



# APUNTES DEL CONGRESO 2018 DEL ECNP

Barcelona, 6-9 de Octubre

Prof. Dr. Sergio Halsband



INVESTI



# “Apuntes del Congreso 2018 del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología”

**Prof. Dr. Sergio Halsband**

Médico Psiquiatra. Magíster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Profesor Titular de Psicofarmacología, Posgrado para Médicos Psiquiatras, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Profesor Titular de Neuropsicofarmacología II, Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica de la Universidad Barceló.

Presidente del Capítulo de Trastornos del Estado de Ánimo, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Presidente Honorario del Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Director del PROAPSI.

*En 1923, el transporte público de la ciudad de Barcelona estaba muy bien desarrollado. No así el sistema de iluminación de sus calles. Tal vez por eso, el 7 de junio de ese año el conductor del tranvía de la línea 30 que circulaba por la Gran Vía de las Cortes en su intersección con Bailén no vio a tiempo la voluminosa figura que se interponía en su marcha.*

*Desgraciadamente, se trataba de un ser humano, que quedó tendido en el pavimento, muy malherido. Su descuidado aspecto era de un pordiosero, y para colmo no tenía consigo ningún documento de identidad. El rechazo que provocaba en los transeúntes hacía que nadie lo quisiera ayudar, en lo que no fue precisamente una muestra de solidaridad con el prójimo. Solo se apiadó de él un guardia civil que, todavía sin identificarlo, logró trasladarlo al Hospital de la Santa Cruz, donde habría de morir tres días más tarde.*

*El capellán de la inacabada basílica de la Sagrada Familia solía visitar el hospital para confortar a los enfermos, y allí reconoció, por fin, al moribundo. ¿Y cómo no lo iba a reconocer, si fue él, precisamente, quien construyó la Sagrada Familia? Si, era Antoni Gaudí, de 73 años. Máximo representante del modernismo catalán en arquitectura. El hombre que no fue auxiliado por los habitantes de la ciudad por su aspecto deteriorado era tal vez quién más había contribuido a la belleza arquitectónica de Barcelona. La concurrencia a su funeral fue multitudinaria.*

Este penoso episodio puede servir de metáfora al espíritu del Congreso que se celebró en esa ciudad del 6 al 9 de octubre de este año. Su lema: **“El futuro de los tratamientos del Sistema Nervioso Central”** nos hace pensar en los avances, pero también en los riesgos.

Si el tranvía simboliza el progreso, se puede apreciar que los adelantos se producen mucho más lentamente de lo que parece. El primer tranvía en Barcelona se inauguró en 1872, es decir, más de 50 años antes del accidente. Por otra parte los testigos afirmaban que el vehículo no marchaba a una velocidad mayor a 10 Km/hora. A veces, la larga experiencia en el manejo de un vehículo y la aparente prudencia del conductor no siempre bastan para prevenir efectos colaterales gravísimos, en este caso la muerte del genial arquitecto.

Los adelantos de la psicofarmacología son así: aparentan sucederse a un ritmo vertiginoso, pero en realidad son bastante lentos. Los nuevos procedimientos terapéuticos que aparecen de vez en cuando, al principio revelan su eficacia. Más adelante, se ven mejor sus riesgos y problemas de seguridad.

Los contenidos de este Congreso fueron bastante fieles a su lema. Muchos expositores se hicieron cargo de la problemática actual

de la psicofarmacología, a veces en forma muy directa, según la cual estamos lejos de tener tratamientos verdaderamente personalizados. En algunos casos, el abordaje tuvo que ver con nuevos fármacos o esquemas terapéuticos, búsqueda de predictores de respuesta en los pacientes, a través de descriptores clínicos, marcadores genéticos, mediciones de laboratorio, tratamientos somáticos, desarrollos de farmacogenética y otras temáticas afines. Valgan algunos ejemplos expuestos a continuación.

El primer día hubo una mesa sobre trastorno obsesivo compulsivo resistente coordinada por Naomi Fineberg y en la que expusieron Eric Hollander, sobre tratamientos farmacológicos y Eileen Joyce, sobre tratamientos somáticos. Hollander propone como tratamientos de primera línea la terapia cognitiva conductual (CBT) sola y antidepresivo serotoninérgico solo, o bien combinados, especialmente si hay comorbilidad psiquiátrica o se espera que la CBT acorte el tiempo de administración del antidepresivo (en nuestro medio, acostumbramos indicar psicoterapia siempre, generalmente asociada al fármaco que corresponda). Entre los antidepresivos se tienen en cuenta los que están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration): clomipramina (CMI), fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Se prefiere iniciar con un ISRS (inhibidor de recaptura de serotonina) y no con CMI por su relativamente más benéfico perfil de efectos colaterales. Los pacientes pueden no

responder de la misma manera a diferentes ISRS.

Si se obtiene una respuesta parcial, se prefiere potenciar al ISRS o CMI con un antipsicótico o con CBT. Si la respuesta es nula, conviene rotar a otro antidepressivo, siempre ISRS o CMI o bien potenciar con un antipsicótico.

Como tercera línea está la combinación de ISRS con CMI, buspirona, riluzol o morfina de aplicación semanal. También se considera la D-anfetamina, el tramadol, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), el ondansetrón, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación cerebral profunda. Los pacientes graves pueden ser internados en forma parcial o total.

Predictores de mala respuesta son la presencia de compulsiones severas, la cronicidad de la enfermedad, curso continuo (no fluctuante) coexistencia de trastornos de personalidad límite, esquizotípico o evitativo y la pobreza de insight. En general, son malos respondedores los que padecen trastorno por acumulación y tics, los de comienzo en la niñez, especialmente los cuadros precipitados por infecciones estreptocócicas ("PANDAS"), y cuando hay comorbilidad con eje II, espectro bipolar, trastorno de pánico o afecciones neurológicas.

Los potenciadores que se relacionan con la serotonina son la buspirona, la fenfluramina, el L-triptofano, el litio, el clonazepam, el trazodone y el pindolol. Los potenciadores dopaminérgicos son el haloperidol, la pimozida, la risperidona, la olanzapina y la ziprasidona. Los que se relacionan con el GABA y el sistema de segundos

mensajeros son el gabapentin y el inositol, mientras que los agentes glutamatérgicos son el memantina y el riluzol.

Enfoques novedosos (aunque algunos fueron explorados hace varios años) son la CMI endovenosa, los IMAO, la monoterapia de agentes serotoninérgicos, el ondansetrón, los estimulantes y agonistas dopaminérgicos, las benzodiazepinas, los anticonvulsivantes, los esteroides gonadales, los agentes moduladores de los segundos mensajeros, péptidos y opioides. Una línea más actual son los tratamientos autoinmunes, como la penicilina, la plasmaféresis y las inmunoglobulinas endovenosas.

Existen estudios incipientes sobre cannabidiol para la irritabilidad, comportamientos repetitivos y cognición social, y de dextrometorfano para síntomas explosivos. También se han ensayado, con resultados aún inconclusos, antagonistas opioides como la naltrexona.

Entre los tratamientos somáticos, tenemos la terapia electroconvulsiva (ECT), la estimulación transcraneal directa (TDCS), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), la cirugía ablativa y la estimulación cerebral profunda (DBS).

Existen alrededor de 50 estudios sobre ECT, mayormente reportes de casos o series de casos. No hay estudios controlados y randomizados. El 60% de los casos muestra alguna respuesta positiva. No se considera un tratamiento con suficientes pruebas para el TOC.



La TDCS tampoco es un tratamiento con claras evidencias para esta patología: Serían necesarios estudios controlados y randomizados. Sin embargo, se lo considera más aceptable que al ECT.

Sí existe evidencia por estudios controlados para la rTMS, tanto utilizando alta como baja frecuencia. Es necesario repetir las aplicaciones para mantener el efecto.

Dentro de las opciones de psicocirugía, la capsulotomía anterior es la que produce los mejores resultados, ya que un 53% presenta una respuesta sostenida evaluada hasta los 2 años. Se observó, como posibles efectos colaterales, confusión posoperatoria, desinhibición, incontinencia urinaria, ganancia de peso y letargia. Puede realizarse mediante rayos gamma o ultrasonido.

La DBS también ha sido estudiada, y se registraron respuestas entre el 50 % y el 67 %.

#### **Las conclusiones de la expositora son:**

La psicocirugía es efectiva para el TOC refractario a otros tratamientos. Se aplican dos procedimientos: la cingulotomía anterior y la capsulotomía anterior, la estimulación cerebral profunda (la DBS es un procedimiento alternativo), y los dos targets cerebrales que mostraron ser efectivos son la cápsula ventral y el núcleo subtalámico.

El domingo 7 de septiembre hubo una mesa, coordinada por Anne Mark y Mark Weiser sobre el desarrollo de nuevas drogas y ensayos clínicos. Estas drogas fueron la brexanolona endovenosa

para la depresión posparto; la esketamina en forma de spray nasal combinada con un antidepresivo oral en la prevención de recaídas en la depresión resistente; el MIN 117 para el trastorno depresivo mayor; la evenamida para la esquizofrenia, que actúa a través de la modulación glutamatérgica; la cariprazina, con estudios en esquizofrenia, manía, depresión bipolar y depresión mayor, y la psicoterapia asistida con MDMA (3,4 metilendioxitmetenfatamina) para el trastorno por estrés postraumático.

La brexanolona es una formulación endovenosa de la allopregnanolona que actúa como modulador alostérico de los receptores GABA, sinápticos y extrasinápticos. Se postula que el GABA tendría un rol en la fisiopatología de la depresión posparto. Tres ensayos integrados en un análisis atestiguan la eficacia y seguridad. No obstante, se detectaron efectos colaterales como cefaleas, mareos, somnolencia y sedación.

La esketamina es un enantiómero de la ketamina. La ketamina por vía endovenosa se mostró eficaz para la depresión resistente, con respuestas más rápidas pero de menor duración que los antidepresivos convencionales. Se tiene por cierto que actúa a nivel de la vía glutamatérgica, bloqueando los receptores NMDA y estimulando los AMPA.

La vía endovenosa es la que garantiza una óptima biodisponibilidad, pero su implementación práctica es engorrosa, sobre todo si es necesario efectuar aplicaciones cada 48 hs. Por eso se ha desarrollado la esketamina, de aplicación intranasal, con una biodisponibilidad aceptable. Hasta el momento, los trabajos con es-



ketamina eran de corta duración, pero aquí se presenta asociada a antidepresivos (versus antidepresivo + placebo) en la prevención de recaídas en la depresión resistente. Como resultado, la esketamina se mostró superior al placebo, tanto en los pacientes en remisión estable como en los que presentaban sólo respuesta. La duración del estudio fue de 4 semanas. La mayoría de los efectos adversos observados fueron leves a moderados en severidad.

El MIN-117 (aún no ha recibido nombre de fantasía) tiene afinidad por el transportador de serotonina y dopamina y por los receptores 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, el  $\alpha$ 1A y  $\alpha$ 1B. Se propone como antidepresivo con rápido inicio de acción, completa restauración de la eutimia y efectos beneficiosos sobre la cognición y la función sexual. Los resultados del estudio presentado, que utiliza la paroxetina como comparador, le asignan ventajas.

A diferencia de la mayoría de los antipsicóticos atípicos cuya farmacodinamia tiene que ver con el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> y 5HT<sub>2</sub>, la evenamida actúa mediante mecanismos de acción diferentes, lo que le permitirá tener un efecto sinérgico con los otros antipsicóticos. Es un bloqueador selectivo de los canales de sodio voltaje-dependientes. Modula el encendido repetitivo sin inducir alteraciones en la excitabilidad neuronal normal. Inhibe el glutamato estimulado, sin modificar los niveles basales. No tiene efecto en los niveles de dopamina, serotonina, noradrenalina y sus metabolitos en la corteza prefrontal, núcleo accumbens y cuerpo estriado después del tratamiento agudo. No se le detecta actividad significativa frente a otros canales iónicos, como los de calcio voltaje-dependientes. Actualmente, existen tres ensayos de fase III, con muestras grandes y duración cercana a un año. En general, los datos sobre seguridad son favorables hasta el momento.

Un antipsicótico más conocido es la cariprazina. Su perfil farmacodinámico es de agonista parcial D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> y 5HT<sub>1A</sub> y antagonista 5HT<sub>2B</sub>, con alta afinidad. Con moderada afinidad, es antagonista 5HT<sub>2A</sub>, H<sub>1</sub>, 5HT<sub>2C</sub> y  $\alpha$ 1. Se lo propone para esquizofrenia (hay un estudio comparativo con risperidona sobre síntomas negativos, con ventaja para la cariprazina, un estudio a largo plazo, sobre prevención de recaídas). También hay estudios sobre manía y episodios mixtos, y también sobre depresión bipolar. También aparece como potenciador en depresión mayor unipolar.

Tiene un aceptable perfil de seguridad y tolerabilidad, ya que no produce hiperprolactinemia, despreciable acción sobre el peso, metabólicamente neutra, no causa prolongación grave del QTc, y las tasas de sedación son comparables al placebo.

El MDMA (éxtasis) aumenta la liberación de serotonina, noradrenalina y dopamina, y también estimula la de las hormonas oxitocina,

prolactina y vasopresina. Se la propone como agregado a la psicoterapia del trastorno por estrés postraumático. En el contexto de la investigación es mucho más segura que en el ámbito recreativo. Como efectos colaterales se ha observado leve aumento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, ansiedad, fatiga, cefalea, náuseas, bruxismo y disminución del apetito. Se realizó un estudio controlado comparando psicoterapia + MDMA versus psicoterapia + placebo. Las dosis exploradas fueron 75 mg, 100 mg, y 125mg. Las mejorías serían atribuibles a una modificación en torno a las memorias traumáticas, que se asociarían con sentimientos de seguridad en vez de con peligro.

La farmacogenética fue uno de los grandes temas tratados en este Congreso. Una mesa dedicada a discutir si los tests farmacogenéticos son aplicables actualmente a la clínica psiquiátrica fue planteada con la coordinación de Andreas Menke y Raz Gross, y con la participación, con opiniones opuestas, de Eva Brandl, que exhibió una postura favorable, y de Revital Amiaz, cuya posición era la contraria.

En el momento de tomar una decisión, conviene contar con predictores que nos orienten a elegir un psicofármaco u otro, teniendo en cuenta no sólo la eficacia sino los efectos adversos.

La farmacogenética vendría en nuestro auxilio, ya que se sabe que muchas variantes genéticas (o polimorfismos) están relacionadas con la respuesta y los efectos colaterales a los fármacos. Los genes tienen influencia tanto en la farmacodinamia como en la farmacocinética de las drogas.

Existen varias empresas que han diseñado paneles para la realización de estudios farmacogenéticos, cuyo abaratamiento progresivo los hace cada vez más accesibles en la práctica clínica.

Algunas variantes genéticas han sido consistentemente asociadas con determinados fenotipos, como el aumento de peso inducido por antipsicóticos, síntomas extrapiramidales, agranulocitosis y respuesta a los antidepresivos. Existen algunos estudios, unos pocos de ellos controlados y randomizados, que tienden a reportar mayores beneficios en los tratamientos asistidos por tests farmacogenéticos. Las mejores evidencias son para tratamientos asistidos y se relacionan con la farmacocinética, específicamente las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C19 del sistema microsomal enzimático citocromo P-450. Lo que permitiría identificar metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos. Tal es así que algunas guías de tratamiento están empezando a recomendar estas pruebas.

Sin embargo, la réplica de Amiaz a la exposición de Brandl, fue un golpe importante para nuestro optimismo. Habida cuenta de que hay más información de genes que regulan la farmacocinética que



la farmacodinámica, se mostró que distintos paneles aplicados al mismo paciente arrojaban resultados diferentes. Tampoco existe claridad sobre si las dosis del fármaco utilizadas son las óptimas ni sobre los valores plasmáticos encontrados.

Un artículo de la revista *The World Journal of Biological Psychiatry* de 2017, cuyo primer autor es Carlo Fabbri, que expresa un consenso sobre los alcances de las herramientas genéticas para la predicción de respuesta a los antidepresivos, concluye que si bien los resultados de los estudios revisados son promisorios, no han podido ser replicados en investigaciones independientes, y que el constructo diagnóstico "Depresión Mayor" no es adecuado para asociarlo con datos genéticos. Además, si el examen farmacogenético nos es útil, sólo lo será si lo integramos con otros biomarcadores. Un metanálisis publicado en *Journal of Affective Disorders* en 2018 por J. Rosenblat y cols también llega a la conclusión de que los datos que disponemos hasta el momento no bastan para que los tests farmacogenéticos sean una recomendación de rutina en la práctica clínica.

No debemos olvidar que en la predicción a la respuesta a los fármacos intervienen también múltiples factores epigenéticos. En definitiva, algunos datos están relativamente bien establecidos sobre farmacocinética, sólo hay estudios piloto sobre farmacodinámica, los diseños de los distintos paneles no presentan toda la información, y no se ha establecido la influencia del efecto placebo, que, como es lógico, está aumentado si el paciente está infor-

mado de que está siendo medicado según los resultados del test. No está establecido si al día de hoy los tests farmacogenéticos tienen justificado su uso rutinario en la práctica clínica.

En el Congreso fue presentada la segunda edición revisada de la Nomenclatura basada en la Neurociencia (*Neuroscience based Nomenclature: NbN*), una nueva clasificación de psicofármacos.

Para eso hubo un simposio conducido por Joseph Zohar, con la participación de Celso Arango, Stephen Stahl, David Nuth, Sue Wilson, Pierre Blier y el mencionado Zohar. La NbN pretende sustituir la clasificación actual de los psicofármacos basada en las indicaciones (antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del ánimo, estimulantes) por otra fundamentada en los mecanismos de acción.

La clasificación basada en indicaciones genera algunos problemas. La denominación "antidepresivos" de las drogas que usualmente se emplean para tratar la depresión genera en los pacientes la presunción de que tienen depresión aunque el fármaco le haya sido prescrito para la ansiedad, dolor, trastorno de la alimentación, etc. También sugiere que debería funcionar para todos los tipos de depresión, aún aquellos para los cuales están desaconsejados, cuando no contraindicados, como la depresión bipolar o la recientemente categorizada depresión con formas mixtas.

La denominación "ansiolíticos" para las drogas que tratan la ansie-



la psiquiatría de precisión actualmente en desarrollo, teniendo en cuenta que, a pesar de que es primera indicación para el trastorno bipolar en su forma clásica, sólo el 30% de los pacientes responde en forma óptima, es decir con plena eficacia y buena tolerabilidad. Para eso se desarrollan estudios en grandes poblaciones con la aplicación de escalas como la ALDA, que establecen la relación costo-beneficio y pueden diferenciar la falta de respuesta de la mala adherencia. Asimismo, se busca correlacionar los datos obtenidos con resultados de análisis genéticos.

Para predecir la respuesta al litio, es menester considerar no sólo las variables genéticas sino también las epigenéticas y ambientales. Como se dijo, el 30 % de los pacientes son buenos respondedores mientras que el 40% no son respondedores.

Hasta el momento, no podemos decir que disponemos a la fecha de predictores confiables. Más bien los resultados en la literatura son conflictivos porque no hay uniformidad de criterios de selección de pacientes bipolares en términos de respuesta, seguridad y tolerabilidad.

Las perspectivas de identificación de marcadores predictivos de respuesta se concentran en diferentes áreas: 1) El subtipo de enfermedad bipolar según descriptores clínicos, el posible fenotipo de respuesta y los estudios actimétricos, que exploran los ritmos circadianos; 2) La variabilidad farmacocinética, a nivel de absorción, distribución, eliminación y pasaje por barrera hematoencefálica; 3) Variabilidad genética y estudios farmacogenéticos; 4) El transcriptoma, metiloma, y otras variables epigenéticas de los aspectos moleculares de la respuesta al litio y 5) La distribución del litio en el cerebro.

La importancia de la actimetría se relaciona con el hecho de que hasta el momento las correlaciones más importantes entre polimorfismos genéticos y patrones de respuesta al litio se dan a nivel de genes que intervienen en la regulación de los ritmos circadianos.

Particularmente interesante es el tema de la distribución del litio en el cerebro. En la clínica sabemos manejarnos con el valor de la litemia como si eso bastara para medir la cantidad de litio que llega a los sitios de acción en el cerebro. Pero la distribución cerebral del litio es heterogénea, y varía entre los individuos, posiblemente por determinación genética. Esa variabilidad puede hacer que entre dos pacientes con la misma litemia pero distribución diferente, uno sea respondedor y el otro no. Esto se ha observado en estudios de espectroscopía de resonancia magnética donde se ha registrado la distribución en corteza frontal, corteza parieto-occipital, diencéfalo, bulbo, cerebelo y tronco cerebral.

La predicción de la respuesta al litio se relaciona con la predicción de las tendencias suicidas, dado que el litio tiene eficacia comprobada en la prevención del suicida en pacientes bipolares.

Globalmente, el suicidio es la segunda causa de mortalidad en individuos de 15 a 29 años. Las tentativas suicidas son 30 veces más frecuentes que los suicidios consumados. La mayoría de las tentativas y los suicidios completados, un 90%, estaría relacionado a enfermedades psiquiátricas. En el trastorno bipolar un 30% al 40% presenta ideación suicida. De ellos, entre el 25% y el 50% efectúa al menos una tentativa de suicidio, con una letalidad del 20% al 40%.

Las tentativas de suicidio se correlacionan con edad joven, sexo femenino, polaridad predominante depresiva, ansiedad, abuso de sustancias y comorbilidad con trastornos de personalidad. En cambio, los suicidios completados están más relacionados con antecedentes en familiares de primer grado de suicidio y sexo masculino. La etiología es compleja, ya que interviene factores ambientales y factores genéticos. Dentro de los factores ambientales, sin duda el más determinante es el maltrato infantil, definido como abandono parental y/o abuso físico, sexual o emocional en la infancia. Estos antecedentes tienen efectos en el largo plazo incrementando el riesgo para la manifestación de trastornos mentales graves que incluyen depresión, esquizofrenia, problemas con alcohol y drogas





y comportamiento criminal o suicida. La asociación con conducta suicida está sólidamente fundamentada en estudios prospectivos y retrospectivos y en recientes metanálisis.

Se ha observado que el maltrato infantil se correlaciona con disminución del volumen cerebral total y, a su vez, está disminuida con propensión suicida.

Por otra parte, factores genéticos relacionados con el eje hipotálamo - hipófisis - adrenal (eje HHA) harían más sensible el cerebro del niño al daño producido por el estrés ligado al maltrato infantil. El estrés crónico genera una sobreactivación del eje HHA, lo que a su vez produce respuestas inapropiadas al estrés. Esto favorece la aparición de conductas impulsivas y tendencias suicidas.

Vale decir que si hay un genotipo de riesgo, maltrato infantil, regulación epigenética aberrante y aparición de la enfermedad, tenemos un sujeto con probabilidad de desarrollar un fenotipo presuicida. Como en general debemos intervenir farmacológicamente con rapidez, la posibilidad de predecir respuesta al litio, que como vimos, tiene actividad antisuicida, resultaría una herramienta terapéutica muy importante. Digamos finalmente que las investiga-

ciones genéticas sobre la enfermedad bipolar y farmacogenéticas sobre la respuesta al litio se orientan principalmente a los genes que regulan los ritmos circadianos.

De sumo interés fue la conferencia de Josep Dalmau "Patogénesis de la enfermedad autoinmune y el rol de la autoinmunidad en la enfermedad psiquiátrica".

La relación entre el sistema autoinmune y la psicosis tiene una larga historia, que arranca con la "piretoterapia", método terapéutico de tratar la psicosis inoculando fiebre tifoidea o malaria para producir fiebre. Incluso Julius Wagner Von Jauregg obtuvo el premio Nobel de medicina en 1927 por proponer el tratamiento de la neurosífilis mediante parásitos de malaria. Más adelante, se identificaron anticuerpos contra estructuras cerebrales en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos. También se reportó mayor prevalencia de esquizofrenia en hijos de madres expuestas a la influenza durante su embarazo.

La posible etiología autoinmune de la producción de psicosis estaría dada por el aumento de citoquinas proinflamatorias y disminución de citoquinas antiinflamatorias. Esto elevaría la concentración

de ácido kinureínico y ácido quinolínico, provocaría aumento de estrés oxidativo y niveles de cortisol, mientras que disminuiría los niveles de serotonina y la plasticidad sináptica. Esto activaría la microglia, lo que a su vez alteraría la poda dendrítica y estimularía los linfocitos T para la producción de autoanticuerpos mediante células B. Estos fenómenos pueden conducir a neurodegeneración y alteración del neurodesarrollo, lo que llevaría a síntomas positivos, negativos y cognitivos. Una entidad representativa es la encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti NMDAR). Se presenta con síntomas neurológicos como movimientos hiperquinéticos, convulsiones y con psicosis, con alucinaciones, delirios y trastornos cognitivos. La existencia de estos cuadros apoya la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia.

Los signos clínicos que pueden hacernos sospechar una posible etiología autoinmune en un primer brote psicótico son los siguientes:

- Síntomas que progresan rápidamente (días o semanas)
- Ausencia de historia psiquiátrica previa
- Presencia de un tumor o historia reciente de infección viral
- Síntomas atípicos (síntomas neurológicos leves)
- Síntomas refractarios a tratamientos convencionales
- Síndrome neuroléptico maligno
- EEG y/o resonancia magnética patológicos
- Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, habitualmente a predominancia linfocítica

#### **El expositor concluye que:**

- 1.** Los trastornos de la sinapsis mediados por anticuerpos son una nueva categoría de entidades que cambian el abordaje diagnóstico y terapéutico de las enfermedades neuropsiquiátricas.
- 2.** Los anticuerpos alteran la estructura y función de los receptores y circuitos, lo cual se expresa en síntomas.
- 3.** Conviene considerar una etiología mediada por anticuerpos en todos los casos de primer brote psicótico. El análisis del líquido cefalorraquídeo y otros tests son críticos para confirmar la relación de los anticuerpos con los síntomas.
- 4.** El reconocimiento clínico de estos trastornos es importante porque son tratables con inmunoterapia.

Estas son algunas muestras que hacen honor al lema del Congreso: **"El futuro de los tratamientos del sistema nervioso central".**

#### **¿Serán estos los tratamientos del futuro?**

Nuestra ciencia siempre fue excesivamente optimista en sus predicciones. En la década del 90, pomposamente llamada "Década del Cerebro" se vaticinaba que en menos de 20 años se conocería totalmente la fisiopatología de las enfermedades mentales, y por lo tanto se iba a disponer de tratamientos etiológicos a la medi-

da de cada paciente. Lamentablemente, todavía estamos lejos de concretar ese ambicioso proyecto. Es cierto que hubo avances, pero aún es muy dudosa su aplicación a la práctica diaria.

Hay nuevas drogas, pero ninguna es verdaderamente revolucionaria, dado que, en general, no difieren demasiado de lo ya existente, salvo, tal vez, la ketamina y derivados, que están en desarrollo y su investigación tiene valor heurístico. La NbN es mucho más precisa que la nomenclatura tradicional, pero es tan compleja y engorrosa que, si se afianza, es probable que pasen años hasta que reemplace a la actual en el uso corriente. La farmacogenética ha hecho avances en los psicofármacos, sobre todo con respecto a la farmacocinética, pero su efectividad cotidiana para guiar a los psiquiatras en la terapéutica es aún insuficiente. Por ahora, los mejores predictores de la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos psicofarmacológicos los sigue dando la clínica.

Como última conclusión, el verdadero valor práctico de estos importantes hallazgos científicos recién se podrá evaluar retrospectivamente, con el correr del tiempo.

# 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**