las medidas no medicamentosas, son los de perfil sedativo a dosis bajas como son 15mgr. de Mirtazapina, o 50 mgr. de Trazodona. Sin embargo, la guía NICE, 2018 no lo recomienda.

No es menor que el uso de antidepresivos mejore los aspectos que tienen que ver con los cuidados del paciente como se ve con la administración de Mirtazapina, mejorando la sobrecarga del cuidador y de hecho también los SPCD (17).

## Agitación

Los ISRS (sertralina y citalopram) han demostrado similar o mayor eficacia que los antipsicóticos y el placebo en pacientes con EA, pero no en pacientes con demencia por cuerpo de Lewis.

## Ansiolíticos e inductores del sueño

Lamentablemente su uso es muy extendido tanto en su frecuencia como en el tiempo de administración a pesar de que han demostrado sus efectos adversos (tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, caídas, fracturas, deterioro cognitivo) (18).

La recomendación general es evitar su uso en pacientes con deterioro cognitivo y demencia, por lo que, cuando el paciente los tiene indicados, se intentará su retiro en forma gradual y lenta para evitar el síndrome de abstinencia que pueden generar. Su indicación se hace cuando ya se han tratado las posibles causas de insomnio y este no responde. Se deberán utilizar las de vida media corta, como el lorazepam por periodos breves entre 1 a 3 semanas y en dosis bajas (0,5 mg) evitando las de vida media más larga como son el Diazepam y el Clonazepam (6).

El lorazepam o la zopiclona siempre en dosis baja puede ser útil para prevenir o reducir la agitación en situaciones estresantes (19) Se deben utilizar la dosis efectiva más baja posible, y siempre es mejor la vía oral que las otras formas de administración. La vía intramuscular se reserva solamente en situaciones de emergencia siempre que no hayan resultado otras alternativas como el haloperidol o la olanzapina IM.

Una nueva clase de hipnóticos se han investigado para el mantenimiento del sueño (Suvorexant y Lemborexant). Los resultados han mostrado cierta eficacia como con el suvorexant en dosis de 10 a 20 mgr. en pacientes con EA leve, pero puede provocar somnolencia diurna (20).

La melatonina y el ramelteón (agonista selectivo del receptor de melatonina). se ha usado para el insomnio debido a su buen perfil de seguridad, pero no demuestra ser muy eficaz (21).

La melatonina podría ser utilizada en el trastorno del sueño

REM en personas con demencia por enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (5) Es bien tolerada y no tiene efectos adversos sobre la cognición, ni sobre actividades de la vida diaria. Tiene bajo potencial de abuso y no tiene síntomas de abstinencia significativos. Sin embargo, puede producir sueños anormales, irritabilidad y sedación residual durante el día, por lo que hay que tener precaución en los pacientes con riesgo de caídas (22).

## Antiepilépticos o estabilizantes del humor

Gabapentina y pregabalina se han usado en pacientes con demencia para tratar la agitación y la agresividad, pero pueden producir mareos, somnolencia y falta de coordinación motora que aumentan el riesgo de caídas. Son muy usados como alternativa para el tratamiento de la ansiedad o insomnio (75-150 mg de pregabalina por la noche) (23).

El valproato se ha usado en el tratamiento de la agitación/agresión (24), pero no ha mostrado eficacia y está asociado a efectos adversos. No se debe utilizar a menos que esté indicado para otra afección concomitante como en la exaltación del humor en paciente con patología previa (5).

La carbamazepina en dosis de 300-400 mg demostró cierta efectividad en síntomas como la agresión (25), pero tiene muchos efectos adversos e interacciones con otros medicamentos. No se recomienda de rutina por su toxicidad hematológica y las posibles interacciones con otros fármacos usados en estos pacientes.

El levetiracetam y lamotrigina se utilizan en pacientes con EA y epilepsia. La lamotrigina ha evitado el aumento de la dosis de antipsicóticos en la agitación (26).

## Conclusiones

Siguiendo los modelos biopsicosociales del enfermar diremos que, en la génesis de los trastornos cognitivos, como en cualquier otra patología, intervienen factores genéticos, ambientales y también psicológicos.

Aún hoy no podemos intervenir en los genéticos, pero si en los factores epigenéticos, psicológicos, ambientales y sociales.

Sabemos que más del 90% de los pacientes demenciados tiene algún SPCD y que su tratamiento es complejo, debiendo implementar medidas adecuadas no solo con el paciente sino también en el binomio que forma este con su cuidador.

El primer paso de nuestra intervención incluye: diagnóstico y tratamiento de enfermedades intercurrentes, intervención en factores ambientales, físicos e intervenciones no medicamentosas.

Estas cuentan con la mayor evidencia que apoya su utilidad para la reducción de los SPCD, y se centran sobre todo en el entrenamiento en habilidades de resolución de problemas.

La Indicación del uso de medicamentos tiene que ver con la falta de respuesta a las estrategias no medicamentosas o con la intensidad de la sintomatología. Decidido esto se recomienda: ajustar los medicamentos al grupo de síntomas más

problemático, utilizar la dosis menor posible e intentar reducir la dosis gradualmente. Son de primera línea cuando hay ideación suicida, psicosis y agresión, pero no son efectivos en los problemas de la memoria, la inatención, las verbalizaciones repetitivas, ni en la deambulación errática

Dentro de los tratamientos farmacológicos, los antipsicóticos son ampliamente utilizados. Los estudios han demostrado cierta eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos y en la agitación/agresividad, pero también efectos adversos como, el aumento en la mortalidad, los ictus y otros efectos secundarios como parkinsonismo. Los de mejores resultados los tienen la risperidona (el más estudiado de todos) el aripiprazol y la olanzapina.

Su uso queda limitado a pacientes con agitación o psicosis grave que suponga un riesgo para la salud, tanto de ellos como para sus cuidadores.

En el caso de tener que utilizarlos se deberá explicar a la familia, el por qué se han indicado, así como los riesgos y beneficios que conllevan, informándoles además que tienen un horizonte temporal de retirada (27).

Siguiendo estas pautas, diremos que cuando a las 4 semanas de su administración no hay respuesta, se deberán sacar gradualmente y si hay respuesta se esperará 4 meses para su retiro que será gradual y siempre vigilando la aparición de efectos adversos o de reincidencia de las SPCD. Que hayan remitido no significan que no vuelva a aparecer. En este caso, y habiendo transcurrido cuatro meses desde su desprescripción se evaluará la posibilidad de indicarlos a permanencia.

Nunca utilizar antipsicóticos de depósito a no ser que el paciente los reciba con anterioridad por enfermedades psiquiátricas previas.

Dentro de los antidepresivos los que cuentan con más estudios son los IRSS entre ellos la sertralina y el citalopram que han demostrado escasos resultados con respecto a placebo. No se indican en pacientes con apatía por no ser eficaces en esta.

Con respecto a los ICE mostraron modestas mejorías con respecto al placebo y no hay diferencias significativas entre ellos, pero si hay que tener en cuenta sus efectos adversos. La memantina ha mostrado cierta eficacia y su efecto adverso más corriente es la sedación.

Con respecto tanto a las BZD y los estabilizadores del humor no han demostrado efectividad, pero producen muchos efectos adversos por lo que se reservan solo en situaciones puntuales (agitación aguda para las BZD o episodios de exaltación del humor para los estabilizantes).

## En síntesis

### Un algoritmo de tratamiento simplificado sería:

- Usar siempre primero las estrategias no medicamentosas que se deben continuar, aunque se haya decidido agregar medicamentos.
- Evaluar la gravedad de la demencia. Si es leve o moderada se tratará con ICE, si es moderada a severa, con ICE y Memantina. retrasando así el deterioro cognitivo y con él la presencia

de los SPCD.

- Definir los grupos de síntomas que se van a tratar eligiendo en primera instancia aquellos que causen mayores molestias en el paciente, cuidador, familia o en su entorno.

- Tanto la depresión como la ansiedad, la agitación o la agresividad se tratarán con IRSS (citalopram o sertralina). Los antidepresivos con múltiples mecanismos de acción tienen mayor eficacia en la depresión geriátrica mejorando la función cognitiva y son bien tolerados.

- Si el paciente cursa con exaltación del humor se elegirán estabilizantes como el divalproato o la carbamazepina.

- Si el paciente tiene sintomatología psicótica se indicarán antipsicóticos atípicos como la risperidona, aripiprazol u olanzapina.

- Para la agitación la indicación es la trazodona o ISRS.

- Si hay trastornos del sueño se tendrá en cuenta la higiene del sueño como primera medida. No usar BZD, ni quetiapina, la melatonina se indica en trastorno del sueño REM en personas con demencia por enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy.

- Siempre usar monoterapia.

- Cuando no hay respuesta a la medicación se retira a las 4 semanas en forma gradual, evaluando la posibilidad de aparición nuevamente de los síntomas.

- Si hay respuesta se retira a los 4 meses en forma paulatina teniendo presente la posibilidad de su reinstalación.

- Solo se combinan medicamentos si no hay respuesta o si el paciente tiene varios síntomas concomitantes.

- Se deberá evaluar los efectos adversos y control de los riesgos cerebrovasculares y cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la diabetes, y la fibrilación auricular.

- En el caso de que luego de 4 meses haya reaparición de la sintomatología, se volverá a indicar el tratamiento medicamentoso evaluando la posibilidad de que este sea por un largo período.

Y para finalizar, la demencia es una enfermedad crónica e irreversible y dentro.

de sus factores de riesgo destacamos la baja educación, la obesidad, consumo de alcohol, la depresión, el aislamiento social, la inactividad física, la diabetes, problemas auditivos y motrices y hasta la polución ambiental.

Como vemos hay un 50% de los factores de riesgo que pueden ser modificables mediante políticas preventivas en salud, pero que implican la inversión de recursos económicos que en la mayoría de nuestros países latinoamericanos no están asignados para estos rubros.

Será necesario y un desafío entonces, el implementar estrategias que impidan que seamos, analfabetos, pobres, viejos y "locos".

## Bibliografía

- 1. Alzheimer's Association. (2021). 2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement.* <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
- 2. Hodgson, N. A., Gitlin, L. N., Winter, L., & Czeglanski, K. (2011). Undiagnosed illness and neuropsychiatric behaviors in community residing older adults with dementia. *Alzheimer disease and Associated Disorders*, 25(2), 109–115.
- 3. Gerlach, L. B., & Kales, H. C. (2020). Managing behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(2), 315-327.
- 4. Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5 Suppl 1:S5. PubMed PMID: 24565367. Texto completo.
- 5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: NICE; 2018. PubMed PMID: 30011160. Texto completo.
- 6. Olazarán-Rodríguez J, López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Criterios CHROME para la acreditación de centros libres de sujeciones químicas y para una prescripción de psicofármacos de calidad. *Psicogeriatría*. 2016;6(3):91-8. Texto completo.
- 7. Waldemar G, Gauthier S, Jones R, Wilkinson D, Cummings J, Lopez O, et al. Effect of donepezil on emergence of apathy in mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(2):150-7. PubMed PMID: 20597141.
- 8. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19(9):1159-79. PubMed PMID: 22891773. Texto completo.
- 9. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R, et al; CCCDTD5 participants. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16(8):1182-95. PubMed PMID: 32725777. Texto completo.
- 10. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2017;31(2):147-68. PubMed PMID: 28103749.
- 11. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf.* 2010;33(4):273-88. PubMed PMID: 20297860.
- 12. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e190828. PubMed PMID: 30901041. Texto

completo.

- 13. McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Med Clin North Am.* 2020;104(5):807-25. PubMed PMID: 32773047. Texto completo.
- 14. Hasnain M, et al 2013 Escitalopram and QTc prolongation July 2013. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* 38(4):E11 DOI:10.1503/jpn.130055 Source PubMed.
- 15. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(8):CD003944. PubMed PMID: 30168578. Texto completo.
- 16. Agüera Ortiz L, Carrasco M, Sanchez Perez M (2021) *Psiquiatría General Elsevier 3ª Edición*, 223-235.
- 17. Romeo R, Knapp M, Hellier J, Dewey M, Ballard C, Baldwin R, et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2013;202:121-8. PubMed PMID: 23258767. Texto completo.
- 18. Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(10):pyv055. PubMed PMID: 25991652. Texto completo.
- 19. Cummings J, Lai T-J, Hemrungsorn S, Mohandas E, Yun Kim S, Nair G, et al. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(3):159-66. PubMed PMID: 26778658. Texto completo.
- 20. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13229. PubMed PMID: 33289311. Texto completo.
- 21. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(11):CD009178. PubMed PMID: 33189083. Texto completo.
- 22. Papillon-Ferland L. Should Melatonin Be Used as a Sleeping Aid for Elderly People? *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(4):327-9. PubMed PMID: 31452545. Texto completo.
- 23. Supasitthumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S, Woo VL, Abdool PS, Davies SJC. Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(4):690-703. PubMed PMID: 30575088. Texto completo.
- 24. Baillon SF, Narayana U, Luxenberg JS, Clifton AV. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(10):CD003945. PubMed PMID: 30293233. Texto completo.
- 25. Yeh Y-C, Ouyang W-C. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(4):185-93. PubMed PMID: 22453066. Texto completo.
- 26. McDermott CL, Gruenewald DA. Pharmacologic Management of Agitation in Patients with Dementia. *Curr Geriatr Rep.* 2019;8(1):1-

- 11. PubMed PMID: 31341757. Texto completo.
- 27. Canto de Hoyos, María, Garrido Araceli (2021) Tratamiento farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia Elsevier.

## Bibliografía adicional

- Abizanda Soler, P; Rodríguez Mañas, L: Tratado de Medicina Geriátrica. 2015 Elsevier. España; Capítulo 64, p: 501-506.
- Kabanchick A., 2022 Psicosis en la vejez fascículo 5 ed. ScienS.
- Kales,H; Gitlin,L; Lyketso, C: Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia.: BMJ. Enero 2015;350(369): 1-17.
- Liljegren M, Naasan G, Temlett J, Perry DC, Rankin KP, Merrilees J, et al.os.6 feb. 2015 [JAMA Neurol 2015; Jan 5. [Epub ahead of print]].
- Lyketso, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA*, 288(12), 1475.
- McShane, R. (2000). What are the syndromes of behavioral and psychological symptoms of dementia?. *International Psychogeriatrics*, 12(S1), 147-153.
- Organización Mundial de la Salud. Demencia. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- Porto V. Sarubbo L. (2019) Antipsicóticos en la Demencia: usos, riesgos y recomendaciones. *Revista de Psicofarmacología*, 118, 4-8.
- Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008191. PubMed PMID: 21328305. Texto completo.
- The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): International Psychogeriatric Association. [www.ipa-online.org](http://www.ipa-online.org).
- Wancata, J., Windhaber, J., Krautgartner, M., & Alexandrowicz, R. (2003). The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 33(3), 257-271.

## Prof. Dr. Luis M. Zieher, Dr. Diego Cohen

1. Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.  
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.  
2. Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).  
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.  
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2022  
Fecha de aceptación: 27 de junio de 2022

# La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión

## Resumen

En este trabajo, se presenta un paradigma del modelo de procesamiento en redes por niveles en el sistema nervioso central (SNC) para comprender uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de los trastornos depresivos. Se conceptualiza el conectoma como la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos del sistema nervioso. Integrado por centros neuronales y sus conexiones hacia otros nodos, el conectoma se autoorganiza en módulos que pueden verse afectados en ciertas patologías como la depresión. Las investigaciones comprueban en animales y hasta cierto punto en humanos que los antidepresivos producen modificaciones en la plasticidad neuronal, mediante un proceso en el cual las redes neuronales, dependientes de la actividad, reajustan su estructura para representar de mejor manera el medio interno, el entorno y de esta manera modificar patrones cognitivos, afectivos y ejecutivos que permiten un equilibrio en el sí mismo y una mejor relación con el mundo externo.

Se explica la configuración de sistemas afectivos, cognitivos y de default como organizadores básicos de conductas que configuran la salida del cerebro. En este sentido se analiza la hipótesis de *Sheline* de la hiperconectividad de estos sistemas en la depresión y la normalización de dicha hiperconectividad mediante la administración de antidepresivos (citalopram en el modelo de investigación). Finalmente se explora el rol de uno de los *hubs* representado por la Habénula que funcionaría un estado de hiperconectividad en ciertos estados depresivos.

## Palabras clave

Conectoma – Sistemas neuronales – Red neuronal – Depresión – Antidepresivos.

Zieher LM, Cohen D. "La moderna ciencia de redes y la fisiopatología de la depresión". *Psicofarmacología* 2022;130:16-22.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](https://sciens.com.ar)

## Introducción

La depresión es una enfermedad de alta prevalencia, Lam (1) considera que una de cada siete personas tendrá un episodio depresivo en su vida, de estas un gran número padecerá una evolución recurrente y/o crónica, afirma que en la actualidad la depresión es el desorden con mayor cantidad de años vividos en discapacidad. Las tasas de prevalencia pueden variar según la región o país, por ej. en EE.UU. es de 8,3 % anual, mientras que en Japón es de 2.2 % anual. Se estima

que la depresión representa entre el 1.3 % al 4, 4% de todas las muertes prematuras y por discapacidad en el mundo. Respecto al género, la prevalencia de depresión mayor durante la vida es de 1,6 a 3.1 veces más frecuente en mujeres que en hombres. La depresión en mujeres comienza en la pubertad, el agravamiento puede coincidir con la menstruación. La edad promedio para la presentación de la depresión varía de 24 a 35 años, con una edad media de 27 años, actualmente la depresión puede presentarse a edad más temprana, por ejemplo, 40 % de los pacientes deprimidos, tienen su primer episodio

a los 20 años. Por otra parte, la respuesta al tratamiento farmacológico alcanza a cerca del 60 % de los pacientes con DM (depresión mayor). En el tratamiento de la DM, los antidepresivos (AD), son efectivos en un porcentaje cercano al placebo, por tanto, la respuesta a placebo es alta alrededor del 35-45 % (2). El estudio STAR\*D (*sequence treatment alternatives to relieve depression*, por sus siglas en inglés), muy citado, muestra resultados decepcionantes si se analizan en detalle las tasas de remisión (2-4). En la fase 1 del estudio, solo el 17,8 % de los pacientes tratados con citalopram obtuvieron remisión, y no padecieron recaídas confirmadas en una o más de las 12 evaluaciones propuestas. Luego de las cuatro fases de combinación de tratamientos, la tasa acumulada de pacientes sin una recaída confirmada mejora únicamente hasta el 23,5 %, si se suman los abandonos, solamente un 2,7 % obtienen un valor en las escalas del protocolo de remisión tras las cuatro fases de tratamiento. La situación actual informa por ej. que la combinación de AD entre sí y con otros fármacos son la categoría de fármacos más utilizada en EE.UU. donde son usados por el 13 % de la población (5). Teniendo en cuenta las limitaciones actuales de la respuesta a ATD IRSS (inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos) el costo monetario de nuevos tratamientos, como la administración intranasal de esketamina o los tratamientos no farmacológicos como la estimulación vagal o la estimulación magnética transcraneal consideramos que es de difícil acceso en la atención primaria, creemos que es necesario conocer con el mayor detalle posible los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al episodio depresivo y cómo pueden ser corregidos por los AD.

Por lo tanto el objetivo principal de este trabajo es demostrar mediante la teoría de la organización de redes, la disrupción, mal funcionamiento o desconexión de ciertos circuitos y su influencia en la enfermedad depresiva, a niveles macroscópicos organizados en regiones, y a niveles microscópicos organizados en redes con sus correspondientes núcleos de origen y su interconectividad a fin de emplear este modelo para comprender uno de los componentes de la neurofisiopatología de un desorden frecuente como la depresión.

La moderna neurociencia de sistemas reúne y comparte conceptos, técnicas y conclusiones que provienen: a) de la teoría de los grafos o teoría de las gráficas; b) de la teoría de los sistemas dinámicos complejos (no lineales) y; c) de las mecánicas estadísticas. Las herramientas de los grafos permiten analizar miles de millones de datos en forma rápida. La teoría de los grafos es una antigua rama de las matemáticas iniciada en 1736 por L. Euler (1707-1783) para solucionar el problema de los “7 puentes de la ciudad de Königsberg”, centrada en representar un conjunto complejo de interrelaciones (redes) que incluye: a) nodos, vértices (“*hubs*”) y b) conexiones (bordes, líneas o “*edges*”) entre ellos. La idea matriz como sucede en las matemáticas es su generalización para representar a través de los nodos y sus lazos una gama amplia de entidades totalmente distintas, pero con propiedades similares en su conectividad por ejemplo una ciudad y sus redes de interconexión (subtes, buses, trenes, etcétera).

En sus orígenes, la teoría de grafos se aplicaba a modelos ordenados, simples o determinísticos, hacia fines del siglo XX, se utiliza dicha teoría al análisis de sistemas complejos que son al mismo tiempo ordenados y azarosos. Los grafos pueden representar redes neuronales (6). Surge así el concepto de redes de pequeño mundo, con nodos centrales y subsidiarios que procesan distinto tipo de información y se integran entre sí con lazos cortos que permiten conformarse en pequeños volúmenes (6). En el desarrollo de los nuevos nodos y sus lazos se tienden a unir a los preexistentes que tienen muchas conexiones y el grado de distribución de las redes resultantes, en escala libre, puede describirse a través de una ley de poder.

Las redes cerebrales, proveen las bases fisiológicas del procesamiento de información y de las representaciones mentales. Los sistemas de redes comparten cierta similitud dentro de su extrema complejidad, la cual es dinámica ya que se autoorganizan permanentemente mediante procesos de plasticidad que incluyen: a) la formación de nuevas neuronas; b) la génesis del cilindro eje o neurita; c) la remodelación de las conexiones mediante múltiples mecanismos que actúan mediante parámetros temporales rápidos y lentos cuyo resultado final es la remodelación cerebral.

## Integración de niveles en el SNC: síntesis

Los sistemas complejos como el SNC, al alcanzar un orden que parte de la interacción de sus elementos, se autoorganizan al superar cierto umbral en base a estructuras de niveles por estratos, siendo un nivel superior a otro nivel inferior, las interacciones entre los elementos de un nivel dado originan nuevos tipos de elementos en otro nivel más alto los que se comportan habitualmente de una manera muy diferente y con una dinámica propia, por ej. el pasaje de las moléculas a las macromoléculas desde allí a las células, de estas a los tejidos, de estos a los órganos y sistemas en el nivel de organismo como considera M. Bunge (1919-2020) y retoma Zieher en uno de sus trabajos (7, 8-12).

Para continuar siendo viable, un sistema complejo deberá organizarse de manera permanente, balanceando sus diversas presiones internas y externas con la finalidad de cambiar y adaptarse, pero intentando siempre mantener su organización esencial.

Al comienzo, los cambios son internos, algunos elementos solo interactúan con estructuras vecinas (comunicación parácrina) acoplándose funcionalmente y formando una subestructura funcional local; pero pronto este orden se va propagando globalmente a todo el sistema por comunicación a distancia, nerviosa o humoral.

Esta propagación del orden se autoreforza por retroalimentación positiva y solo se detiene cuando todos los elementos se han acoplado, el sistema se estabiliza y la retroalimentación se vuelve mayoritariamente negativa con lo cual neutralizará cualquier pérdida de organización: estabilización dinámica u homeostasis, pero cuando se produce una modificación en el entorno (externo o interno), los elementos que directamente

interactúan con él, tendrán que acoplar sus respectivas estructuras funcionales: alostásis o cambio alostático (13). Este orden se propagará hacia adentro hasta que el sistema completo se acople a la nueva situación. Los cambios alostáticos pueden perpetuarse por fenómenos rápidos o lentos de plasticidad o bien, una vez eliminada la fuente de cambio, retornar a la situación homeostática previa (13, 14).

## Conectividad en el SNC

El conectoma es la descripción completa de las conexiones estructurales entre elementos del sistema nervioso (Figura 1). Las “gráficas” son modelos simples de un sistema basados en un conjunto de nodos (*hubs*) y márgenes o bordes (*edge*) que representan interacciones o conexiones entre nodos (6, 15). La topología aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos por las relaciones de nodos y bordes. Los nodos pueden ser topológicamente importantes como nodos centrales o poseer grados variables de centralidad de acuerdo con el número de bordes o el grado de centralidad entre nodos (13, 16).

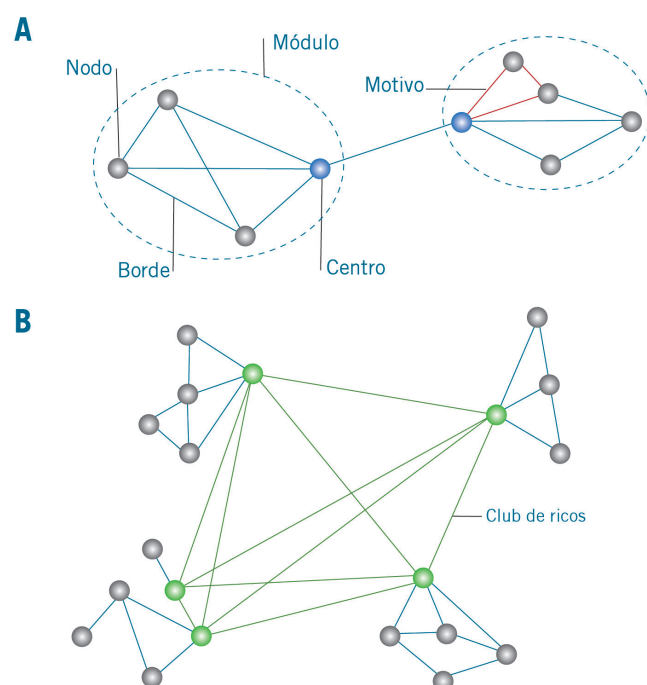
La robustez es el grado de resiliencia de una red para afrontar “lesiones”, como la remoción de nodos o bordes en sus propiedades topológicas. Las redes así establecidas tienen dos propósitos importantes: una tendencia a minimizar el costo físico y metabólico del cableado de la red (promoviendo la formación de circuitos y módulos locales) y en segundo lugar la necesidad de invertir recursos en las cualidades de la red que permiten promover la eficiencia de esta. La topología

aplicada a una red, marca el patrón de dichas interconexiones, definidos en las relaciones de nodos y bordes (15, 16). Las proyecciones axonales largas entre neuronas alejadas resultan menos probables y más costosas, tanto en términos materiales (proteínas, organelas, etcétera) como energéticos (6, 7). Es por ello que, a lo largo de la evolución, se ha tratado de minimizar el volumen del cerebro y el largo axonal, creándose las redes y microcircuitos de pequeño mundo, estas últimas han sido caracterizadas en redes cerebrales de la formación reticular del tallo cerebral de los vertebrados (7, 13, 15).

## Hipótesis del nexus dorsal en depresión

Sheline y col. (17, 18) presentan un enfoque novedoso de la conectividad cerebral en los trastornos depresivos. Mediante el uso de técnicas neuroimagenológicas que miden la conectividad funcional en estado de reposo, han permitido comprender las conexiones intrínsecas del cerebro en la DM, usando resonancia magnética funcional (fMRI). Con esta técnica, se han estudiado regiones y redes, en particular, las involucradas en el procesamiento de tareas, su evaluación y ejecución. Un sistema importante es la red de control cognitiva (*control cognitive network* por sus siglas en inglés, CCN) donde se detectaron anomalías relacionadas con depresión en tareas de toma de decisiones y resolución de conflictos. En algunos estudios se detectaron aumentos de la conectividad “efectiva” en pruebas de tareas entre la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y el cíngulo anterior (AC) en la depresión. Un segundo sistema es la red que funciona en modo de defecto DMN (*default mode network*, DMN por sus siglas en inglés) definida funcionalmente por su conducta coordinada con mayor actividad en reposo y disminución en las tareas dirigidas a objetivos. La DMN es importante en procesos auto-referenciales que incluyen las saliencias de claves internas y externas, el recordar el pasado y planificar el futuro. Sheline y col. (17, 18) encuentran mayor conectividad relacionada con depresión en tareas que involucran regulación emocional en regiones mediales que corresponden a las áreas de Brodmann (AB) 8 y AB 9 que topográficamente ligadas al giro frontal dorsal en la depresión (autointrospección y regulación emocional). Un tercer sistema es el que conforma la red afectiva (*affective network* por sus siglas en inglés AN) con las respectivas conexiones de las divisiones afectivas en la corteza cingulada anterior (CCA) pre y subgenual involucradas en el procesamiento emocional y sus conexiones con el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras límbicas relacionadas con las emociones y el estado de ánimo con funciones viscerales y sus manifestaciones clínicas como el miedo, la vigilancia y la regulación autonómica-visceral (17). Usando fMRI en estado de reposo y midiendo las fluctuaciones espontáneas de menos de 0.1 Hz en la señal BOLD (*blood oxygen level-dependent signal fluctuations during activity*, por sus siglas en inglés) encontraron coherencia dentro de las redes específicas corticales y subcorticales aun en zonas anatómicamente distantes en ausencia de tareas pudiendo detectar y determinar la

**Figura 1**  
**Representación esquemática del conectoma**



Adaptado de ref. 6,13.

correlación con depresión en las tres diferentes redes: CEN, DMN y AN. Comparando sujetos depresivos y controles, cada una de estas tres redes, muestran aumentada conectividad en pacientes con depresión en una misma región de la corteza dorsalmedial prefrontal bilateral (DMPFC). En los pacientes con depresión, la conectividad medida por fMRI, se encuentra dramáticamente incrementada en amplias regiones (16, 17, 18) de cada una de las tres redes y las mismas confluyen en una región que denominan *nexus dorsal* (*dorsal nexus* por sus siglas en inglés, DN). Usando fMRI en estado de reposo y midiendo las fluctuaciones espontáneas de menos de 0.1 Hz en la señal *BOLD*, encontraron coherencia dentro de las redes específicas corticales y subcorticales, aun en zonas anatómicamente distantes en ausencia de tareas pudiendo detectar y determinar la correlación con depresión en las tres diferentes redes: CEN, DMN y AN (16-18).

Comparando sujetos depresivos y controles, cada una de estas tres redes, muestran conectividad aumentada en la DM) en una misma región de la DMPFC bilateral. En sujetos con DM, la conectividad medida por fMRI, se encuentra dramáticamente incrementada en amplias regiones de cada una de las tres redes (Figura 2).

El ND comprende:

- La región medial del AB 9
- Una porción de la CCA (AB 32)
- Una pequeña porción de la región medial del AB 8

Estos hechos, permitirían explicar con un solo modelo como síntomas tan diferentes en su origen coexisten en la semiología de la DM:

- Deficiente capacidad para encarar las tareas cognitivas
- Rumiación
- Aumento del foco en sí mismo (esquemas autorreferenciales)
- Vigilancia aumentada
- Desregulación emocional, visceral y autonómica

EL ND cumple un rol crítico, vía “cableado caliente” (*hot wiring*) en las tres áreas que confluyen en esa región y sugieren los autores que la disminución de la conectividad a nivel del ND podría representar un blanco potencial de tratamientos los antidepresivos (17, 18).

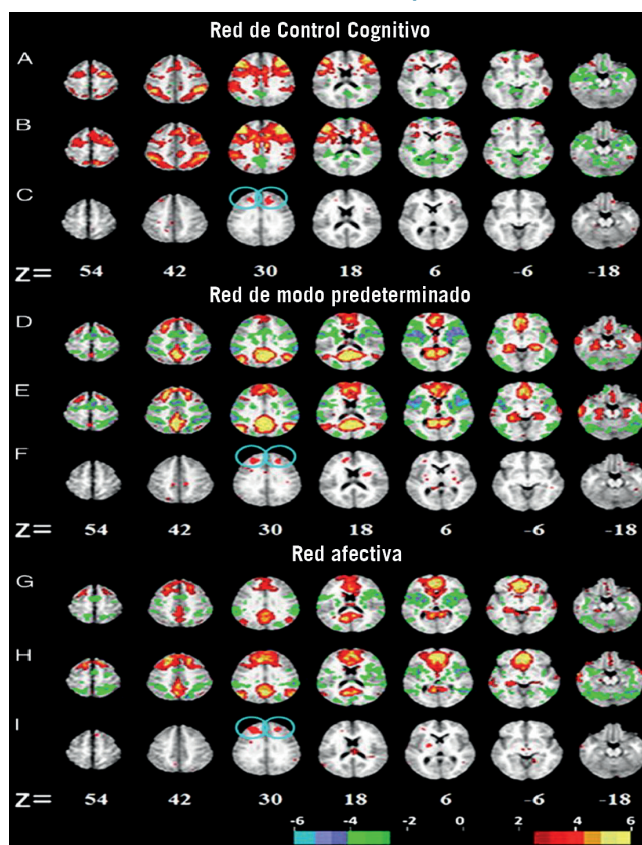
En la Universidad de Zurich, Scheidegger y col. comprueban que la ketamina i.v. (45 min. de S-ketamina 0.25 mg/kg) reduce la conectividad del ND con efecto máximo a las 24 hs. de la infusión, en concordancia con su máximo efecto antidepresivo (19). Los mismos autores midiendo la conectividad en estado de reposo luego de la privación de sueño, también encuentran disminución del *hot wiring* a nivel de ND (20). En estudios de privación de sueño, se encontró también que la actividad aumentada antes del tratamiento, en CCA se redujo luego del tratamiento exitoso por privación del sueño, se correlacionó con actividad aumentada metabólica en la DLPFC lo que estaría indicando un aumento del control *top-down* del procesamiento emocional negativo, bien fundamentado por

Beck y colaboradores, y relacionado con el procesamiento de la “tristeza” (21).

Esta hipótesis del ND se corrobora también a los 7 días de la administración de citalopram mediante disminución de la actividad previamente aumentada de la actividad del ND (22). Todos estos modernos estudios reafirman plenamente la “hipótesis de redes” de Castren, a treinta años de su formulación, con resultados científicos sólidos que muestran el avance de la neurociencia de sistemas y sus proyecciones, para poder comprender la variada signo-sintomatología de la depresión y encarar científicamente su tratamiento (23, 24). La hipótesis de Castren, parten de las investigaciones que comprueban en animales y hasta cierto punto en humanos que los antidepresivos producen modificaciones de la plasticidad neuronal, mediante un proceso en el cual las redes neuronales, dependientes de la actividad, reajustan su estructura para representar de mejor manera el medio interno y el entorno (13). Castren sostiene en términos generales que los trastornos del humor se encuentran asociados a cambios estructurales en la red neuronal, que conducen a déficits en el procesamiento de la información. La red neuronal se modifica mediante la experiencia a punto de partida de la recepción de *input* ambientales pero que deben ocurrir en períodos críticos de tiempo a la manera de ventana de oportunidades, es así como los cambios resultan variables y dependientes de la experiencia, las modificaciones en la plasticidad, se producirían

Figura 2

#### Activación del sistema de redes en la depresión



Adaptado de ref. 17

en etapas casi siempre fijas. Fuera de estos períodos críticos la plasticidad se encuentra confinada a cambios en las conexiones sinápticas. Luego del cierre del mencionado período crítico, la plasticidad se torna más restringida y se basa en el fortalecimiento de las sinapsis existentes, mediante el proceso de potenciación a largo plazo (LTP) o se debilitan mediante el proceso de depresión a largo plazo (LTD).

Para Castren, resulta claro que la recuperación de la depresión no es consecuencia de la concentración de aminos biógenas o de la expresión genética. La depresión refleja cambios estructurales y plásticos en las redes neuronales específicas que intervienen en la adaptación a las condiciones ambientales. La depresión resultaría de disfunciones o cambios estructurales en las redes neuronales, que guían la conducta relacionada con el humor para adaptarse apropiadamente y en forma óptima a los *inputs* que provienen del entorno que se ve reflejada en la latencia de aparición de los efectos de los antidepresivos (AD) (13).

En opinión de Castren, los AD, inician un proceso de ajuste en la red, estas se reajustan para representar mejor el medio externo y el interno, por ejemplo, la fluoxetina favoreciendo la reactivación de procesos de plasticidad, esta acción de la fluoxetina depende de la activación de períodos críticos para procesos de plasticidad que luego redundan en la recuperación funcional de una red que se configuró de manera aberrante durante el desarrollo posnatal (24).

En síntesis respecto de la red neuronal, los AD (junto con la psicoterapia), actuarían configurando una red del período “juvenil”, tomando nuevamente el ejemplo de la fluoxetina, la neo remodelación funcional y estructural que produciría esta droga, ocurre induciendo procesos de plasticidad en regiones cerebrales relacionadas en parte con el procesamiento de las emociones, la fluoxetina produciría plasticidad en la amígdala basolateral reminiscentes de aquellos que se presentan en individuos más jóvenes. En síntesis, la hipótesis de redes aplicada a la depresión propone que los antidepresivos logran el efecto terapéutico mediante un proceso gradual en el cual el aumento de plasticidad inducido por estas drogas facilita la reorganización de redes corticales que permiten ajustarse mejor a las experiencias ambientales (24).

## Habénula: breves nociones de la neuroanatomía

La habénula (Hb) es una estructura cerebral filogenéticamente muy antigua presente en la gran mayoría de los vertebrados. Es un área pequeña que forma parte del diencefalo, ubicada en el extremo posterior dorso medial del tálamo y se divide en habénula medial (MHb) y lateral (LHb). La glándula pineal se fija al diencefalo, en cuya base dos pequeñas protuberancias, una de cada lado, forman la Hb que junto con la glándula pineal conforman el epitálamo. Tiene conexiones recíprocas con la glándula pineal y recibe eferencias del sistema límbico y de los ganglios basales principalmente a través de la estría medular. El epitálamo se apoya sobre el tálamo.

La LHb, tiene conexiones bilaterales con el eje HPA y se encuentra relacionada con las emociones, las cogniciones, el procesamiento del estrés, en la regulación del sueño, el procesamiento de recompensas, los ritmos circadianos y biológicos asociados a la regulación de la neurotransmisión monoaminérgica (24).

El fascículo retroflexo (también conocido como tracto habénulo-interpeduncular) conforma la salida de la Hb proyectando a las áreas del cerebro medio involucradas en la liberación de dopamina: sustancia nigra pars compacta (SNc) y área tegmental ventral (VTA) y de serotonina (5-HT): núcleos del rafe medial (MRN) y núcleos del rafe dorsal (DRN). Las eferencias de LHb son mayormente mediadas por el núcleo tegmental rostromedial (RMTg). Las neuronas de la MHb proyectan al núcleo interpeduncular que entre otras áreas proyecta vía neuronas glutamatérgicas al MRN y DRN. Tanto LHb como MHb controlan la liberación de 5-HT. Todas estas redes, indican que la Hb actúa como nodo para las relaciones entre el prosencéfalo o cerebro anterior con las regiones del cerebro medio que regulan las emociones. En ese sentido las manipulaciones de la habénula (lesiones) derivan en alteraciones conductuales en relación con:

- Dolor
- Estrés
- Ansiedad
- Sueño
- Recompensa
- Disfunciones motoras y cognitivas

En relación con las vías DA vinculadas a la predicción de recompensas, la actividad de la Hb se incrementa cuando la recompensa es menor a la esperada, mientras que las mayores a la esperada producen una inhibición. También la Hb aparece hiperactiva en RNM y PET (tomografía por emisión de positrones) en pacientes con DM al igual que en voluntarios normales que reciben un *feedback* negativo por haber fallado en la performance de una tarea.

## Rol de la habénula y sus conexiones en la depresión

Los animales con lesiones en la Hb son hiperactivos, distraíbles y realizan conductas motoras precoces (inadecuadas) medidas en tiempo de reacción a la tarea, lo que se vincula con las conexiones indirectas de la MHb con SNc y VTA. La estimulación eléctrica de la Hb en animales inhibe la actividad DA en SNc y VTA, esto produce inmovilidad y la clásica triada: lucha, huida o relajación generando una reacción de congelamiento (*freezing*) ante estímulos aversivos.

La activación inducida por el estrés agudo sobre la MHb es mediada por respuestas inmunes reflejadas en niveles aumentados de la citoquina proinflamatoria interleuquina 19 (IL-18, estrés por restricción). En el estrés repetido en monos se estimulan las neuronas de la LHb (y se inhiben los

de la MHb por inhibición de las neuronas DA en SNc y VTA). Lo mismo sucede en un modelo congénito de no respuesta (*helpless*) frente a repetidos estímulos aversivos que como es bien conocido representa un modelo animal de depresión. La LHb, expresa receptores para CRH, pero se desconocen sus acciones, resulta probable que intervengan en la respuesta al estrés ya mencionado y la relación de este último con los estados depresivos (25).

En ratas, las neuronas de la Hb resultan hiperactivas como en otros modelos de depresión, por ejemplo, la administración de alfa-metil p-tirosina y abstinencia crónica a anfetaminas, las lesiones de la Hb en ratas reducen las conductas de tipo depresivo, estas evidencias llevan a la proposición del uso de la estimulación cerebral profunda a fin de manipular la actividad de la Hb (un caso exitoso de su uso en la depresión refractaria en humanos).

Por otra parte, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, proyectan hacia la LHb utilizando CRH como neurotransmisor. Durante las situaciones de estrés y experiencias adversas, tanto la LHb como el eje HPA se activan concomitantemente.

En relación con el sueño, al tener la Hb conexiones recíprocas con la glándula pineal y los ganglios de la base, la Hb inhibe las neuronas DA del VTA y SNc, lo que lleva a la supresión de la actividad motora, por otra parte, la hiperactividad de la Hb también suprime la actividad motora en momentos de vigilia. Por otra parte, la mayor actividad de la Hb, aumenta la actividad REM (*rapid eye movements* por sus siglas en inglés) y el sueño de ondas lentas presentes en algunos pacientes con depresión (25).

Las evidencias experimentales sostienen que la hiperactividad de la LHb, que es un centro antirecompensa, se encuentra vinculada a la depresión al producir disminución de la actividad de las redes DA y 5-HT, que se manifiestan clínicamente como anhedonia, sentimiento de desamparo y un foco aumentado en el recuerdo de situaciones negativas. La habilidad para actualizar las expectativas del ambiente basadas en recompensas y estímulos aversivos refleja importantes mecanismos de supervivencia relevantes para la capacidad de adaptación a circunstancias cambiantes.

Teóricamente si un individuo vive en un ambiente constantemente aversivo e invalidante bajo condiciones de estrés crónico, se puede comprobar una tendencia de la Hb a descargar en forma frecuente a lo largo del tiempo, traducido clínicamente, esta desregulación neurofisiológica contribuye a percibir un entorno en modo predominante negativo. La Hb descarga con mayor frecuencia cuando existe una discordancia entre las expectativas generadas por el individuo y su confirmación con *inputs* provenientes del entorno. Cuando una respuesta de recompensa es menor a la expectativa generada por consumación de esta, la tasa de descarga de la MHb aumenta con la subsiguiente inhibición de la descarga de las neuronas DA que desde el cerebro medio se dirigen al núcleo accumbens estructura límbica fundamental en las conductas de recompensa, esta situación, conduce a un posible estado

depresivo (25). Por el contrario, si la respuesta esperada de recompensa es equiparable o supera las expectativas del individuo la actividad de la Hb disminuye y conduce a mayor frecuencia de descarga de las proyecciones DA hacia el núcleo accumbens, esta actividad diferencial de los estímulos y las respuestas de la Hb, es esperable que nos “enseñe” hacia la obtención de dicha recompensa y la disminución de la anhedonia síntoma característico, aunque no específico de la depresión.

Otros estudios en humanos (25) muestran mayor actividad de la Hb en un escenario en el que se tienen malas expectativas.

**Nota:** las referencias acerca del rol de la hipótesis de la depresión comprenden las referencias 25 a 30.

## Conclusiones

El proceso total de información en el SNC, se basa en sistemas de redes (*networks*) que poseen propiedades estructurales y funcionales que derivan de su complejidad extrema. Al tratarse de sistemas complejos con propiedades dinámicas no lineales, las redes se autoorganizan en forma permanente para adecuarse tanto a los procedimientos rápidos, como en el caso de las funciones cognitivas o ejecutivas, como a las más lentas, derivada de la capacidad para generar cambios plásticos con la finalidad de adaptarse a las situaciones cambiantes de los entornos externos y el medio interno. El estudio de la conectividad en el SNC, se ha sistematizado por teorías de gráficas, modelos simples de un sistema, basadas en conjuntos de nodos y márgenes de “pequeño mundo” (ni al azar, tampoco con un orden rígido) de modo tal que el conectoma se organiza en los pequeños volúmenes relativos del cerebro permitiendo una eficiencia alta a bajo costo energético dada la corta distancia entre nodos centrales que procesan gran cantidad de información.

Las proyecciones largas entre regiones distantes del SNC, si bien eficaces en las funciones integradoras, son costosas con la finalidad de mantener su metabolismo y estructura y por consecuencia vulnerables tanto en el desarrollo como en patologías, enfocadas en este artículo en relación con la depresión. Se conceptualiza al conectoma como fenotipo intermedio o endofenotipo con características heredables modificables en las distintas etapas de la vida, desde el desarrollo pre y perinatal hasta el envejecimiento. La hipótesis del ND en depresión sugiere alteraciones sistemáticas en la conectividad entre nodos que procesan cognición (CCN), en modo *default* (DMN) y afectividad (AN), con la particularidad que los tres sistemas convergen en una misma estructura de la corteza prefrontal, denominada por Sheline y col. como *nexus* dorsal. Los sistemas mencionados, alcanzan su máximo desarrollo a partir de los seis años de vida y resultan modulados por experiencias; estresores y traumas como puede ejemplificarse en la historia traumática infantil debido a diversas formas de experiencias adversas tempranas, algunas de ellas constituyen factores de riesgo para el desarrollo de psicopatología durante la infancia; particularmente la adolescencia y la adultez.

Los cambios detectados con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (técnicas de activación cerebral como la estimulación magnética transcraneal) y psicoterapias pueden potenciarse entre sí. Estos tratamientos si bien llevan años empleándose inauguran en las concepciones neurobiológicas de la depresión, indicando la posibilidad de revertirlos con los tratamientos adecuados a cada situación en cada paciente en particular.

Finalmente se presentan datos novedosos acerca de una estructura anatómica del cerebro (HB) y el rol que puede corresponderle en las depresiones. Es una región próxima a la glándula pineal con conexiones regulatorias hacia la vía del rafe (por lo tanto, la descarga de 5-HT) y las vías DA que confluyen hacia el núcleo accumbens y que por tanto regulan respuestas de recompensa. La HB tiene un rol mediador entre la situación actual de un individuo y sus expectativas. La división lateral de la HB tiene receptores para CRH por lo cual podría considerarse una estructura relacionada con el procesamiento del estrés. La depresión en uno de sus tanto modelos neuroquímicos y neurobiológicos se considera como una respuesta al estrés crónico (véase ref. 13).

En modelos animales de experimentación, las neuronas de la HB, resultan hiperactivas al igual que en otros modelos de depresión por ej. la administración de alfa-metil p-tirosina y abstinencia crónica a anfetaminas, las lesiones de la Hb en ratas reducen las conductas de tipo depresivo, estas evidencias llevan a la proposición del uso de la estimulación cerebral profunda a fin de manipular la actividad de la Hb (un caso exitoso de su uso en la depresión refractaria en humanos). La división lateral de la Hb (LH), tiene conexiones bilaterales con el eje HPA y se encuentra relacionada con las emociones, las cogniciones, el procesamiento del estrés, la regulación del sueño, el procesamiento de recompensas, los ritmos circadianos y biológicos y la regulación de la neurotransmisión monoaminérgica, todos o algunas de estos sistemas se encuentran relacionados con las conductas depresivas. Por lo tanto, podíamos considerar a la Hb, como un nodo (*hub*) entre otros que interviene en la fisiopatología de la depresión.

Finalmente, la Hb aparece hiperactiva en técnicas imagenológicas de fMRI y PET en pacientes con depresión mayor al igual que en voluntarios normales que reciben un *feedback* negativo por haber fallado en la performance de una tarea.

#### Referencias bibliográficas

- 1. Lam RW. Depresión. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
- 2. Fábrega AM, Inchausti Aróstegui JA, Valverde A, Pigott E. Acerca del influyente estudio STAR\*D sobre la clínica con antidepresivos: sesgos y resultados. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2018; 133:217-238.
- 3. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR. et al. STAR\*D. CNS Drugs 2009; 23: 627-647.
- 4. Rush A, Fava M, Wisniewski S, Lavori P, Trivedi M, Sackeim H, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. Controlled Clinical Trials 2004; 25(1):119-142.
- 5. Read J, Gee A, Diggle J, Butler H. The interpersonal adverse effects reported by 1,008 users of antidepressants; and the incremental impact of polypharmacy. Psychiatry Res 2017;256: 423-427.
- 6. van den Heuvel MP, Sporns O. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. Nat. Rev. Neurosci. 2019; 20: 435-446.
- 7. Zieher LM. De la neurona a la mente: niveles de acción de los psicofármacos. La integración sistema nervioso central, cuerpo y mente. En: Cohen D. editor. Neurociencia de la neurona a la mente. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2017. p.43-60.
- 8. Bunge M. Emergency and the mind. Neurosci. 1980; 2:501 509.
- 9. Bunge, M. From neuron to behaviour and mentation: an exercise in level. In: Pisker MM, Williams W. eds. Information processing in the nervous system. New York: Raven Press; 1980. p. 1-16.
- 10. Bunge M. The mind body problem. Oxford: Pergamon Press 1980.
- 11. Bunge M. From mindless neuroscience and brainless psychology to neuropsychology. Am Theor Psychol. 1983; 3:113 133.
- 12. Bunge M. De la neurona a la mente. Bol. Arg. de psicología. 1990; 3 (3):1- 7.
- 13. Zieher LM. Organización de las redes cerebrales y el conectoma humano. En: Alvano SA. editor. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª edición. Buenos Aires: Sociedad Iberoamericana de información científica (SIIC); 2016. p 83-92.
- 14. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. Neurobiol Aging 2002; 23: 921-39.
- 15. Sporns, O. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. Biosystems 2006; 85:55-64.
- 16. Zieher LM. Hipótesis de redes en la depresión. En: Zieher LM. Editor. Tratado de psicofarmacología y neurociencia. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Sciens; 2010. p 79-88.
- 17. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. PNAS 2010; 107(24):11020-5.
- 18. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ et al. The default mode network and self referential processes in depression. PNAS 2009; 106: 1942-47.
- 19. Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, Metzger C, Grimm S, Boeker H. et al. Ketamine decreases resting state functional network connectivity in healthy subjects: Implications for antidepressant drug action. PLOS ONE 2012;7(9):e44799.
- 20. Bosch O, Rihm J, Scheidegger M, Landolt H, Stämpfli P, Brakowski J et al. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. PNAS 2013;110(48):19597-602.
- 21. Disner S, Beevers C, Haigh E, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12, 467-77.
- 22. McCabe C, Mishor Z, Filippini N, Cowen PJ, Taylor MJ, Harmer CJ. SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. Mol. Psychiatry 2011; 16: 592-594.
- 23. Castrén E. Is mood chemistry? Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6: 241-6.
- 24. Castrén E. Neuronal network plasticity and recovery from depression. JAMA Psychiatry. 2013;70 (9):983.
- 25. Gold PW, Kadriu B. A major role for the lateral habenula in depressive illness: physiologic and molecular mechanisms. Front. Psychiatry 2019; 10:320.
- 26. Okihide Hikosaka The Habenula: from stress evasion to value-based decision-making. Nat. Rev. Neurosci. 2010; 11: 503-513.
- 27. Kun Li.  $\beta$ CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. Science 2013; 341: 1016-1020.
- 28. Proulx C.D., Hikosaka O. y Malinow R. (2014) Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. Nat. Neurosci. 2014; 17:1146-1152.29
- 29. Welberg, L. Reining in the habenula? Nat. Rev. Neurosci. 2013; 14(10): 669.
- 30. Lawson R, Nord C, Seymour B, Thomas D, Dolan R, Dayan P et al. Habenula responses during appetitive and aversive conditioning in major depressive disorder J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2022, 85: 8.



# Luradon<sup>®</sup>

Lurasidona 20-40-60-80 mg

## Atípico con eficacia antidepressiva

- EPISODIOS DEPRESIVOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV)
- ESQUIZOFRENIA (DSM IV)

• **Afinidad por las necesidades del paciente**

- Diversidad de concentraciones para asegurar una dosificación adecuada

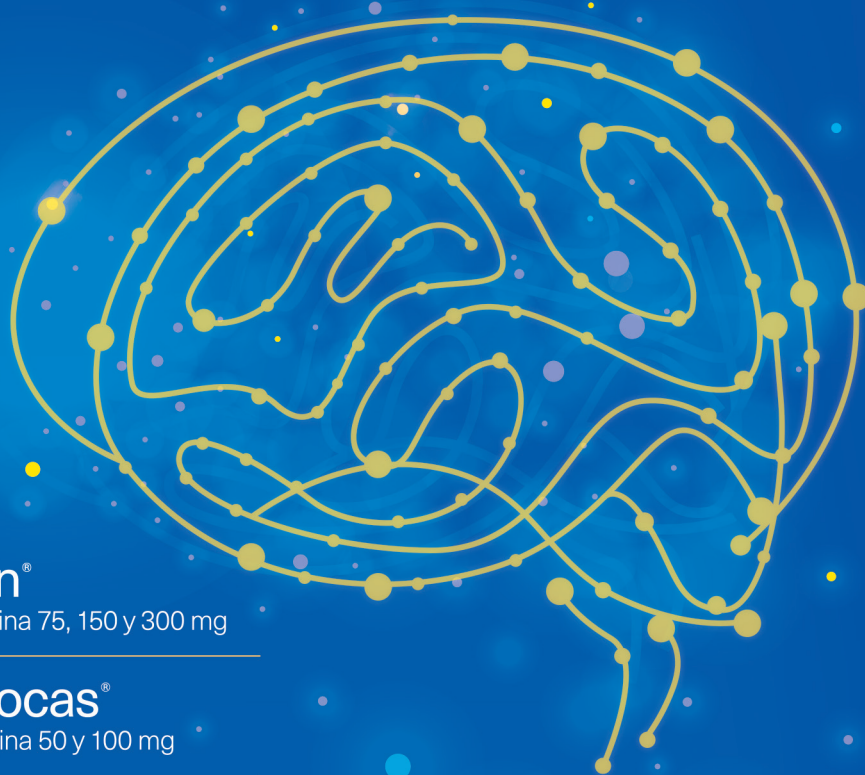


Información  
para  
prescribir



 Gadador

# Neuro- Psiquiatría



• **Alplacin®**  
Alprazolam 1 y 2 mg

• **Clonazam®**  
Clonazepam 2 mg

**Clonazam® Gotas**  
Clonazepam 2,5 mg / 1 ml

• **Deslafax®**  
Desvenlafaxina 50 y 100 mg

• **Duxetin®**  
Duloxetina 30 y 60 mg

• **Elafax®**  
Venlafaxina 75 mg

**Elafax LP®**  
Venlafaxina 37,5, 75 y 150 mg

• **Foxetin®**  
Fluoxetina 20 mg

• **Gavin®**  
Pregabalina 75, 150 y 300 mg

• **Lamocas®**  
Lamotrigina 50 y 100 mg

• **Litio Gador®**  
Carbonato de Litio 300 mg

• **Luradon®**  
Lurasidona 20, 40, 60 y 80 mg

• **Recit®**  
Atomoxetina 10, 18, 25 y 40 mg

• **Risperix®**  
Risperidona 1 y 3 mg

**Risperix® Gotas**  
Risperidona 1 mg/ml

• **Somit®**  
Zolpidem 10 mg