



APUNTES DEL CONGRESO DE PSIQUIATRÍA 2018 DE LA APA.

Nueva York, 5-9 de mayo



INVESTI



"APUNTES DEL CONGRESO DE PSIQUIATRÍA 2018 DE LA APA."

Prof. Dr. Sergio Halsband

Profesor Titular de Psicofarmacología del Posgrado para Médicos Psiquiatras APSA.

Profesor Titular de Psicofarmacología II de la Maestría de Psiconeurofarmacología.

Clínica de la Universidad Barceló.

Presidente del Capítulo de Trastornos del Estado de ánimo de APSA.

Presidente Honorario del Capítulo de Psicofarmacología de APSA.

Director del PROAPSI (Programa de Actualización en Psiquiatría).

Nueva York (NY) es una de las pocas ciudades en el mundo que podemos visitar tantas veces como queramos y siempre tener algo nuevo que ver y disfrutar. Privilegio que comparte con París, Londres, tal vez Buenos Aires, y no muchos más.

Numerosas canciones le brindan su homenaje. La más famosa, sin dudas, es "New York, New York", compuesta por John Kander y Fred Ebb en 1977 e inmortalizada por las interpretaciones de Frank Sinatra y Liza Minelli. Preste atención a su letra. Vale la pena.

New York New York

*Start spreading the news
I am leaving today
I want to be a part of it
New York, New York*

*These vagabond shoes
Are longing to stray
Right through the very heart of it
New York, New York*

*I want to wake up in a city
That doesn't sleep
And find I'm king of the hill
Top of the heap*

*These little town blues
Are melting away
I'll make a brand new start of it
In old New York*

*If I can make it there
I'll make it anywhere
It's up to you
New York, New York*

*New York, New York
I want to wake up in a city
That never sleeps
And find I'm a number one
Top of the list
King of the hill
A number one*

*These little town blues
All melting away
I am going to make a brand new start of it
In old New York*

*And if I can make it there
I'm going to make it anywhere
It's up to you
New York, New York...*

*Comiencen a extender la noticia,
me marcho hoy mismo,
quiero ser una parte de ella,
Nueva York, Nueva York.*

*Estos zapatos vagabundos
están deseando perderse
por su mismo corazón,
Nueva York, Nueva York.*

*Quiero despertar en una ciudad
que nunca duerme,
y darme cuenta de que soy el rey de la colina,
por encima de los demás.*

*La melancolía de este pequeño pueblo
se está desvaneciendo.
Tendré un flamante nuevo comienzo
en la vieja Nueva York.*

*Si puedo conseguirlo allí,
lo conseguiré en todas partes,
está en tus manos,
Nueva York, Nueva York.*

*Nueva York, Nueva York,
Quiero despertar en una ciudad
que nunca duerme,
y darme cuenta de que soy un número uno,
en la cabeza de la lista,
rey de la colina,
un número uno.*

*La melancolía de este pequeño pueblo
se está desvaneciendo.
Voy a tener un flamante nuevo comienzo
en la vieja Nueva York.*

*Si puedo conseguirlo allí,
lo conseguiré en todas partes,
está en tus manos,
Nueva York, Nueva York...*

Lo primero que llama la atención es que no dice prácticamente nada de NY. No aparece la estatua de la Libertad, ni el Central Park, ni el puente de Brooklyn, ni el Museo Metropolitano, ni los teatros de Broadway, ni siquiera un amor romántico bajo la luna en la ribera del Hudson. Está mencionada, sí, como "La ciudad que nunca duerme". Esta es la única referencia, y, como veremos, tiene todo el aspecto de ser una proyección.

La canción está escrita en primera persona. El narrador está dejando su "pequeño pueblo", ansioso por llegar a la gran ciudad para ser parte de ella ¿para qué? para ser el "rey de la colina", "el número uno", "en la cabeza de la lista", "por encima de los demás". No dice cómo lo logrará ¿competirá limpiamente o pisará cabezas?

Hasta aquí, parece ser que la canción más emblemática de NY es un despiadado canto al individualismo. Pero leído en clave psiquiátrica, el texto nos sugiere otra cosa: ¿bipolaridad?

Veamos: parecería que el protagonista está dejando atrás su fase depresiva cuando dice "La melancolía de este pequeño pueblo se está desvaneciendo", para entrar en la manía. Está eufórico y megalomaniaco (no es poca cosa ser el "número uno" en NY, superando a todos los demás). Está sumamente inquieto por caminarla, con sus "zapatos vagabundos" para perderse en la ciudad que nunca duerme, aunque probablemente el que no duerme es él.

Este año, el Congreso de la APA se realizó en NY. Quienes hemos podido concurrir ¿lo hemos hecho a la manera del señor de la canción, dejando atrás nuestra melancólica aldea para embebernos de los últimos adelantos de la psiquiatría bajo los parpadeantes luces de Manhattan?

A simple vista parece que sí. Uno de los motores de la concurrencia a los grandes congresos es nuestra incansable avidez de no-

vedades científicas. Pero los avances de la psiquiatría (y de sus ramas más duras, como la psicofarmacología) no son tan vertiginosos como muchos creen. No obstante, algunas cosas interesantes que se vieron en el Congreso, hay para decir, tanto en el campo de las novedades como en el de los conceptos clásicos que venimos sosteniendo. En algunos casos se confirman, en otros aparecen sorpresivos cuestionamientos. Algo de esto pasamos a revisar en el terreno de la psicofarmacología, sin pretensiones de dar cuenta de este Congreso en forma completa.

Pero antes, una breve caminata por el salón de exposición, con nuestros "zapatos vagabundos". Como en años anteriores, en el salón predomina la sobriedad de los expositores. Incluso estaban ausentes muchas empresas de primera línea en la industria farmacéutica, lo cual obedece a razones que no vamos a analizar aquí. A mi criterio, lo más llamativo era un stand donde se anunciaba con un gran letrero "Recruiting" (reclutamiento) ¿reclutamiento de quiénes? ¡De psiquiatras! En Estados Unidos faltan psiquiatras. Las revistas abundan en avisos solicitando psiquiatras para instituciones a lo largo y a lo ancho del país, ofreciendo salarios y condiciones de trabajo nada despreciables. Incluso los "recruiters" envían mails a colegas americanos y de diferentes países, incluyendo el nuestro, con tentadores ofrecimientos.

Ahora sí, a los contenidos.

En el primer día hubo una muy buena actualización sobre el litio, el más antiguo psicofármaco con vigencia. La mesa estuvo conformada por Crystal Clark, James Kocsis, Melvin Mc Innis y James Murrough. La visión general es que el litio se está reposicionando como droga de primera elección para el tratamiento del trastorno bipolar, aún por encima de los antiepilépticos como el ácido valproico y la carbamazepina.



Como es sabido, los primeros trabajos datan de 1949, y se proponía la forma cloruro, que más adelante fue reemplazado por otro anión, el carbonato. El cloruro de litio se usó al principio como sustituto del cloruro de sodio en la dieta. El litio puede afectar el riñón, sobre todo a litemias elevadas, por eso debe monitorearse el litio plasmático y la función renal. Sin embargo, el riesgo de llegar al fallo renal es bajo. Se asocia más con sexo femenino, tercera edad, diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, hipertensión y diabetes. Puede producir diabetes insípida, que se evidencia con poliuria y se trata con amilorida.

Si hay depleción de sodio aumenta la litemia y puede producirse toxicidad, del mismo modo que la interacción con antihipertensivos, diuréticos tiazídicos y antiinflamatorios no esteroides.

Son conocidos los efectos neurocognitivos desfavorables del litio, en general mínimos, pero, en fecha más reciente, se encontró que los pacientes bipolares medicados con litio tenían menor incidencia de enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector y profiláctico. Esto es un estímulo para el desarrollo de más investigaciones en gran escala. Este fenómeno, que no fue detectado con anticonvulsivantes, se observó bajo la forma de disminución de las apoptosis, aumento de neurotrofinas, e incremento de la neurogénesis, angiogénesis, remodelado cerebral, y funcionamiento de las células mesenquimales del tronco. Todo esto estaría posiblemente mediado por la inhibición de la glucógeno sintasa kinasa-3. También se observó engrosamiento de la corteza cerebral.

Un trabajo de Hayes et al en la revista World Psychiatry en 2016 muestra la ventaja del litio respecto a otras drogas para prevenir recaídas y recurrencias en el trastorno bipolar, y supera a otras drogas como valproato, olanzapina o quetiapina en mantenimiento, pero es relativamente poco usado por su perfil de efectos cola-

terales.

Un estudio sugiere un rol predictivo de respuesta en un polimorfismo del gen de la glucógeno sintasa kinasa-3 beta (GSK3B) pero actualmente no existe un test genético clínicamente útil para predecir respuesta al litio. También se confirma la utilidad del litio como potenciador en el tratamiento de la depresión mayor, con litemias entre 0.6 y 0.8 mEq /l, aunque la eficacia sería mayor cuanto más cercana esté la depresión al espectro bipolar.

El litio ha mostrado eficacia antisuicida, por encima de otros estabilizadores como el valproato, posiblemente por su acción sobre la hormona liberadora de corticotrofina y los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, y por disminuir la agresividad y la impulsividad. En conclusión, las guías consensuadas por expertos suelen recomendar al litio como primera línea para la manía aguda, asociado o no a un antipsicótico atípico y así como en mantenimiento del trastorno bipolar tipo I. En cambio, no suele ser la mejor elección para los bipolares tipo II, los estados mixtos y los cicladores rápidos. Puede ser útil como adjunto en depresión bipolar y prevención del suicidio. Son inconsistentes los datos referidos a la inclusión de litio en el agua corriente, dado que las dosis no permitirían suponer un efecto estabilizador del ánimo o antidepressivo aunque sí una posible acción neurotrófica. Notablemente, el mecanismo de acción del litio aún no es totalmente conocido.

Otra mesa, protagonizada por Juan Bustillo, Javier Escobar y Rajesh Tampi, discutió las lesiones cerebrales observadas en la esquizofrenia. Los hallazgos remiten a la intuición de Kraepelin, quién la denominó "demencia precoz", haciendo alusión al soporte orgánico, aunque no disponía de la tecnología actual para confirmar dichas lesiones.

La esquizofrenia se correlaciona con hiperactividad glutamatérgica.



ca, que posiblemente responda a genes de riesgo vinculados al glutamato. Esto lleva a una disminución progresiva del volumen cerebral, afectando materia gris y otras regiones, lo que acompaña al defecto esquizofrénico, mientras que la mencionada hiperactividad glutamatérgica tendría como correlato la aparición de alucinaciones y delirios. Estas alteraciones, que ya se observan en estudios por imágenes desde etapas precoces de la enfermedad, no se deberían al uso crónico de antipsicóticos. Estudios en ratas sometidas a exposición prolongada de estos fármacos no mostraron alteraciones cerebrales observables. Estas observaciones no se replican en pacientes con trastorno bipolar, aún si son tratados con antipsicóticos. En consecuencia, la esquizofrenia presenta alteraciones cerebrales con cierta especificidad, a diferencia de la enfermedad bipolar. No sabemos si estos datos podrán tener alguna utilidad terapéutica orientada a la prevención del deterioro estructural y funcional.

Hubo una mesa de puesta al día sobre efectos de los psicofármacos en la lactancia, a cargo de Mercedes Driscoll, Eric Meyer, Rita Rein, Lindsay Works y Lisa Young. Dado que todos los psicofármacos, en mayor o menor medida, pasan a la leche materna, el psiquiatra se encuentra en una disyuntiva a la hora de medicar a una madre que amamanta. Debemos tener en cuenta que suspender la lactancia tiene un costo significativo, ya que este proceso es estructurante del vínculo materno – filial, y promueve en la madre la secreción de oxitocina. Los niños no amamantados con pecho materno son más proclives a desarrollar enfermedades infecciosas o crónicas, incluyendo asma, otitis media, enterocolitis necrotizante, diabetes, obesidad y muerte súbita, mientras que las madres que no amamantan tienen más chances de desarrollar cáncer y síndrome metabólico a largo plazo. En el período postparto, el evento psiquiátrico más frecuente es la depresión. Está demostrado que tiene un efecto negativo en los bebés. No obstante, las madres que amamantan tienen menos riesgo de depresión que las que no. Incluso, las madres que tienen depresión pueden beneficiarse con el acto de amamantar, posiblemente por influencia de la oxitocina y la prolactina, que además les mejora el sueño.

En general, efectos adversos serios en el bebé por drogas en la leche materna son poco comunes. La mayoría de los efectos colaterales se da en los primeros dos meses de vida, y las drogas que más los producen son los depresores del sistema nervioso central.

Se debe considerar que la medicación que es segura en el embarazo no siempre lo es en la lactancia. Conviene administrar la medicación inmediatamente después de la mamada, preferentemente antes del período más largo de sueño del bebé. Si es posible, se debe prescribir medicación con vida media corta.

Si se administran antidepresivos a la madre, se debe estar atentos en el bebé a la aparición de temblores, inquietud, irritabilidad, trastornos de la regulación del tono muscular, llanto excesivo y problemas en la alimentación.

Entre los ISRS, la sertralina y la paroxetina (que está contraindicada en embarazo) serían primera elección.

En cambio, no es recomendable la fluoxetina, por su prolongada vida media, y porque con ella se ha reportado toxicidad. Los ISRN tampoco, serían la primera opción.

Entre los tricíclicos, la mayoría de los autores se inclinan por preferir la nortriptilina, aunque tal vez no se cuente con datos suficientes. Los IMAO, en general, no son recomendados. La TEC no está contraindicada, especialmente si se utilizan propofol, metohexital o tiopental como anestésicos.

Entre los antipsicóticos típicos, el haloperidol, que también es seguro en embarazo, es el más utilizado. Entre los atípicos, los preferidos son la olanzapina y la quetiapina. Con la risperidona no se ha visto toxicidad en el infante, pero hay que tener en cuenta su acción sobre la prolactina. La clozapina no está recomendada, y si su uso es imprescindible, hay que interrumpir la lactancia.

Entre los estabilizadores del ánimo, conviene evitar el litio, que se excreta por leche en cantidades significativas. La carbamazepina y el ácido valproico, que no se recomiendan en embarazo, en cambio son compatibles con la lactancia.

En cuanto a los ansiolíticos, las benzodiazepinas son muy lipofílicas y por lo tanto pasan fácilmente a la leche materna. Si es indispensable usarlas, las más aceptables son el lorazepam y el oxazepam, por su vida media corta y ausencia de metabolitos activos. Por el contrario, hay que evitar el diazepam y el clonazepam.

En conclusión, la mayoría de los psicofármacos puede ser administrada en la lactancia, con actitud cuidadosa, salvo algunas notables excepciones.

Se presentó el algoritmo de Harvard 2018 para el tratamiento de la depresión unipolar no psicótica en una mesa integrada por Christoforos Giakoumatos, David Osser y Robert Patterson.

Según la OMS, la depresión fue la tercera enfermedad más costosa en el mundo en 2004. Un 6.7% de los adultos tuvo un episodio depresivo mayor en los 12 meses previos. La prevalencia de por vida se sitúa en el 16%, de los cuales el 51.6% recibió tratamiento.



to. Entre ellos, sólo un 41.9% fueron adecuadamente tratados.

El algoritmo de Harvard, que se diseña periódicamente desde 1995, contiene recomendaciones basadas en la evidencia considerando eficacia, tolerabilidad, seguridad y preferencia de los pacientes.

En primer lugar se enfatiza que no sólo la farmacoterapia debe utilizarse sino también la psicoterapia individual, de familia y de pareja, y la rehabilitación psicosocial. El algoritmo aplica solamente al diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor según criterios del DSM-5.

Antes de iniciar la farmacoterapia, conviene indagar la presencia de comorbilidades médicas e implementar el tratamiento apropiado de las condiciones comórbidas, como enfermedad tiroidea o abuso de sustancias.

Para pacientes con afección coronaria, el escitalopram y la sertralina se han mostrado seguros. La sertralina no sería efectiva en pacientes renales crónicos. Esta droga, no obstante, es segura aún en pacientes con riesgo de arritmia post-infarto de miocardio. En pacientes cardiológicos se deben evitar los tricíclicos e IMAO.

Los ISRS incrementan el riesgo de hemorragia puerperal, parto prematuro y otras complicaciones postnatales. Su uso en el emba-

razo puede aumentar el riesgo de trastornos en el lenguaje de los bebés. Debe evitarse utilizar la paroxetina en el embarazo.

En gerontes, los ISRS y la venlafaxina se asocian con mayores tasas de hiponatremia (en ese caso, cabe considerar la mirtazapina como alternativa). Los ISRS, los tricíclicos y otros antidepresivos se asocian con aumento de posibilidades de caídas. En esta población, sobre todo si la depresión es grave, hay que considerar TEC, sobre todo unilateral de pulso ultrabreve.

Si la depresión contiene al menos tres síntomas maníacos comórbidos, el DSM- 5 la considera depresión con características mixtas. En ese caso, la primera recomendación es la lurasidona, incluso si los síntomas maníacos son dos, como señalan los estudios sobre esta droga.

El aripiprazol y la quetiapina son buenos potenciadores de antidepresivos, esta última tiene incluso alguna evidencia como monoterapia.

En pacientes con depresión melancólica muy severa, puede haber indicación urgente de TEC, unilateral o bilateral. Si esta instancia fracasa, o el paciente no lo acepta, la indicación es la infusión de ketamina, cuyo efecto rápido es bueno para descender el riesgo agudo y ayudar a estabilizar al paciente hasta la implementación de otra forma de tratamiento.

Los ISRS son la primera línea en el tratamiento de la depresión, y entre ellos se prefieren la sertralina y el escitalopram. Si se busca evitar el riesgo de disfunción sexual por ISRS, hay que considerar el bupropión. En cambio, no se recomiendan como primera línea los duales ISRN por su más complicado perfil cardiovascular, la mirtazapina por el aumento de peso, el trazodone por la sedación, la vortioxetina por su falta de evidencia de superioridad en eficacia o seguridad que justifique su elevado costo, los tricíclicos, por sus efectos cardiovasculares y letalidad en sobredosis ni otros ISRS como la fluoxetina por su posible menor eficacia, o la paroxetina, por sus mayores efectos adversos.

Si no hay respuesta en 8 o 12 semanas en dosis terapéuticas de sertralina, escitalopram o bupropión, hay que sustituir o combinar; sin que una de las dos opciones sea superior a la otra. Si sustituimos, lo podemos hacer con otro de los antidepresivos mencionados para primera línea, con un dual como la venlafaxina o la mirtazapina, con estimulación magnética transcraneal, con SAME (s-adenosilmetionina) o con hipericum. Si se agrega un potenciador, éste puede ser omega-3, SAME, luminoterapia, antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona o aripiprazol). También se puede adicionar otro antidepresivo como bupropión o mirtazapina, litio o T3.

Si no hay respuesta satisfactoria con dos esquemas antidepresivos, nos encontramos ante una depresión resistente, entidad para la que contamos con menos conocimientos y evidencias.

Si se trata de una depresión resistente con formas atípicas (hiperfagia, hipersomnia, parálisis plúmbea e hiperreactividad a los estímulos) y sin comorbilidades, se puede considerar ISRS+ bupropión, IMAO o ISRS + aripiprazol. Si no tiene formas atípicas ni comorbilidades, se puede pensar, además de opciones anteriormente expresadas, en monoterapia de tricíclicos (imipramina o nortriptilina), combinación de venlafaxina + mirtazapina, o potenciación con TEC.

Cuando la depresión resistente es comórbida con dolor crónico se pueden incluir tricíclicos (amitriptilina o clomipramina), duloxetina, pregabalina, gabapentin o carbamazepina.

Si la comorbilidad es con TOC conviene emplear ISRS en altas dosis y potenciación con antipsicótico atípico (aripiprazol o risperidona). Si la comorbilidad es con déficit de atención con hiperactividad, cabe agregar estimulantes (dextroanfetamina o metilfenidato), atomoxetina, venlafaxina, bupropión o desipramina. Si la patología asociada es el trastorno por estrés postraumático, se impone optar por el prazosin y/o un ISRS.

En resumen, dado que todos los antidepresivos tienen mecanismos de acción similares, si se falla al primer intento, los sucesivos tienen probabilidades decrecientes de éxito, como lo demuestra el estudio STAR*D. No debemos perder tiempo intentando emplear una multitud de tratamientos sino seguir un plan, respetando los tiempos, de pasos de sustituciones y/o potenciaciones apoyadas en evidencias de eficacia y seguridad. Siempre hay que considerar la posibilidad de una comorbilidad que puede ser el problema primario, siendo la depresión secundaria a la misma. Obviamente, la mejor opción es tratar la patología primaria. Se deben evitar las combinaciones innecesarias, y tener en cuenta el efecto placebo y las elevadas tasas de no adherencia.

Una interesante puesta el día en los efectos colaterales más comunes de los psicofármacos fue desarrollada por Anita Clayton, Carrie Ernst, Joseph Goldberg y Rajnish Mago. Los efectos colaterales suponen significantes obstáculos para el cuidado de los pacientes, la adherencia al tratamiento y la evolución del mismo. Recientemente, se han comenzado a abrir caminos para identificarlos mejor, abordarlos adecuadamente y, en algunos casos, predecirlos. Nuevas tecnologías han emergido para anticiparlos, como la farmacogenética aplicada a la seguridad, y módulos estadísticos que incorporen la propensión del paciente a efectos indeseados, aunque, como veremos más adelante, su posibilidad de implementación clínica de la farmacogenética en este momento



es todavía limitada. De esta manera, el profesional y el paciente podrán tomar mayores decisiones si conocen los factores de riesgo para dichos efectos colaterales.

El aumento de peso no es el efecto colateral más prevalente, pero sí es uno de los que mayor rechazo provocan en los pacientes. Como es sabido, entre los antipsicóticos la clozapina y la olanzapina son los que más lo inducen, con impacto en otros parámetros como incrementos en la glucemia e hiperlipidemia, que a veces amerita la indicación de estatinas. Los presuntos mecanismos del aumento de peso iatrogénico son: bloqueo histaminérgico H1, antagonismo 5HT2C, insulinoresistencia, disminución de la termogénesis, inducción de genes lipogénicos, aumento de la grelina (que provoca estimulación del apetito), disminución de la leptina o la adiponectina, y sequedad de boca y sed, que llevan el consumo de bebidas azucaradas. Predictores de este fenómeno son el tipo de droga utilizado, pacientes jóvenes, etnia no blanca, bajo índice de masa corporal basal, sexo femenino y predictores farmacogenéticos a nivel de los genes reguladores 5HT2C y MTHFR, que tiene instrucciones para que se sintetice una enzima que ayuda a convertir la vitamina B9 o ácido fólico en su forma activa.

El genotipo 5HT2C-7596/T se asocia con riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos, mientras que los polimorfismos del MTHFR (MTHFR 677 C/T CC) se vinculan con aumento de peso en el primer episodio de esquizofrenia. Ambos polimorfismos presentarían un sinergismo de suma. También la afinidad que presente el receptor H1 es directamente proporcional al incremento de peso.

Estrategias farmacológicas para intentar contrarrestar este efecto negativo han sido la metformina, la D-fenfluramina, la sibutramina, el topiramato, la reboxetina, la amantadina, la nizatidina, el orlistat, la famotidina, la dextroanfetamina, la fluoxetina y la risperidona.

El aumento de peso no es el efecto colateral más prevalente, pero sí es uno de los que mayor rechazo provocan en los pacientes.

Uno de los agentes propuestos, la pioglitazona, tendría propiedades antidepresivas. También hay que tener en cuenta el cambio de antipsicótico (por ejemplo, a ziprasidona), e intervenciones no farmacológicas como psicoeducación, psicoterapia y dietas hipocalóricas. Como conclusión, conviene identificar factores de riesgo, y distinguir los aumentos de peso inducidos por la enfermedad de los producidos por el tratamiento, sustituir el antipsicótico si es posible, tener en cuenta que las farmacoterapias para el aumento de peso generalmente aportan modestos beneficios, y elegir siempre las estrategias más seguras.

Los psicotrópicos pueden alterar al aparato cardiovascular de acuerdo a diferentes parámetros. Estos son el sistema eléctrico, los signos vitales y el miocardio.

Dentro de los primeros, el más importante es el alargamiento del intervalo QT que se considera clínicamente significativo cuando supera los 500 milisegundos. Los factores de riesgo, además de las medicaciones son las cardiopatías previas, alteraciones electrolíticas, sexo femenino, edad mayor de 65 años, presencia de inhibidores metabólicos, genética, QT prolongado congénito, disminución de la función hepática, y consumo de alcohol y cocaína. Entre los medicamentos asociados con alargamiento del QT encontramos antiarrítmicos, antibióticos (macrólidos y quinolonas), antimicóticos, antieméticos como la proclorperazina, antipalúdicos, metadona, y psicotrópicos, entre los que encontramos antidepresivos tricíclicos, algunos ISRS y el grupo de los antipsicóticos.

Todos los antipsicóticos pueden alargar el QT y causar torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa). Este alargamiento es dosis dependiente.

El mayor riesgo lo suelen presentar las fenotiazinas de baja potencia y el haloperidol endovenoso, para el cual existe una especial advertencia de la FDA. Hay pocos datos comparativos entre los





distintos antipsicóticos y hay escasa información sobre las drogas más nuevas.

Los antipsicóticos atípicos producen torsade de pointes en raras ocasiones. En definitiva, las de mayor riesgo son la tioridazina, la ziprasidona, el haloperidol endovenoso y la iloperidona. Riesgo intermedio tienen la risperidona, la quetiapina, la asenapina y la paliperidona. Los más seguros en este punto parecen ser el aripiprazol y la lurasidona.

La muerte súbita por antipsicóticos no tiene una relación clara con el alargamiento del QT. Usualmente producen taquiarritmia y los efectos son dosis dependientes. Los atípicos se relacionan con un aumento de la mortalidad por evento cardiovasculares en ancianos con demencia, aunque estudios observacionales encuentran similares hallazgos con antipsicóticos típicos. Se recomienda que aquellos pacientes con marcadores de riesgo, especialmente si son medicados con antipsicóticos típicos de alta potencia, haloperidol endovenoso, ziprasidona o iloperidona las eviten si el QT se alarga a más de 500 milisegundos, y si no que tengan periódicos controles ECG e ionogramas, y siempre hay que considerar la sustitución por otro antipsicótico de menor impacto cardiológico. Con los pacientes de bajo riesgo, no hay consenso sobre la indicación de monitoreo.

En cuanto a los antidepresivos, los tricíclicos pueden prolongar el QT y causar bloqueo aurículoventricular, aunque hay escasos re-

portes de torsade de pointes. Son muy problemáticos si hay cardiopatías isquémicas o bloqueo de rama. Hay pocos registros de muerte súbita en niños, y la clomipramina sería el menos riesgoso del grupo. Los ISRS pueden alargar el QT, o producir torsade de pointes en raras circunstancias. El más peligroso es el citalopram, que debe usarse en dosis máxima de 40 mg, o 20 mg. en ancianos, insuficiencia hepática, metabolizadores lentos o que toman inhibidores metabólicos. No usarlo en QT mayor de 500 milisegundos, bradicardia, bajo potasio o magnesio o reciente infarto de miocardio.

El escitalopram presenta datos mixtos y la sertralina sería el más seguro. El bupropión y la venlafaxina podrían prolongar el QT en algunos casos, la mirtazapina tiene bajo riesgo y se tienen pocos datos de desvenlafaxina, duloxetina, vilazodona, levomilnacipran y vortioxetina.

En pacientes de bajo riesgo hay que considerar ECG previo a la indicación de tricíclicos o citalopram y monitoreo si la dosis de citalopram supera los 40 mg. En los de alto riesgo, hay que evitar tricíclicos y citalopram como primera opción. Si se usa citalopram, la dosis máxima debe ser 20 mg, y hay que realizar controles basales y periódicos. Si existen antecedentes cardiológicos, especialmente arritmias, conviene efectuar consulta cardiológica y/o ECG antes de prescribir cualquier ISRS.

Los estimulantes β_2 agonistas no mostraron estar asociados con

prolongación del QT, pero hay reportes de muerte súbita cardiogénica, principalmente en consumidores de sustancias. Si el paciente es de alto riesgo, hay que implementar consulta cardiológica. Se debe tener prudencia si se coadminstran con otros medicamentos potencialmente cardiotóxicos.

El litio se asocia con disfunción nodal, bradicardia sinusal, aplastamiento de la onda T y raramente bloqueo aurículoventricular. Pueden aparecer mareos, fatiga, palpitaciones y náuseas, y con cualquier litemia y duración del tratamiento. Habitualmente es reversible. No es claro el efecto sobre el QT pero no hay reportes de torsade de pointes ni muerte súbita.

La presión arterial puede elevarse por acción de psicoestimulantes, ISRN como venlafaxina, bupropión, tricíclicos, IMAO y atomoxetina. Este parámetro debe controlarse. Los tricíclicos, IMAO, mirtazapina antipsicóticos β_2 agonistas pueden descender la presión, lo que obliga al control de signos posturales, considerar otras causas, disminuir la dosis y/o prevenir la deshidratación. La frecuencia cardíaca puede aumentar por clozapina, psicoestimulantes y tricíclicos. Puede bajarse la dosis, utilizar beta bloqueantes o realizar consulta con el cardiólogo.

La miocarditis y la miocardiopatía son infrecuentes. Pueden ser un raro efecto de la clozapina, que obliga a la suspensión de la droga o, si por algún motivo se la debe continuar, hay que convocar el consenso del cardiólogo.

La función sexual puede ser afectada por enfermedades psiquiátricas, como trastornos del ánimo, de ansiedad y psicosis, y clínicas en las que encontramos trastornos cardiovasculares, neurológicos, urológicos y ginecológicos, diabetes, desregulación tiroidea, hiperprolactinemia y deficiencia de andrógenos, entre otros. La depresión mayor y la disfunción sexual tienen una relación bidireccional, ya que la primera favorece el desarrollo de la segunda y viceversa.

Entre los fármacos que pueden inducir disfunción sexual se encuentran los antidepresivos ISRS, ISRN y tricíclicos, estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y benzodiacepinas, antihipertensivos beta y alfa bloqueantes, diuréticos, estatinas, digoxina, anticonceptivos orales, estrógenos, progestágenos, antiandrógenos, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, antihistamínicos, opioides y analgésicos no esteroides.

Entre los antidepresivos, los que más se asocian con disfunción sexual son todos los ISRS, venlafaxina, tricíclicos e IMAO. En cambio, tienen poco o ningún efecto sobre esta área el bupropión, la mirtazapina, el nefazodone, la selegilina transdermal, la reboxetina, la

duloxetina, la desvenlafaxina, la vilazodona, la vortioxetina y la agomelatina. Otros psicotrópicos también pueden inducir disfunción sexual, como antipsicóticos típicos y atípicos, los estabilizadores del ánimo, especialmente litio, valproato y carbamazepina (con la lamotrigina, se observa menos). Con las benzodiacepinas los datos no son concluyentes. En general, el grupo más comprometido son los antidepresivos. Habría predisposiciones genéticas asociadas a una mayor vulnerabilidad para padecer estos efectos con antidepresivos, por ejemplo el genotipo 5-HT2A-1438 GG se vincula a disfunción sexual por ISRS en pacientes depresivos.

En cuanto al manejo, pueden implementarse diversos recursos. Hay que tratar de reducir factores que pueden contribuir a la disfunción, como alcohol, medicamentos, tabaco, y drogas de abuso. Conviene incluir a la pareja para el abordaje e implementar intervenciones psicológicas, y utilizar medicamentos con eficacia para la disfunción sexual que funcionarían como "antídotos". Se puede intentar sustituir el antidepresivo por uno de menor efecto sexual, aunque eso puede comprometer la eficacia y/o tolerabilidad del tratamiento. En cambio, no se recomienda disminuir la dosis, por posible pérdida de la eficacia, ni "vacaciones" del fármaco, porque puede haber riesgo de síndrome de discontinuación. Entre los "antídotos" recomendados están el bupropión, la buspirona, la testosterona, el sildenafil, la mirtazapina, el flibanserin y la DHEA (dehidroepiandrosterona), que en general tienen resultados más bien modestos. Dentro de los desarrollos actuales de nuevos antidepresivos se proponen varias líneas, aparentemente superadoras de este problema. Están los moduladores del GABAA, como la brexanolona, antagonistas glutamatérgicos NMDA, como la ketamina, moduladores opioides como la buprenorfina y el samidorfan, modulares del eje HHA, como los antagonistas del CRF y de las neurokininas, triples inhibidores y drogas multimodales.

Dentro de los abordajes más actuales se encuentra el flibanserin, el osmifene y la prasterona, estos dos últimos también utilizados para la dispareunia.

Una mesa que convocó mucho interés versaba sobre el tratamiento a largo plazo de los más importantes patologías del EJE I "...¿Tratamiento de por vida o no?". Donde disertaban Ira Glick, Robert Post, Carl Salzman y Modhukar Trivedi.

Las patologías revisadas fueron la depresión mayor unipolar, el trastorno bipolar, los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia.

Aunque el título y la calidad de los disertantes parecía sugerir que se exponían aspectos controvertidos (últimamente se han propuesto posturas a favor de duraciones acotadas de tratamiento para algunas de estas afecciones), los cuatro estaban firmemente

a favor de tratamientos de duración indefinida y presentaron abundantes evidencias de mejores evoluciones en tratamientos prolongados versus interrupciones de la medicación. Nos detendremos en la exposición de Salzman sobre trastornos de ansiedad, porque ahí encontramos una verdadera sorpresa.

Los trastornos de ansiedad tienen un curso crónico con modestas tasas de recuperación y altos índices de recurrencia. Haciendo la salvedad de que no todo cuadro de ansiedad se debe medicar y los tratamientos no farmacológicos pueden ser de suma utilidad, se debe tener en cuenta la alta frecuencia de recaídas en pacientes que interrumpen la medicación: 20% a 50% en el curso de algunos meses a partir de la discontinuación. Por lo tanto, se ha recomendado que los pacientes en riesgo de recaída necesitaban una fase de mantenimiento de uno o dos años o más. Estas patologías reconocerían una etiología múltiple: causas médicas, disfunciones neurobiológicas del sistema nervioso, vulnerabilidad genética, factores exógenos como el estrés, enfermedades, medicamentos, abusos de sustancias o componentes psicológicos diversos.

Y aquí viene la sorpresa: benzodiacepinas en tratamientos a largo plazo. Sí, benzodiacepinas. No es un error tipográfico.

En realidad esta práctica está muy difundida. Su utilización es común en trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada, y se usan como medicación adjunta a largo plazo en todo el espectro de ansiedad y trastornos del ánimo.

Es controversial su uso como hipnótico. No se las recomienda en trastorno por estrés postraumático ni en trastornos de la personalidad.

No todos los pacientes son buenos candidatos a beneficiarse con la administración crónica de benzodiacepinas. No es conveniente indicárselas a alcohólicos y abusadores de sustancias, trastornos graves de personalidad, estrés postraumático o en casos de coadministración de fármacos que interactúan con ellas, como opiáceos o hipnóticos. No hay datos que demuestren que estas drogas bien administradas y supervisadas con el tiempo pierdan eficacia, empeoren la ansiedad o favorezcan la aparición de muertes súbitas o enfermedad de Alzheimer. Los abusos y escalamiento de dosis se observan poco en pacientes sin antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias o trastornos de personalidad. También pueden ocurrir en momentos de estrés intenso. Las dosis bajas de estos fármacos tienen un favorable perfil de efectos colaterales, ya que

Los trastornos de ansiedad tienen un curso crónico con modestas tasas de recuperación y altos índices de recurrencia.

en general no provocan disfunción sexual, aumento de peso ni viraje a la manía, como los antidepresivos.

En el largo plazo, convienen las dosis bajas, especialmente en ancianos. La dependencia y los síntomas de abstinencia existen, pero usualmente son leves a dosis terapéuticas bajas y si no hay coingesta de alcohol, opiáceos o hipnóticos. Hay que discontinuarlas muy gradualmente, a veces previa sustitución por una benzodiacepina de vida media prolongada. El gabapentin y los beta bloqueantes pueden ayudar a la discontinuación.

Los antidepresivos se usan con frecuencia en estos cuadros de trastorno de pánico y de ansiedad generalizada. Muchas veces se los indica junto con las benzodiacepinas con la intención de disminuir gradualmente estas últimas después de obtenida la respuesta. Son efectivos los ISRS, los ISRN, los tricíclicos, los IMAO y la mirtazapina, no así el bupropión, que puede exacerbar la ansiedad. Muchos pacientes continúan mejorando a lo largo del tiempo con estas drogas, que suelen ser útiles en la prevención de recaídas. Sin embargo, pueden perder eficacia a lo largo del tiempo y tener menos tasas de adherencia que las benzodiacepinas por efectos colaterales inaceptables como disfunción sexual o aumento de peso. La mayoría de los pacientes con trastorno de pánico recaen con la suspensión de ansiolíticos y/o antidepresivos. La combi-

nación de antidepresivos y benzodiacepinas tiene mejor evolución y menos drop-outs que los antidepresivos solos. Dado que los antidepresivos pueden perder eficacia

con el tiempo, y sus efectos colaterales provocan más interrupciones de tratamientos, este autor recomienda la combinación de antidepresivos y benzodiacepinas, ambos en bajas dosis.

Otras drogas utilizadas para el trastorno de ansiedad generalizada en el largo plazo son la pregabalina, el gabapentin, la quetiapina y otros antipsicóticos atípicos (aunque pueden inducir síndrome metabólico), y con menos frecuencia, anticonvulsivos, buspirona e hidroxicina.

Para la ansiedad social, son eficaces los ISRS, los ISRN, la pregabalina, el gabapentin, el clonazepam, los IMAO y la mirtazapina. En cambio, los tricíclicos, la buspirona y la quetiapina son menos efectivos y no están recomendados.

Aunque este Congreso tuvo numerosas actividades destinadas a revisiones y puestas al día como los que hemos mencionado, no se dejaron pasar algunas novedades puntuales, como la muy reciente aprobación por parte de la FDA de la lurasidona para la depresión





bipolar en población pediátrica (10 a 17 años), en concordancia con la mayor importancia que le da el DSM-5 a esta patología infantojuvenil.

Pero también tuvieron presencia algunos enfoques que vienen cobrando desarrollo en los últimos años. Uno de ellos es la utilización de la ketamina y derivados para la depresión, que representa una ruptura con el paradigma tradicional de actuar exclusivamente, en forma directa o indirecta, sobre las monoaminas. Tan exclusiva ha sido esta práctica a lo largo del tiempo, que ha servido para postular, como etiopatogenia de la depresión, la falta de serotonina y/o noradrenalina en la sinapsis, teoría que en realidad no ha sido demostrada hasta el momento. La ketamina, en cambio, actúa sobre el glutamato, ya que bloquea los receptores NMDA y es agonista de los receptores AMPA. El tiempo de respuesta a la infusión endovenosa de dosis subanestésicas es impresionante: alrededor de 40 minutos. Pero el efecto es de corta duración, en torno a las 48 hs. lo que obliga a aplicaciones frecuentes. Esto la sitúa en un lugar bastante diferente de los antidepresivos tradicionales y lo aproxima más al perfil de las drogas de abuso. Efectivamente, la ketamina, además de anestésico, es una droga de uso recreativo en determinadas poblaciones, y esto nos hace reflexionar que el límite entre un psicofármaco y una droga de abuso es más difuso de lo que se pensaba. Existe posibilidad de efectos colaterales con la ketamina. Además de los derivados de la vía de administración,

se han visto somnolencia, mareos, cefaleas, disartria, disminución de la concentración, estados disociativos y reacciones psicóticas. Por eso está contraindicada en psicóticos y en adictos. Se están desarrollando formas de administración diferentes, como la esketamina intranasal, enantiómero de la ketamina.

En lo inmediato, parece ser una herramienta útil en las urgencias, depresiones unipolares o bipolares con riesgo suicida, y en depresiones resistentes. Ya hemos visto que se la incluye en el algoritmo de Harvard de 2018 para depresiones refractarias. Pero además, se ha ensayado la ketamina para otros cuadros. En una mesa sobre el abordaje de los trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos por estrés postraumático refractarios, en la que intervinieron Charles Nemeroff, Giampaolo Perna, Mark Pollack, Helen Simpson y Michael Van Ameringen, se mencionaron trabajos sobre ketamina en pacientes no respondedores a los tratamientos tradicionales, al punto de sugerirlo como opción frente a cuadros no respondedores a los abordajes conocidos para patologías ansiosas, obsesivas y postraumáticas resistentes.

El otro punto, que parece ir cobrando fuerza, es la farmacogenómica. Hace varios años que las pruebas de laboratorio en psiquiatría, como los dosajes plasmáticos de metabolitos de neurotransmisores cayeron en el descrédito, ya que no han demostrado ser útiles para el diagnóstico ni para la elección del tratamiento farmacológico.



gico. Por el contrario, la farmacogenómica ha despertado muchas, tal vez demasiadas, expectativas en algunos clínicos, que tienden a sobreinterpretar los resultados y en los mismos pacientes, que suelen solicitar estudios farmacogenéticos cada vez más frecuentemente.

Hipotéticamente, puede pensarse este recurso en tres instancias, el diagnóstico, la elección inicial de la droga, y la elección de las opciones en casos de resistencia o intolerancia.

Sin embargo no se conoce que existan genes únicos que codifiquen patologías psiquiátricas determinada, ni para respuestas específicas de una droga para un síntoma. Por otra parte, nuestros diagnósticos categoriales se basan en el fenotipo clínico, no en una supuesta base genética, por lo que estamos lejos de disponer una batería de pruebas genéticas que identifiquen una patología psiquiátrica tal como la describimos en nuestra nosografía.

Los genes no codifican patologías sino proteínas y factores epigenéticos que regulan la eficiencia del procesamiento de la información en circuitos cerebrales, que tal vez en un futuro cercano podamos visualizar con neuroimágenes. Por el momento, no hay evidencias de que algún test farmacogenético sirva para seleccionar el primer abordaje terapéutico mejor que una buena evaluación clínica y la aplicación de guías y algoritmos de tratamiento

consagrados. Sí pueden brindar algún tipo de ayuda en pacientes con un nivel de resistencia de tratamiento en el cual el clínico tenga que optar entre diferentes esquemas terapéuticos sin suficiente aval de la evidencia. En definitiva, en el mejor de los casos nos brindará una información parcial, que debe ser contrastada con otros datos y con la clínica del paciente individual.

Este informe acerca del Congreso dista mucho de ser exhaustivo. Sólo hemos revisado lo que se expuso en algunas mesas, a título de ejemplo. Como conclusión, vemos que una importante proporción de las disertaciones repasaba algunos conceptos teóricos y prácticos de nuestro quehacer, lo que puede ser muy útil para reafirmar nuestros conocimientos. También se ha expuesto, con más desarrollo que en congresos anteriores, la actualización de temas de vanguardia como el uso de la ketamina o la farmacogenómica, cuya verdadera importancia e influencia recién se podrá evaluar en los próximos años.

Estos apuntes son un modesto esfuerzo para difundir entre los colegas, especialmente los que no han tenido la suerte de asistir, algunos de los pantallazos orientados a la psicofarmacología.

Start spreading the news



LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.



LURAP 20 Lurasidona 20 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 40 Lurasidona 40 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 60 Lurasidona 60 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LURAP 80 Lurasidona 80 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI