

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 10 - N°27 - Julio de 2025
ISSN 2393-6932



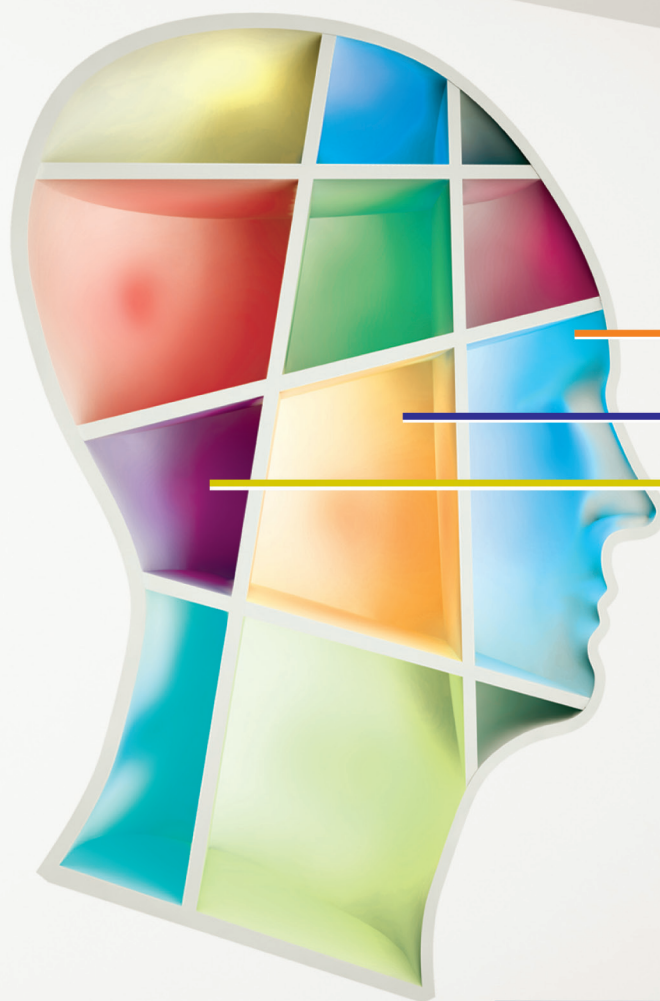
psicofarmacología 27



Un fármaco MULTIFACÉTICO

DIVALPREX[®]

DIVALPROATO DE SODIO 250 - 500 mg



Estabilizador
del humor

Antiepiléptico

Prevención
de la migraña



PRESENTACIONES:
Envases con 20 y 50 comp. recubiertos
de 250 y 500 mg de divalproato de sodio



 Gadador

Sumario

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | El sistema glinfático en la regulación neurofisiológica y farmacológica. Hacia una psiquiatría de precisión cerebral

Dra. Laura Sarubbo

10 | Adyuvantes y suplementos nutricionales en psiquiatría Bases neurobiológicas, evidencia clínica y marco regulatorio argentino

Dr. José Alberto Angemi

Hacia una Psiquiatría fundamentada en la biología cerebral: precisión, evidencia y actualización

La psiquiatría del siglo XXI enfrenta un desafío fascinante: integrar la complejidad de los procesos mentales con el conocimiento cada vez más fino de la biología cerebral. En este marco, el abordaje psicofarmacológico deja de ser una práctica basada exclusivamente en la experiencia clínica o en paradigmas tradicionales, para convertirse en una disciplina anclada en evidencia neurocientífica, dinámica y en permanente revisión.

La presente edición de Psicofarmacología Uruguay ofrece una mirada lúcida y actual sobre dos áreas emergentes con profundas implicancias clínicas. Por un lado, el artículo del Dr. José A. Angemi revisa el uso racional de adyuvantes nutricionales en salud mental, desde sus fundamentos neurobiológicos hasta las regulaciones sanitarias. Lejos de discursos pseudocientíficos o promesas milagrosas, se propone un análisis crítico y riguroso sobre compuestos como la N-acetilcisteína, los omega-3, los psicobióticos o las vitaminas del complejo B. Su inclusión como estrategias complementarias —cuando está justificada por evidencia— puede enriquecer el arsenal terapéutico del psiquiatra y mejorar la tolerabilidad de los tratamientos tradicionales.

Por otro lado, la exploración del sistema glinfático y su impacto en la farmacología cerebral, desarrollada en nuestro artículo, invita a reconsiderar factores como el sueño profundo, la cronobiología y la polarización astrocitaria en el diseño de estrategias terapéuticas más precisas. La psiquiatría de precisión no es una utopía futurista: es el resultado de entender que la fisiología cerebral —ritmos circadianos, microambiente extracelular, neuroinflamación— influye directamente en la eficacia y distribución de los fármacos psicotrópicos.

Ambos textos coinciden en una dirección: la necesidad de abandonar modelos rígidos o moralizantes sobre los padecimientos mentales, para avanzar hacia una psiquiatría que reconozca la dimensión biológica sin renunciar al juicio clínico. Una psiquiatría que estudia, se actualiza y respeta la complejidad del cerebro humano sin simplificaciones ideológicas.

Como comunidad académica y clínica, nos corresponde continuar este camino con responsabilidad, pensamiento crítico y apertura al diálogo entre disciplinas. Desde la neurobiología a la clínica, desde la sinapsis al síntoma, el puente se construye con evidencia, formación continua y sensibilidad terapéutica.

Esperamos que esta edición sea un aporte valioso para los colegas psiquiatras y residentes, con herramientas que fortalezcan la práctica diaria y la reflexión profesional.

DIRECTORA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada Retirada de la Unidad Académica de Psiquiatría. Facultad de Medicina - Udelar. Prof. Agregada como Docente Libre del Departamento de Geriatría de la Facultad de Medicina de la Udelar. Magister en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Docente de la Maestría en

Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Especialista en Psicogeriatría (ANA Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES Argentina). Diplomada en Psicoterapia en Servicios de Salud Facultad de Medicina Udelar. Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group). Editora de la Revista de Psicofarmacología (Uruguay). Psicoterapeuta Vincular e Individual Psicoanalítica (FUPSI). + 598 99627499. Montevideo - Uruguay.

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. M Teresa Pereira. 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.

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

Médica psiquiatra. Profesora Agregada retirada de la Unidad Académica de Psiquiatría, Facultad de Medicina - Udelar. Profesora Agregada como Docente Libre de la Unidad Académica de Geriatría, Facultad de Medicina - Udelar. Magíster en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro, Argentina). Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro, Argentina) Especialista en Psicogeriatría (ANA, Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES, Argentina). Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group).
+598 99627499 // Montevideo – Uruguay.

El sistema glinfático en la regulación neurofisiológica y farmacológica

Hacia una psiquiatría de precisión cerebral

Resumen

El descubrimiento del sistema glinfático ha transformado profundamente la comprensión de los mecanismos de depuración cerebral, al revelar una vía perivascular activa que facilita el intercambio entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el espacio intersticial, promoviendo la eliminación de metabolitos neurotóxicos como el β -amiloide y la proteína tau. Este sistema, altamente dependiente de la polarización astrocitaria de la acuaporina-4 (AQP4), presenta una regulación dinámica por factores fisiológicos como las pulsaciones arteriales, la respiración, el sueño profundo (fase NREM) y el ritmo circadiano.

Evidencias recientes en modelos animales y humanos demuestran que la actividad glinfática no solo varía a lo largo del ciclo sueño-vigilia, sino que también está sujeta a oscilaciones circadianas endógenas, lo que sugiere un papel central del reloj biológico en la eficacia del aclaramiento cerebral. Las alteraciones en estos ritmos —ya sea por trastornos del sueño, cronodisrupción o disfunción vascular— pueden comprometer la homeostasis cerebral, favorecer la acumulación de proteínas neurotóxicas y alterar la distribución y el metabolismo de fármacos psicotrópicos.

Este artículo revisa de forma integral la fisiología del sistema glinfático, sus moduladores clave y su impacto en la neurobiología del sueño, los ritmos circadianos y la farmacocinética cerebral. Además, se discuten las implicancias clínicas emergentes para la psiquiatría, planteando la necesidad de integrar estos mecanismos en una aproximación más precisa, personalizada y cronobiológicamente informada al tratamiento psicofarmacológico.

Palabras clave

Sistema glinfático – Sueño – Acuaporina-4 – Cronobiología – Psiquiatría de precisión.

Sarubbo, L. "El sistema glinfático en la regulación neurofisiológica y farmacológica. Hacia una psiquiatría de precisión cerebral". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;27:4-9.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

Durante décadas, el cerebro humano fue considerado un órgano exento de un sistema linfático convencional, lo que generaba interrogantes fundamentales sobre cómo eliminaba

los productos de desecho derivados de su intensa actividad metabólica. La teoría clásica atribuía esta función al líquido cefalorraquídeo (LCR), producido en los ventrículos cerebrales y reabsorbido a través de las granulaciones aracnoideas hacia el sistema venoso. Sin embargo, este modelo resultaba

insuficiente para explicar el aclaramiento de metabolitos en regiones cerebrales alejadas de los ventrículos, y las hipótesis sobre rutas perineurales carecían de evidencia anatómica concluyente.

Esta concepción fue profundamente transformada por el descubrimiento del sistema glinfático, descrito por Iliff et al. en 2012 como una red perivascular impulsada por el LCR que facilita el transporte convectivo de solutos a través del parénquima cerebral y permite la eliminación de compuestos potencialmente neurotóxicos, como el β -amiloide ($A\beta$) y la proteína tau (Iliff et al., 2012). Este sistema actúa de forma análoga al linfático periférico y depende críticamente de la polarización de la acuaporina-4 (AQP4) en los pies terminales de los astrocitos.

El interés por el sistema glinfático ha crecido exponencialmente, no solo por su papel central en la homeostasis cerebral, sino también por sus implicancias en enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Factores como el sueño, el ritmo circadiano, la respiración y las pulsaciones arteriales modulan directamente su eficacia (Benveniste et al., 2019), y su disfunción se ha vinculado a patologías como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico e hidrocefalia normotensiva. A nivel molecular, la alteración en la actividad glinfática puede favorecer la acumulación de metabolitos neurotóxicos y modificar la farmacocinética cerebral de los fármacos psicotrópicos (Rasmussen et al., 2018).

La caracterización del sistema glinfático ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas avanzadas de neuroimagen, como la resonancia magnética con trazadores intratecales, que han permitido observar su dinámica in vivo tanto en modelos animales como en humanos (Lee et al., 2020; Eide & Ringstad, 2015; Eide et al., 2022). Estas herramientas han abierto nuevas vías para evaluar su función clínica y explorar intervenciones terapéuticas basadas en la modulación del sueño profundo o la cronobiología farmacológica.

En este segundo artículo de la serie, se presenta una revisión detallada de la fisiología del sistema glinfático, su relación con el sueño y los ritmos circadianos, su papel en la distribución de neuromoduladores y en la eliminación de metabolitos, así como las implicancias terapéuticas y farmacológicas derivadas de su comprensión, particularmente en el contexto de la psicofarmacología.

Regulación del flujo glinfático

Factores fisiológicos: pulsación arterial y respiración

El sistema glinfático depende de fuerzas fisiológicas que impulsan el movimiento del líquido ceforraquídeo (LCR) a través de los espacios perivascuales, facilitando su mezcla con el líquido intersticial cerebral y promoviendo la eliminación de metabolitos neurotóxicos como el β -amiloide y la proteína tau. Entre estos impulsores, las pulsaciones arteriales y la respiración han sido identificadas como los principales mecanismos de propulsión del flujo glinfático, aunque su contribución relativa sigue siendo objeto de investigación.

Pulsación arterial: impulsor primario del flujo glinfático

La evidencia preclínica ha establecido que las pulsaciones arteriales, generadas por el ciclo cardíaco, constituyen el prin-

cipal motor del movimiento del LCR dentro del sistema glinfático. Estas oscilaciones rítmicas inducen un flujo convectivo que facilita la penetración del LCR en el parénquima y su interacción con el líquido intersticial. En modelos animales, se ha demostrado que la reducción de la elasticidad arterial —como ocurre en la hipertensión— compromete la eficiencia del transporte glinfático y favorece la acumulación de solutos como el β -amiloide (Mortensen et al., 2019).

En humanos, estudios con resonancia magnética 4D han mostrado que la pulsatilidad arterial intracraneal, particularmente en arterias como la carótida interna y la basilar, se asocia con indicadores de función glinfática como la dilatación de los espacios perivascuales (PVS) y el índice ALPS (difusividad perivascular). No obstante, estas asociaciones muestran cierta variabilidad regional, lo que sugiere una complejidad anatómica que aún debe ser clarificada (Xie et al., 2024).

Respiración: modulador relevante, pero secundario

El papel de la respiración en la dinámica glinfática es más complejo y menos comprendido. Se ha documentado que los cambios de presión intracraneal inducidos por la respiración, en especial durante la fase de sueño NREM, incrementan la amplitud de las oscilaciones de presión, favoreciendo la entrada del LCR a los espacios perivascuales. Respiraciones profundas y lentas parecen mejorar la eficacia del flujo glinfático, mientras que patrones respiratorios rápidos o superficiales, como los observados en el estrés o la apnea del sueño, se vinculan con una menor eficiencia del sistema.

Estudios con resonancia magnética de ultra alta velocidad han identificado tres componentes pulsátiles del LCR —cardíaco, respiratorio y de baja frecuencia—, cada uno con trayectorias distintas en el cerebro (Kiviniemi et al., 2016). Asimismo, se ha sugerido que la respiración diafragmática profunda puede sincronizarse con la actividad vascular, generando gradientes de presión que favorecen el transporte convectivo del LCR (Astara et al., 2023). Estas observaciones han dado lugar a investigaciones recientes sobre intervenciones terapéuticas, como técnicas de respiración controlada o meditación guiada, con el objetivo de optimizar el flujo glinfático.

En conjunto, la pulsación arterial se consolida como el impulsor primario del flujo glinfático, respaldado por evidencia robusta en animales y humanos. La respiración, si bien desempeña un papel modulador importante, presenta una influencia más variable y requiere estudios adicionales para establecer su contribución precisa y su potencial terapéutico.

Influencia del sueño y el ritmo circadiano

La actividad del sistema glinfático está estrechamente modulada por el ritmo circadiano y por las fases del sueño, especialmente durante el sueño profundo (fase NREM). Esta dependencia temporal indica que el sistema glinfático no opera de forma constante a lo largo del día, sino que sigue oscilaciones determinadas por el reloj biológico endógeno. Estas oscilaciones afectan la eficiencia del transporte del líquido ceforraquídeo (LCR) y, por tanto, la capacidad del cerebro para eliminar desechos metabólicos.

Sueño NREM: ventana fisiológica para la depuración cerebral

Durante el sueño de ondas lentas (fase NREM, etapa 3),

se ha observado una expansión significativa del espacio extracelular, estimada en hasta un 60 %, lo que facilita la penetración del LCR en el parénquima cerebral. Este aumento del espacio intersticial se acompaña de una reducción de la actividad simpática y del tono del locus coeruleus, factores que disminuyen la resistencia al flujo perivascular y optimizan la depuración de metabolitos como el β -amiloide y la proteína tau (Ferini-Strambi & Salsone, 2024).

Modulación circadiana: expresión de AQP4 y control endógeno

El ritmo circadiano regula la expresión y la polarización de la acuaporina-4 (AQP4), canal de agua crucial en el transporte glinfático a nivel astrocitario. En modelos animales, se ha evidenciado que la eficiencia del sistema glinfático sigue un ritmo circadiano intrínseco, con mayor actividad durante la fase de reposo —el día, en roedores nocturnos—, incluso en ausencia de sueño. La eliminación del gen que codifica AQP4 elimina estas diferencias, reforzando su rol como mediador circadiano del sistema (Hablitz et al., 2020).

En humanos, estudios de neuroimagen han identificado fluctuaciones diurnas en la difusión de los espacios perivasculares y en la anisotropía de la sustancia blanca, lo que sugiere un control circadiano activo de la función glinfática. Estas variaciones son más pronunciadas durante los periodos de descanso, aunque aún se requieren estudios longitudinales que establezcan su perfil temporal completo (Brendstrup-Brix et al., 2024).

Disfunción circadiana y consecuencias neurobiológicas

Alteraciones del ritmo circadiano —como las inducidas por el trabajo nocturno, el jet lag o el insomnio crónico— se han asociado con una disminución de la eficiencia glinfática y una mayor acumulación de desechos neurotóxicos, lo que podría incrementar el riesgo de enfermedades neurodegenerativas. Estos hallazgos subrayan la importancia de mantener una arquitectura del sueño saludable y un ritmo circadiano estable para preservar la función depuradora del cerebro.

Perspectivas emergentes: modelos fisicoquímicos y teorías integradoras

Modelos recientes proponen mecanismos físico-electroquímicos que vinculan la temperatura cerebral y la estructura del agua con la activación del sistema glinfático. Se sugiere una interacción entre el sistema visual (retina), el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal que modula dinámicamente el flujo glinfático a través de los ciclos REM y NREM. Este enfoque plantea dos modos funcionales del sistema glinfático —uno químico y otro dinámico—, aunque su validez experimental aún es limitada y continúa en evaluación (Kholmanskiy, 2023).

Importancia de la acuaporina-4 (AQP4)

La acuaporina-4 (AQP4) es un canal de agua altamente selectivo que se expresa en los astrocitos del sistema nervioso central, particularmente en sus extremos conocidos como pies perivasculares, los cuales están en contacto directo con los capilares cerebrales. La polarización de AQP4, es decir, su concentración en estos pies astrogiales, es fundamental para dirigir el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) desde

los espacios perivasculares hacia el interior del parénquima cerebral.

Estudios en modelos animales con eliminación génica de AQP4 han demostrado una reducción sustancial en la capacidad para eliminar β -amiloide ($A\beta$) y otros metabolitos, lo que respalda su papel esencial en la fisiología del sistema glinfático (Iliff et al., 2012; Jessen et al., 2015). Con el envejecimiento, y en condiciones como la enfermedad de Alzheimer, se observa una pérdida progresiva de esta polarización, fenómeno que ha sido correlacionado con deterioro cognitivo y acumulación de proteínas neurotóxicas.

Recientemente, se ha investigado el impacto de procesos como la inflamación, el traumatismo y la isquemia cerebral sobre la redistribución de AQP4. Se ha observado que la respuesta glial a la lesión incluye una desorganización de estos canales, lo que compromete la eficiencia del sistema glinfático. Estos hallazgos abren nuevas vías terapéuticas centradas en restaurar la polarización de AQP4 como estrategia para prevenir o ralentizar el deterioro neurodegenerativo.

Ritmo circadiano y neurobiología del sueño

Organización del ritmo circadiano en el sistema nervioso central

El ritmo circadiano, con un ciclo aproximado de 24 horas, regula funciones biológicas esenciales como el sueño, la temperatura corporal, la secreción hormonal y el metabolismo. Su sincronización se lleva a cabo a través del núcleo supraquiasmático (NSQ), ubicado en el hipotálamo anterior, que recibe información fótica desde la retina a través del tracto retinohipotalámico. Este núcleo actúa como marcapasos maestro del reloj biológico y controla ritmos periféricos mediante señales neuronales y hormonales, coordinando así los patrones de sueño-vigilia.

El NSQ regula indirectamente el sistema glinfático al modular el estado de vigilia, el tono simpático y la producción de melatonina. Durante la noche, la disminución de la actividad del NSQ y del sistema simpático facilita la vasodilatación cerebral y promueve el flujo perivascular del LCR, lo que favorece la eficiencia glinfática. Estudios recientes han demostrado que el ritmo circadiano también controla la expresión rítmica de genes implicados en la polarización de AQP4 y en la estructura de los astrocitos, afectando directamente la funcionalidad del sistema glinfático.

Interacción entre ritmo circadiano y actividad glinfática

El flujo glinfático está estrechamente acoplado al ritmo circadiano. Investigaciones en roedores han evidenciado que el volumen del espacio intersticial cerebral aumenta durante la fase de reposo, permitiendo una mayor entrada de LCR y una mejor eliminación de metabolitos. Esto sugiere que la depuración cerebral es un proceso predominantemente nocturno. Además, se ha observado que los niveles de noradrenalina, los cuales disminuyen durante el sueño profundo, modulan la contracción de los astrocitos y el volumen extracelular, regulando así el intercambio entre el LCR y el líquido intersticial.

En condiciones de alteración del ritmo circadiano, como en el trabajo nocturno o en trastornos del sueño crónicos, se ha observado una disminución del aclaramiento glinfático. Esta disfunción puede contribuir a la acumulación de proteínas

neurotóxicas como el β -amiloide, acelerando el envejecimiento cerebral y el deterioro cognitivo.

Neurobiología del sueño y su rol en la depuración cerebral

El sueño, en especial el sueño NREM de ondas lentas, cumple una función crucial en la optimización del sistema glinfático. Durante esta fase, la sincronización neuronal genera ondas lentas corticales (<1 Hz) que se asocian con oscilaciones cíclicas en el volumen cerebral y en el flujo de LCR. Xie et al. (2013) demostraron que estas ondas facilitan el intercambio de fluidos y la eliminación de metabolitos como $A\beta$, lactato y tau.

Durante el sueño NREM profundo, también disminuye la actividad del locus coeruleus y se suprime la liberación de noradrenalina, lo que permite una mayor expansión del espacio perivascular. Estas condiciones fisiológicas crean un entorno óptimo para la limpieza cerebral, y su alteración se vincula con un aumento de marcadores inflamatorios y disfunción sináptica.

Implicancias clínicas de la desincronización circadiana

La interrupción del ritmo circadiano tiene importantes repercusiones clínicas. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, se ha observado una pérdida de la amplitud y coherencia de los ritmos circadianos, acompañada por una reducción del sueño de ondas lentas. Esto contribuye a una menor eficiencia del aclaramiento glinfático y a la acumulación progresiva de $A\beta$ y tau en el cerebro.

Asimismo, en otras enfermedades neurológicas como el Parkinson, la esclerosis múltiple o el trastorno bipolar, las alteraciones del ritmo circadiano se correlacionan con mayor deterioro cognitivo, peor calidad del sueño y una disminución en la eficiencia del sistema glinfático.

Intervenciones terapéuticas como la cronoterapia, la exposición a luz brillante en horarios controlados, la administración de melatonina y las terapias conductuales han mostrado eficacia parcial en la restauración del ritmo circadiano. A través de la mejora del sueño, estas intervenciones podrían contribuir indirectamente al mantenimiento del sistema glinfático.

Funciones fisiológicas del sistema glinfático

Eliminación de desechos metabólicos

Una de las funciones principales del sistema glinfático es la eliminación de metabolitos y proteínas potencialmente neurotóxicas que se acumulan durante la vigilia. Entre estas se destacan el β -amiloide, la proteína tau, la α -sinucleína y otras proteínas mal plegadas. Si no se eliminan de forma eficiente, estas sustancias pueden interferir con la sinapsis neuronal, activar la microglía y desencadenar procesos de neuroinflamación crónica.

La actividad glinfática alcanza su máximo durante el sueño NREM profundo, cuando las condiciones fisiológicas del entorno cerebral —como la expansión del espacio intersticial, el bajo tono simpático y la disminución de noradrenalina— favorecen el flujo convectivo del LCR. Esta corriente permite el arrastre de los desechos desde el intersticio hacia los espacios perivenosos, desde donde son drenados hacia los linfáticos cervicales. El fracaso de este sistema, como ocurre con el envejecimiento o en diversas patologías, conduce a la acumulación progresiva de estas proteínas en el parénquima cerebral.

Regulación del microambiente extracelular

Además de eliminar desechos, el sistema glinfático participa activamente en la regulación del entorno bioquímico que rodea a las neuronas. A través del transporte de agua y solutos, contribuye a mantener un equilibrio iónico adecuado que permite el funcionamiento sináptico óptimo. También regula la concentración de neurotransmisores como la adenosina, que se acumula durante la vigilia y promueve el inicio del sueño al actuar sobre los receptores A1 y A2A.

Durante el sueño, la reducción de los niveles de adenosina se correlaciona con un aumento del flujo glinfático. Esta interacción bidireccional entre el sueño y la homeostasis neuroquímica sugiere que el sistema glinfático no solo cumple una función de depuración, sino que también restablece las condiciones fisiológicas necesarias para optimizar la plasticidad sináptica, la consolidación de la memoria y la recuperación neuronal.

Contribución al transporte inmunológico y señalización

El sistema glinfático constituye una vía clave para la vigilancia inmunológica del cerebro. A través del drenaje de antígenos y restos celulares hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos, permite el reconocimiento periférico de señales inmunológicas provenientes del sistema nervioso central. Este hallazgo desafía la antigua concepción de que el cerebro era completamente inmune-privilegiado.

En condiciones de inflamación crónica, infección o neurodegeneración, esta vía puede verse alterada, provocando una acumulación local de citoquinas, células inmunes activadas y productos tóxicos. Se ha postulado que una disfunción del sistema glinfático perpetúa el estado proinflamatorio cerebral, como se ha observado en patologías como la esclerosis múltiple, la encefalitis autoinmune y la encefalopatía asociada a traumatismos repetidos.

Este sistema también ha cobrado relevancia en el campo de la farmacología inmunológica, ya que podría representar una vía eficaz para la administración de inmunoterapias intratecales, facilitando su distribución homogénea en el cerebro.

Rol del sistema glinfático en patologías neurológicas

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

La evidencia actual sugiere que la disfunción del sistema glinfático desempeña un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA). La acumulación progresiva de β -amiloide ($A\beta$) y tau, proteínas involucradas en la neurotoxicidad y la muerte neuronal, se ve favorecida por una reducción en la eficiencia del aclaramiento glinfático (Xie et al., 2013). Estudios en ratones transgénicos para EA han demostrado que la interrupción del sueño reduce el drenaje de $A\beta$ y acelera la formación de placas neuríticas. En humanos, la reducción del sueño NREM profundo se correlaciona con una mayor carga amiloide detectada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) (Roh et al., 2012).

Enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson (EP), caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y

la acumulación de cuerpos de Lewy, la α -sinucleína representa el principal componente patológico. Estudios experimentales indican que la eliminación de α -sinucleína del parénquima depende de un sistema glinfático funcional (Plog et al., 2015). Se ha observado que la administración de agentes que potencian el sueño profundo mejora la depuración de esta proteína en modelos animales.

Los pacientes con EP presentan trastornos del sueño REM incluso en etapas premotoras, lo cual podría comprometer la eficiencia del sistema glinfático. Además, la degeneración del tronco encefálico y la desregulación autonómica pueden alterar las pulsaciones vasculares y la homeostasis del LCR, reduciendo la actividad glinfática (Benveniste et al., 2019).

Traumatismo craneoencefálico (TCE)

El traumatismo craneoencefálico, tanto leve como severo, puede provocar una interrupción aguda de la función glinfática. Modelos animales de conmoción cerebral han demostrado que incluso una única lesión puede inducir despolarización de AQP4, edema vasogénico y acumulación de proteínas patológicas como tau y A β (Plog et al., 2015). Estas alteraciones pueden persistir durante días o semanas tras la lesión, indicando una disfunción prolongada del proceso de depuración cerebral.

En humanos, se ha documentado un mayor riesgo de desarrollar EA y encefalopatía traumática crónica en personas con antecedentes de TCE, posiblemente debido a la ineficiencia del sistema glinfático postraumático. Las terapias orientadas a restaurar el sueño y reducir la presión intracraneal podrían favorecer la recuperación funcional del sistema glinfático.

Accidente cerebrovascular (ACV)

El ACV altera significativamente la dinámica del LCR y del sistema glinfático. La isquemia cerebral genera edema, ruptura de la barrera hematoencefálica y cambios en el flujo perivascular. Estudios en roedores han mostrado que, tras un ACV isquémico, se reduce el intercambio de LCR en las regiones periinfarctadas, lo que limita la eliminación de residuos y perpetúa la inflamación post-isquémica (Mestre et al., 2020).

Esclerosis múltiple (EM)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual el sistema glinfático podría desempeñar un papel relevante. Se ha planteado que la alteración del drenaje perivascular y linfático contribuye a la persistencia de antígenos en el sistema nervioso central y a la perpetuación de la inflamación. Técnicas de imagen como la resonancia magnética con contraste intratecal han mostrado una depuración más lenta del LCR en pacientes con EM, lo que sugiere un compromiso glinfático.

Además, la desmielinización y la gliosis podrían alterar la arquitectura de los canales glinfáticos, dificultando la depuración de citoquinas y residuos. La mejora del sueño y el control del ritmo circadiano podrían representar estrategias adyuvantes para reducir la carga inflamatoria cerebral en pacientes con EM.

Hidrocefalia y trastornos del LCR

La hidrocefalia normotensiva del adulto (HNT) es un trastorno caracterizado por dilatación ventricular sin hipertensión

manifiesta, y se asocia con alteraciones en la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia. Estudios de neuroimagen han revelado que en pacientes con HNT existe una reducción significativa en la penetración del LCR en el parénquima y en su salida por las vías glinfáticas, evidenciando una obstrucción funcional del sistema.

Este hallazgo sugiere que la alteración del flujo glinfático puede desempeñar un rol patogénico en la HNT, más allá de los mecanismos tradicionales de reabsorción disminuida del LCR. Las derivaciones ventriculoperitoneales, que restauran parcialmente el flujo del LCR, también podrían mejorar indirectamente el aclaramiento glinfático y explicar la reversibilidad de los síntomas en ciertos pacientes.

Implicancias farmacológicas y terapéuticas

Fármacos inductores del sueño y su efecto sobre la actividad glinfática

Diversas clases de hipnóticos influyen en la arquitectura del sueño y, por ende, en la eficiencia del sistema glinfático. Las benzodiacepinas y los hipnóticos Z (zolpidem, zopiclona, zaleplón) acortan la latencia del sueño y aumentan el tiempo total dormido, pero suprimen, en mayor o menor grado, el sueño de ondas lentas (Gong et al., 2021). Dado que esta fase es crucial para la actividad glinfática, su uso crónico podría comprometer la depuración cerebral. En contraste, el agonista α 2-adrenérgico dexmedetomidina ha demostrado inducir un estado similar al sueño NREM profundo y aumentar el flujo glinfático en modelos animales (Hablitz et al., 2020).

La melatonina, además de regular el ritmo circadiano, parece favorecer el perfil neurofisiológico del sueño profundo, lo que la convierte en una opción terapéutica prometedora para optimizar la función glinfática.

Cronofarmacología y ritmicidad del sistema glinfático

La biodisponibilidad de muchos fármacos dirigidos al sistema nervioso central varía según el momento del día. Esto se relaciona con fluctuaciones circadianas en el flujo glinfático, la perfusión cerebral y la expresión de transportadores en la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el flujo glinfático alcanza picos durante la noche, coincidiendo con la fase de sueño profundo, lo que sugiere que la penetración y distribución de fármacos en el parénquima cerebral puede ser más eficiente en ese momento (Benveniste et al., 2019).

Optimizar el horario de administración de medicamentos neuroactivos —como antiepilépticos, quimioterápicos o inmunomoduladores— puede mejorar su eficacia terapéutica y reducir efectos adversos, especialmente si se aprovecha el aumento del flujo glinfático nocturno para potenciar su distribución intracerebral.

Modulación terapéutica de AQP4

El canal AQP4 se ha convertido en una diana farmacológica emergente. Agentes capaces de restaurar su polarización en los pies astrogliales podrían revertir la disfunción glinfática asociada al envejecimiento y a diversas enfermedades. Algunos estudios preclínicos han explorado compuestos que modulan indirectamente la distribución de AQP4 mediante vías relacionadas con el citoesqueleto astrocitario o la señalización

de distroglicanos (Zeppenfeld et al., 2017).

Además, la pérdida de polarización de AQP4 en modelos de Alzheimer y ACV se ha asociado con peor pronóstico clínico y mayor acumulación de residuos neurotóxicos. La ingeniería de vectores virales para aumentar la expresión de AQP4 en regiones específicas abre posibilidades para terapias génicas orientadas al restablecimiento del aclaramiento cerebral en enfermedades neurodegenerativas.

Estrategias no farmacológicas

Las intervenciones conductuales y físicas también han mostrado efectos beneficiosos sobre el sistema glinfático. El ejercicio físico aeróbico regular mejora la calidad del sueño, reduce la inflamación y favorece el flujo perivascular. La terapia de luz y las rutinas de higiene del sueño ayudan a estabilizar el ritmo circadiano. Además, la posición lateral durante el sueño se ha asociado con un mejor drenaje glinfático en modelos animales.

También se están explorando técnicas de estimulación transcraneal (eléctrica o magnética) aplicadas durante el sueño profundo como estrategias para amplificar las oscilaciones lentas corticales y, con ello, potenciar la actividad glinfática. Estas técnicas, junto con enfoques respiratorios conscientes —como la respiración diafragmática lenta— podrían integrarse en protocolos de neurorehabilitación y prevención cognitiva en poblaciones de riesgo.

Conclusión

El sistema glinfático representa un paradigma emergente en la comprensión del mantenimiento homeostático cerebral. A través de sus funciones en la eliminación de desechos, la regulación del entorno neuroquímico y su rol en la vigilancia inmunológica, se consolida como un actor clave en la pre-

vención y progresión de múltiples patologías neurológicas. Su estrecha relación con el sueño profundo y el ritmo circadiano refuerza la necesidad de integrar estos elementos en las estrategias preventivas y terapéuticas frente a enfermedades neurodegenerativas.

La evidencia disponible sugiere que optimizar la calidad del sueño, restaurar la polarización de AQP4 y modular farmacológicamente el flujo glinfático podrían convertirse en intervenciones terapéuticas prometedoras. Asimismo, el conocimiento creciente en cronobiología cerebral abre la posibilidad de establecer ventanas terapéuticas óptimas para mejorar la eficacia de los tratamientos dirigidos al sistema nervioso central (Benveniste et al., 2019).

En el futuro, será necesario avanzar en el desarrollo de herramientas de imagen más sensibles —como técnicas avanzadas de resonancia magnética con trazadores y secuencias específicas para flujos perivasculares—, así como identificar biomarcadores moleculares que permitan evaluar de forma no invasiva el estado del sistema glinfático en pacientes humanos (Ringstad et al., 2018).

Del mismo modo, un enfoque multidisciplinario que integre la neurobiología del sueño, la astrogliopatología, la farmacogenómica y la ingeniería molecular será crucial para el diseño de estrategias eficaces. También resulta esencial incorporar estos conocimientos en la educación médica, ya que el reconocimiento clínico temprano de la disfunción glinfática podría facilitar la prevención y el tratamiento oportuno de trastornos neurológicos previamente considerados idiopáticos.

La incorporación del sistema glinfático en la práctica clínica y en la investigación neurocientífica representa una oportunidad transformadora, con el potencial de modificar significativamente el curso de enfermedades hoy incurables y abrir nuevas puertas en el campo de la medicina personalizada neurológica.

Referencias bibliográficas

- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111.
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599.
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377.
- Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):91–99.
- Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2020;6(2):eaax7089.
- Gong Y, Luo Q, Zhu H, et al. Effects of different hypnotics on sleep architecture: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;56:101403.
- Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The Glymphatic Pathway: Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport. *Neuroscientist*. 2019;25(4):336–348.
- Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci*. 2015;35(2):518–526.
- Mestre H, Du T, Sweeney AM, et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling. *Science*. 2020;367(6483):eaax7171.
- Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2019;201:116984.
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2018;141(11):3277–3287.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337–341.
- Roh JH, Huang Y, Bero AW, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med*. 2012;4(150):150ra122.

Dr. José Alberto Angemi

Director Clínica Psiquiátrica San José, Concordia, Entre Ríos, Argentina.
Médico del Hospital Provincial Santa Rosa y del Centro Especializado en Adicciones y Trastornos de la Alimentación "Arte de Volver", Chajarí.
Médico especialista Jerarquizado en Psiquiatría y Psicología Pediátricas
Máster en Psicoimmunoneuroendocrinología (Universidad Favaloro)
Expresidente Capítulo de Psiquiatría Infanto-juvenil de APSA
Contacto: jangemi@gmail.com

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2025
Fecha de aceptación: 4 de julio de 2025

Adyuvantes y suplementos nutricionales en psiquiatría

Bases neurobiológicas, evidencia clínica y marco regulatorio argentino

Resumen

Introducción: El interés por los adyuvantes terapéuticos y los suplementos dietarios como estrategias complementarias en salud mental ha crecido sustancialmente durante la última década.

Objetivo: Describir los fundamentos neurobiológicos que respaldan su empleo, resumir la evidencia clínica y detallar la normativa argentina vigente.

Métodos: Revisión narrativa (2000-2025) en PubMed, Scopus y LILACS, más documentos de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Resultados: 1) Se distinguen suplementos dietarios y coadyuvantes farmacéuticos según DeCS/MeSH; 2) mecanismos patológicos clave: neuroinflamación crónica (1, 3), estrés oxidativo y disfunción mitocondrial (2, 4), desequilibrio de la neurotransmisión (5, 12), disbiosis del eje intestino-cerebro (13, 16) y deterioro de neuroplasticidad (17, 21); 3) los compuestos con mayor apoyo empírico— ácidos grasos ω -3, N-acetilcisteína, vitaminas del complejo B, antioxidantes y psicobióticos— producen mejoras modestas en síntomas afectivos, cognitivos y negativos cuando se añaden al tratamiento estándar (3, 17, 18, 20, 22); 4) la disposición ANMAT 4980/2005 regula rotulado y prohíbe atribuir acciones terapéuticas no demostradas.

Conclusiones: La integración racional de adyuvantes nutricionales, basada en evidencia y sujeta a normativa, puede optimizar la respuesta clínica y la tolerabilidad en psiquiatría. Se requieren ensayos controlados de mayor envergadura para definir dosis, duración y perfiles de seguridad.

Palabras clave

Adyuvantes terapéuticos – Suplementos dietarios – Neuroinflamación – Estrés oxidativo – Eje intestino-cerebro – Psicobióticos.

Angemi, JA. "Adyuvantes y suplementos nutricionales en psiquiatría: bases neurobiológicas, evidencia clínica y marco regulatorio argentino". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;27:10-14.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

En las últimas décadas, el concepto de adyuvante terapéutico en psiquiatría ha ganado una relevancia notable tanto en la práctica clínica como en la investigación académica. Se entiende por adyuvante toda sustancia o intervención que, administrada junto con un tratamiento farmacológico o psicoterapéutico estándar, busca potenciar la eficacia clínica,

mejorar la tolerabilidad, modular los efectos adversos o actuar sobre mecanismos fisiopatológicos complementarios (1). A diferencia de los suplementos dietéticos que personas sanas consumen con fines preventivos o de bienestar general, los adyuvantes se emplean dentro de un abordaje terapéutico formal, en el contexto de una patología diagnosticada y siempre bajo supervisión médica.

La comprensión cada vez más afinada de los procesos bio-

lógicos implicados en los trastornos mentales —entre ellos neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, desequilibrios de neurotransmisores y alteraciones del eje intestino-cerebro— ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas complementarias (2). Numerosos compuestos de origen nutricional (vitaminas, minerales, aminoácidos y ácidos grasos), probióticos, fitonutrientes y otros agentes neuroactivos han sido evaluados como adyuvantes en ensayos clínicos, con resultados prometedores (3).

La literatura reciente señala que estos compuestos pueden aportar beneficios como adyuvantes en un amplio espectro de trastornos: depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista (TEA), trastornos del sueño, trastornos por consumo de sustancias y deterioro cognitivo asociado al envejecimiento o a enfermedades neurodegenerativas (3). En todos los casos, el objetivo no es sustituir la farmacoterapia habitual, sino complementarla de forma racional y basada en evidencia.

Existen asimismo intervenciones psicosociales —terapia familiar, actividad física estructurada, musicoterapia, estimulación cognitiva, integración neurosensorial— que también se consideran terapias adyuvantes; sin embargo, quedan fuera del alcance del presente trabajo.

Estableciendo definiciones

Para avanzar con una terminología rigurosa, conviene distinguir claramente suplementos dietarios de adyuvantes terapéuticos. Los suplementos dietarios se emplean primordialmente para prevenir deficiencias nutricionales o mejorar el bienestar general en poblaciones sanas o con riesgo nutricional; su uso no está necesariamente vinculado a un diagnóstico clínico. Los adyuvantes terapéuticos, en cambio, se incorporan dentro de un plan de tratamiento estructurado con la finalidad de potenciar la eficacia de los fármacos, reducir efectos adversos o mejorar la respuesta terapéutica (1, 3).

Definiciones según DeCS/MeSH

La terminología de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH) de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS-OPS) resulta útil para un marco conceptual estandarizado (4, 5, 6).

Conceptos recientes no incluidos aún en DeCS

Psicobiótico. Organismo vivo que, ingerido en cantidades adecuadas, brinda beneficio clínico en trastornos psiquiátricos. El término fue introducido por Dinan et al., en 2013 (7). Muchos autores engloban aquí probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos (6).

Sinbiótico. Combinación sinérgica de pro y prebióticos.

Postbiótico. Metabolitos y/o componentes celulares generados por la fermentación bacteriana —ya sea in vitro o tras la interacción microbio-huésped— que, aun en ausencia de bacterias viables, confieren beneficios comprobados para la salud. Incluye los paraprobióticos o postbióticos no viables/fantasmas: células microbianas intactas inactivadas o fracciones celulares que han perdido completamente su viabilidad después de la exposición a factores que alteran sus estructuras—por ejemplo, rotura de la cadena de ADN, interrupción

de la membrana celular o daño mecánico a esta—, pero que siguen ejerciendo efectos saludables en el consumidor (6, 8).

Marco regulatorio argentino (ANMAT)

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) establece las normas de rotulado, presentación y publicidad de los suplementos dietarios, subrayando que su venta debe ceñirse a las categorías aprobadas y no atribuir propiedades terapéuticas no avaladas (9).

Consideraciones especiales sobre suplementos dietarios

Los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) equiparan los términos suplementos dietarios y nutracéuticos. Este último vocablo fue acuñado por Stephen De Felice en 1989 al fusionar nutrición y farmacéutico (10). No obstante, hay propuestas para diferenciarlos: Santini y Novellino plantean que los suplementos compensan deficiencias macro- o micronutricionales, mientras que los nutracéuticos deberían tratar enfermedades concretas y basarse en “sólida evidencia científica”, acercándose así al concepto de fármaco (11). Según estos autores, la distinción pretende minimizar la confusión del consumidor y mejorar la transparencia del mercado.

Dinámica del mercado

El sector de los suplementos/nutraceuticos muestra un crecimiento vertiginoso. Europa, Estados Unidos y Japón concentran más del 90 % del consumo mundial. El valor global del mercado pasó de 247 000 millones de USD en 2019 a 481 280 millones de USD en 2024, y se proyecta que alcance 816 570 millones de USD en 2033 (TCAC ≈ 6 %) (12). La expansión es tan acelerada que la industria no logra cerrar la brecha entre la alta demanda y la oferta limitada de materias primas; en Norteamérica, Europa y Asia-Pacífico, el 75-80 % de los insumos botánicos proviene de China (10).

Retos tecnológicos y de formulación

A diferencia de los fármacos convencionales—moléculas químicamente bien delineadas—los productos botánicos son mezclas complejas con múltiples clases de compuestos, lo que dificulta:

Estabilidad: se degradan fácilmente por calor, luz, oxígeno, pH alcalino y humedad.

Procesabilidad: exhiben baja fluidez, distribución heterogénea del tamaño de partícula, elevado punto de fusión y escasa solubilidad en agua, factores que complican la industrialización (13).

Biodisponibilidad: su absorción gastrointestinal suele ser pobre debido a hidrofobicidad, formas poliméricas o glicosiladas y unión fuerte a la matriz alimentaria; además, sufren metabolismo de primer paso y degradación intestinal (10).

Estrategias como dispersión sólida, nanocristales o encapsulación en nanopartículas pueden mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad, pero conllevan problemas de estabilidad, vida útil y aceptabilidad organoléptica (tono, olor, textura) (13).

Para los probióticos, los principales desafíos son la selec-

ción de cepas seguras y eficaces y su incorporación estable a los alimentos; el uso de cultivos no compatibles o patógenos tendría consecuencias sanitarias graves. Las nanoformulaciones prometen ampliar la supervivencia bacteriana, permitir la liberación controlada y reducir efectos adversos (10).

Bases neurobiológicas de las patologías psiquiátricas

Rol de la neuroinflamación

La neuroinflamación se reconoce como un proceso patológico transversal a numerosos trastornos neuropsiquiátricos —depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, fibromialgia, entre otros— y se caracteriza por la activación crónica de células gliales (microglía y astrocitos). Este estado reactivo desencadena la liberación sostenida de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) que alteran la neurotransmisión, reducen la neurogénesis e inducen disfunción sináptica y neuronal, favoreciendo la aparición y persistencia de los síntomas clínicos (2).

Metaanálisis y estudios de cohorte demuestran concentraciones séricas y de LCR elevadas de marcadores inflamatorios en pacientes con trastornos psiquiátricos, hallazgo que respalda la “hipótesis inflamatoria” en la génesis de los mismos. El mismo trabajo describe niveles plasmáticos disminuidos de vitaminas A, C y E en episodios depresivos mayores, lo que sugiere una merma del armamento antioxidante endógeno durante los picos de inflamación.

El estrés psicosocial agrava esta carga inflamatoria: la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal eleva el cortisol y acelera el metabolismo energético, incrementando el consumo de micronutrientes (vitaminas C y E, magnesio, potasio, zinc) y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Para contrarrestarlas, el organismo despliega defensas antioxidantes:

Primarias (enzimáticas): superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa, entre otras.

Secundarias (no enzimáticas): vitamina E (α -tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), β -caroteno y oligoelementos (por ejemplo, zinc) (2).

En este contexto, varios adyuvantes terapéuticos con perfiles antiinflamatorios y antioxidantes —ácidos grasos ω -3, curcumina, N-acetilcisteína— han demostrado mejorar la sintomatología cuando se añaden a los tratamientos farmacológicos estándar, presumiblemente al modular cascadas de citocinas y reforzar las defensas redox (3).

Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la generación de ROS y la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlas. En el sistema nervioso central, este fenómeno daña lípidos, proteínas y ADN, precipitando disfunción y muerte neuronal, así como atrofia cerebral. La evidencia vincula al estrés oxidativo con la fisiopatología de la depresión, los trastornos del espectro de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y varias enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Huntington, ELA) (2, 3, 14).

La disfunción mitocondrial está íntimamente ligada a este

proceso. Se estima que un 2 % del oxígeno que atraviesa la cadena respiratoria se desvía hacia la producción de ROS y que, en condiciones fisiológicas, hasta 90 % de estas especies se origina en las mitocondrias —sobre todo en los complejos I y III— (3, 14). Alteraciones en morfología, número y función mitocondrial se han documentado en tejidos periféricos y cerebrales de pacientes con trastornos psiquiátricos. Polimorfismos del ADN mitocondrial se asocian a mayor riesgo de esquizofrenia, y se han descrito cambios ultraestructurales (disminución del número de organelas e inflamación mitocondrial) en linfocitos de sujetos tratados con antipsicóticos (3, 14, 15).

Las ROS también provienen de fuentes exógenas (radiación ionizante, fármacos como cisplatino, metotrexato, aminoglucósidos, quinolonas y β -lactámicos), lo que agrava el daño redox (14). Cuando la producción de ROS sobrepasa la capacidad antioxidante —enzimática o no enzimática— se compromete la homeostasis celular y se potencia la neuroinflamación, cerrando un círculo vicioso que perpetúa la sintomatología psiquiátrica (3, 14, 16, 17).

Intervenciones antioxidantes como adyuvantes

Un sistema antioxidante deficiente favorece la progresión de patologías neurodegenerativas. Por ello, adyuvantes terapéuticos con acción redox se investigan como complemento de la farmacoterapia:

N-acetilcisteína – precursor de glutatión que mejora la defensa antioxidante endógena.

Ácido α -lipoico – cofactor mitocondrial con capacidad quelante y regeneradora de otros antioxidantes.

Coenzima Q10 (ubiquinona) – componente clave de la cadena respiratoria que disminuye la pérdida energética y la generación de ROS.

Ácidos grasos ω -3 – modulan peroxidación lipídica y expresan efectos antiinflamatorios (3, 17, 18).

Ensayos clínicos preliminares indican efectos beneficiosos sobre síntomas afectivos, cognitivos y de fatiga, aunque se requieren estudios más robustos para establecer dosis óptimas, duración y perfiles de seguridad.

Disfunción en la neurotransmisión

La neurotransmisión constituye el eje de la regulación del estado de ánimo, la cognición y la conducta; su alteración explica buena parte de la sintomatología en múltiples patologías psiquiátricas.

Hipótesis monoaminérgica. La depresión mayor y otros trastornos afectivos se vinculan a una disminución sináptica de serotonina, dopamina y noradrenalina (3,19). Este paradigma sustenta tanto el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como los antidepresivos duales.

Hipótesis glutamatérgica. En los trastornos del espectro de la esquizofrenia, la hiperactividad glutamatérgica, especialmente sobre receptores NMDA, se asocia a síntomas positivos y deterioro cognitivo (20, 21).

Hipótesis GABAérgica. Una reducción en la actividad de GABA, principal neurotransmisor inhibitorio, también se ha implicado en la esquizofrenia y los trastornos de ansiedad (21, 22).

Otros cuadros presentan perfiles neuroquímicos característicos:

TDAH: disfunción dopaminérgica y noradrenérgica en las vías frontoestriales (23, 24).

TEA: desequilibrio excitación-inhibición por alteraciones en los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y serotoninérgico (24).

Fibromialgia: reducciones de serotonina y dopamina relacionadas con hiperalgesia y fatiga (25).

Varios compuestos se evalúan como coadyuvantes para restaurar la homeostasis neuroquímica (16, 20, 26, 27).

Alteración del eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es una vía de comunicación bidireccional que integra componentes neurales (nervio vago, sistema nervioso entérico, SNS y SNP), inmunitarios y endocrinos, así como una amplia variedad de metabolitos microbianos. La microbiota intestinal, cuyo repertorio génico supera en más de 100 veces al genoma humano, se inicia al nacer y se modela durante toda la vida por dieta, fármacos, genética y entorno (28, 29).

Disbiosis y patología psiquiátrica

Desbalances en la composición bacteriana (disbiosis) se correlacionan con depresión, ansiedad, esquizofrenia, TDAH y TEA (30).

Modelos preclínicos muestran que el trasplante de microbiota fecal de pacientes psiquiátricos genera en roedores conductas análogas a las de los donantes, sustentando un rol causal.

La GALT (tejido linfoide asociado al intestino) —el mayor órgano inmunitario humano— genera 70-80 % de las células inmunes, y la mucosa digestiva ofrece unos 300 m² de superficie de interacción ambiente-huésped (30, 31, 32, 33).

Hay varios mecanismos propuestos que explican la fisiopatología de la disbiosis.

Intervenciones adyuvantes

Probióticos y psicobióticos (e.g. *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) han reducido síntomas depresivos y ansiosos en pequeños ensayos clínicos.

Prebióticos (inulina, FOS, GOS) promueven bacterias productoras de butirato.

Sinbióticos/postbióticos están en fase de investigación, con datos alentadores en cognición y estrés (5, 6).

Las intervenciones dirigidas a la microbiota —probióticos, prebióticos y psicobióticos— constituyen adyuvantes potenciales que merecen ensayos controlados a gran escala para definir cepas, dosis y duración óptimas. El objetivo es lograr un equilibrio en flora intestinal y de esta manera regular la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la neurotransmisión potencialmente afectadas en trastornos psiquiátricos.

Alteraciones de la neuroplasticidad y la neurogénesis

La neuroplasticidad —capacidad del sistema nervioso para remodelar su estructura y función— y la neurogénesis —formación de nuevas neuronas, sobre todo en el hipocampo adulto— son procesos esenciales para el aprendizaje, la memoria y la resiliencia emocional (2). Cuando estos mecanismos se alteran, emergen múltiples manifestaciones clínicas.

Depresión mayor. El estrés crónico y la hiperactividad del eje HPA reducen la neurogénesis hipocámpal y el volumen de

esta región; ácidos grasos ω -3 y N-acetilcisteína (NAC) han mostrado efectos neuroprotectores y pro-neurogénicos en modelos preclínicos y ensayos tempranos (2, 3).

Espectro de la esquizofrenia. Se describen disminución de densidad sináptica y plasticidad estructural ligadas a hiperactividad glutamatérgica y estrés oxidativo (3, 21, 22). Adyuvantes como NAC, ω -3 + antioxidantes, vitaminas del complejo B y mangostán han arrojado señales de beneficio sintomático y mejora funcional (18, 34, 35, 36, 37).

Trastorno bipolar. La conectividad y la plasticidad sináptica se hallan comprometidas, con cierta reversibilidad tras estabilizadores del ánimo y nutrientes adyuvantes (3).

Trastornos de ansiedad. La neuroinflamación inducida por estrés disminuye la plasticidad; la L-teanina ha potenciado la arborización dendrítica y reducido la ansiedad en modelos animales (18).

TDAH. Modelos murinos muestran déficits de neurogénesis frontoestriatal, coherentes con la disfunción dopaminérgica/noradrenérgica observada en humanos (23).

TEA. Se han documentado alteraciones en la arborización dendrítica y el balance excitación-inhibición cortical (24).

Fibromialgia. Aunque la neurogénesis parece preservada, existe disfunción en la plasticidad central y sensibilización al dolor, asociada a descensos de serotonina y dopamina (25).

Conclusiones

La convergencia de evidencias preclínicas, biomarcadores inflamatorios y resultados de ensayos sugieren que la modulación de procesos neurobiológicos con adyuvantes puede mejorar la efectividad y la tolerabilidad de los tratamientos psiquiátricos. Su implementación debe regirse por guías basadas en evidencia y una comunicación responsable con el paciente.

Si bien la terminología DeCS/MeSH brindan definiciones claras respecto a adyuvantes, suplementos y prebióticos, falta la inclusión de otras como psicobióticos, sinbióticos y postbióticos.

Resulta muy interesante la diferenciación que establecen Santini y Novellino entre nutrácéticos y suplementos.

Se destacan las dificultades de formulación y retos tecnológicos para los productos botánicos. Esto también aumentaría los costos de producción.

La evidencia disponible vincula la activación inmunitaria crónica con la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos y subraya el potencial de intervenciones dirigidas a regular la respuesta inflamatoria como estrategia coadyuvante. Estos hallazgos aportan una base biológica para la integración racional de suplementos antiinflamatorios y antioxidantes en la práctica clínica.

Apuntar a la neurotransmisión alterada con adyuvantes puede potenciar la farmacoterapia estándar, especialmente cuando el desequilibrio monoaminérgico, glutamatérgico o GABAérgico es patente. No obstante, se requieren ensayos controlados de mayor tamaño para definir la magnitud del efecto y la seguridad a largo plazo.

Potenciar la neuroplasticidad y la neurogénesis mediante adyuvantes representa una estrategia emergente en psiquiatría: refuerza los tratamientos estándar, aborda mecanismos fisiopatológicos subyacentes y podría mejorar resultados a largo plazo.

Sin embargo, la magnitud del efecto, la dosis óptima y la seguridad de cada compuesto requieren ensayos controlados de mayor envergadura. Esto permitiría el desarrollo de guías basadas en la evidencia y a su vez, una comunicación responsable con el paciente.

Al ser una revisión narrativa y no sistemática, se destacan como limitaciones los riesgos de sesgo de selección de trabajos (no limitados a metaanálisis ni estudios controlados), falta

de análisis cuantitativos e hincapié en aspectos cualitativos. Por su parte, este enfoque favorece una visión global, teniendo en cuenta factores como descripción general, fisiopatología, historia y puesta al día de la temática.

Conflicto de intereses. El autor declara no tener conflictos de intereses relevantes para este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Forth E, Buehner B, Storer A, Sgarbossa C, Milev R, Chinnna Meyyappan, A. (2023). Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 17 (1-10).
2. Gautam M, & Agrawal M. (2017). Role of antioxidants in depression. *Indian Journal of Private Psychiatry*, July-December;11(2):1-4 <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10067-0001>.
3. Firth J, Teasdale S, Allott K, Siskind D, Marx, Cotter J et al. (2019). The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 18(3), 308–324.
4. Biblioteca Virtual en Salud. Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH) [Internet]. OPS/OMS; 2025 [citado 16 jun 2025]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org>.
5. Yang Y, Zhou B, Zhang S, Si L, Liu X, Li F. (2023). Prebiotics for depression: how does the gut microbiota play a role? *Frontiers in Nutrition*, 10, 1206468. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1206468>.
6. Borrego-Ruiz A, Borrego García J (2024) Psicobióticos: Una nueva perspectiva para el tratamiento del estrés, de la ansiedad y de la depresión. *Ansiedad y Estrés* 30 (2) 79-93.
7. Dinan T, Stanton C, Cryan J. (2013). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720-726.
8. Monteiro S, Schnorr C, Pasquali M. (2023). Paraprobiotics and postbiotics - Current state of scientific research and future trends toward the development of functional foods. *Foods*, 12(12), 2394. <https://doi.org/10.3390/foods12122394>.
9. ANMAT (2005) Disposición N° 4980/2005 (con las modificaciones de la Disp. N° 7730/2011) (citado 16 jun 2025). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/comunidad/que-son-los-suplementos-dietarios>.
10. Puri V, Nagpal M, Singh I, Singh M, Dhingra G, Huanbutta K et al (2022) Comprehensive Review on Nutraceuticals: Therapy Support and Formulation Challenges. *Nutrients* 14, 4637. <https://doi.org/10.3390/nu14214637>.
11. Santini, A.; Novellino, E. Nutraceuticals—Shedding Light on the Grey Area between Pharmaceuticals and Food. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018, 11, 545–547.
12. Straits Research. (2025) El mercado de suplementos nutricionales alcanzará los 816.570 millones de dólares en 2033 | [https://www.globenewswire-com.translate.google/news-release/2025/01/23/3014430/0/en/Nutritional-Supplements-Market-Size-to-Hit-USD-816-57-Billion-by-2033-Straits-Research.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sge#:~:text=El%20mercado%20mundial,pron%C3%B3stico%20\(2025%2D2033\)](https://www.globenewswire-com.translate.google/news-release/2025/01/23/3014430/0/en/Nutritional-Supplements-Market-Size-to-Hit-USD-816-57-Billion-by-2033-Straits-Research.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sge#:~:text=El%20mercado%20mundial,pron%C3%B3stico%20(2025%2D2033).).
13. Alexander M, Lopez A, Fang Y, Corredig M. (2012) Incorporation of phytosterols in soy phospholipids nanoliposomes: Encapsulation efficiency and stability. *LWT* 2012, 47, 427–436.
14. Teleanu D, Niculescu A, Lungu I, Radu C, Vladăncu O, Roza E et al (2022) An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5938. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>.
15. Inuwa I, Peet M, Williams M. (2005) QSAR modeling and transmission electron microscopy stereology of altered mitochondrial ultrastructure of white blood cells in patients diagnosed as schizophrenic and treated with antipsychotic drugs. *Biotech Histochem*; 80:133-137.
16. Hoepner C, McIntyre, Papakostas G. (2021). Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders. *Nutrients*, 13, 767.
17. Siwek M, Sowa-Kucma M, Dudek D, Styczen K, Szewczyk B, Kotarska K et al. (2013). Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1558-1571.
18. Turner C, Schiavone A, Doré T (2019) Mitochondrial DNA variants and schizophrenia risk: a meta-analysis. *Schizophr Res*; 210:66-75.
19. Senthilkumaran L, Natarajan S.(2013) Monoaminergic deficits and mood disorders: an overview. *J Clin Neurosci*;20:1587-1591.
20. Swanton O, Goozee R, Coulter (2020) Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: current evidence. *Schizophr Res*;222:79-90.
21. Duica L, Schiopu D, Istrate-Volosciuc A (2017) NMDA receptor abnormalities in schizophrenia—state of the art. *Romanian J Neurol Psychiatry*; 55:259-269.
22. Cellot G, Cherubini E. (2014) GABAergic signaling as therapeutic target in autism spectrum disorders. *Front Pediatr*; 2:70.
23. Volkow N, Fowler J, Wang G, Swanson, J (2009). The dopamine system in addiction: insights from imaging studies and its implications for understanding behavior. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(12), 652–664.
24. Faraone S, Biederman J. (2005) Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*; 57:1313-1323.
25. Wood P. (2008) Role of central dopamine in pain and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*;12:127-134.
26. Kalivas PW. (2009) The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci*; 10:561-572.
- 27- Koob GF, Volkow ND. (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*;35:217-238.
28. Berman S, Petriz B, Kajeniene A, Prestes J, Castell L, Franco O. (2015). The microbiota: An exercise immunology perspective. *Exerc. Immunol. Rev.* 21, 70–79.
29. Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Se-refko A, Włodarczyk M, Zielinska A et al (2021) The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24.
30. Forth E, Buehner B, Storer A, Sgarbossa C, Milev R, Chinnna Meyyappan A. (2023). Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1111349>.
31. Liu R, Walsh R, Sheehan A.(2022) Gut microbiota in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*;62:4924-43.
32. Rudzki L, Szulc A. (2018)“Immune gate” of psychopathology – the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front Psychiatry*; 9:205.
33. Munoz-Bellido J, Munoz-Criado S, García-Rodríguez J. (2000). Antimicrobial activity of psychotropic drugs: Selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. J. Antimicrob. Agents* 14, 177–180.
34. Xu, Z., Shao, Y., Wu, J., & Zhang, H. (2022). The efficacy of nutritional supplements for the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 871524.
35. Mahadik S, Scheffer R, Pillai A. (2006) Prevention of oxidative-stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome in schizophrenia with omega-3 fatty acids and antioxidants. *Schizophr Res*; 84:1-10.
36. Firth J, Stubbs B, Sarris, Rosenbaum S, Teasdale, Berk M, Yung, A (2017) The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(9), 1515–1527.
37. Turner A, McGrat J, Thomas S. (2019). Protocol and rationale: a 24-week double-blind randomized placebo-controlled trial of mangos-teen pericarp for schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 19, 146.



Luradon[®]

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



 Gador

Neuro- Psiquiatría



• 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

• Vanserin® 34 mg

Pimavanserina 34 mg

• Alplacin®

Alprazolam 1 y 2 mg

• Clonazam®

Clonazepam 2 mg

Clonazam® Gotas

Clonazepam 2,5 mg / 1 ml

• Deslafax®

Desvenlafaxina 50 y 100 mg

• Divalprex®

Divalproato de sodio 250-500 mg

• Duxetin®

Duloxetina 30 y 60 mg

• Elafax®

Venlafaxina 75 mg

Elafax LP®

Venlafaxina 37,5, 75 y 150 mg

• Foxetin®

Fluoxetina 20 mg