

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 23 - N°132 - MARZO DE 2023



psicofarmacología 132

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Utilidad coadyuvante potencial de los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), y de la citicolina en la enfermedad por coronavirus

Dr. Martín J Mazzoglio y Nabar, Dra. Milagros M Muñiz, Dr. Agustín D Algieri

14 | Farmacotecnia en neuropsicofarmacología. Los sistemas de liberación modificada de psicofármacos en la práctica clínica cotidiana. Parte I

Dr. Santiago Muñoz, Dr. Alexis Mejías Delamano, Dr. Héctor Alejandro Serra, Farm. Fernando Müller

27 | Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1

Dr. Gustavo Tamosiunas, Dra. Laura Sarubbo

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, titulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martín J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

Martín J Mazzoglio y Nabar¹, Milagros M Muñiz², Agustín D Algieri³

Fecha de recepción: 4 de enero de 2023
Fecha de aceptación: 10 de febrero de 2023

1. Médico Especialista en Psiquiatría, en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría y en Medicina Legal. Magister en Neurociencia y en Psicofarmacología. Docente Autorizado de Facultad de Medicina en Departamentos de Anatomía, de Farmacología y de Psiquiatría, UBA. Jefe de Sección, Hospital Alvear. Secretario General del CIDIF (Centro Interdisciplinario de Investigaciones Forenses), Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI). mazzoglioynabar@yahoo.com.ar

2. Médica Especialista en Psiquiatría y en Medicina Legal. Docente de Posgrado, Facultad de Medicina UBA. Psiquiatra de Planta, Hospital Militar Central. Vocal Titular de Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

3. Médico Residente de Cirugía. Docente de la Facultad de Medicina, UBA en el Departamento de Anatomía. Miembro de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

Utilidad coadyuvante potencial de los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), y de la citicolina en la enfermedad por coronavirus

Resumen

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2 ha generado una pandemia desde su aparición a comienzo del año 2020 y actualmente la sociedad humana asiste a una etapa de “peripandemia” en que se pueden observar nuevos contagios, aquellos sujetos con recontagios y grupos de personas con secuelas de la enfermedad en sistemas corporales. El sistema nervioso central es uno de los lugares donde el virus ejerce un impacto negativo desde la primoinfección y los cuadros signosintomatológicos por el impacto viral son heterogéneos y aun no se cuenta con factores de riesgo o marcadores para predecir las secuelas. Dentro de las hipótesis, y sobre la base de investigaciones llevadas a cabo intrapandemia, la tormenta de citocinas que genera el COVID es uno de los mecanismos fisiopatológicos con mayor significación en la generación de dicho impacto negativo. Dado no existe una farmacoterapia para prevenir o disminuir las alteraciones neurocognitivas descritas debidas al COVID, existen reportes que postulan la utilidad potencial de ciertas sustancias como coadyuvantes en el tratamiento sistémico de la enfermedad. En el presente artículo se describirá la potencial utilidad del ácido eicosapentanoico, del ácido docosahexanoico y de la citicolina, sustancias que no son nuevas y se utilizaban o habían sido estudiadas para otros cuadros, en el deterioro neurocognitivo debido al COVID.

Palabras clave

COVID – Ácido eicosapentanoico – Ácido docosahexanoico – Citicolina – Deterioro neurocognitivo.

Mazzoglio y Nabar MJ, Muñiz MM, Algieri AD. “Utilidad coadyuvante potencial de los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), y de la citicolina en la enfermedad por coronavirus”. *Psicofarmacología* 2023;132:4-12.

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

Introducción

El coronavirus pertenece al género de la familia *coronaviridae* y al orden *nidovirales*, un tipo de virus que tiene un ARN monocatenario el cual presenta una membrana de bicapa lipídica que contiene proteína transmembrana y proteína de la envoltura rodeando a la nucleocápside. Este virus ingresa a

las células por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

La primera línea de defensa del cuerpo es la expresión de interferones tipo 1 (IFN- α e IFN- β) los cuales activan el sistema inmunológico adaptativo luego de la presentación del virus por las células dendríticas a los linfocitos T. Las células T citotóxicas CD8+ son esenciales para destruirlo, mientras

que las T CD4+ se dividen en auxiliares (Th1, Th2, Th17) y reguladoras (Tregs).

El SARS-CoV-2 genera un boqueo de la primera línea de defensa impidiendo la expresión de los interferones, y la proliferación descontrolada desencadena gran afluencia de neutrófilos y macrófagos que promueven una liberación exacerbada de citocinas proinflamatorias.

La reciente pandemia de COVID-19 que ha comenzado en el primer trimestre de 2020, y que actualmente el mundo se encuentra en un momento de peripandemia, está causada por el virus SARS-CoV-2. Este agente etiológico ha provocado un cambio significativo en la cotidianeidad de los humanos (muchos de los cuales se mantienen y seguramente continúen) así como la muerte de muchas personas, de distintas edades y con factores de riesgo dispares.

El fallecimiento de los pacientes infectados se atribuyó al fenómeno denominado “tormenta de citocinas” o “síndrome de liberación de citocinas” o “síndrome de sobreactivación de macrófagos” (Mehta et al., 2020). Los eventos moleculares que la precipitan no se han dilucidado debido a la naturaleza compleja de síndrome (Tisoncik et al., 2012).

Artículos de investigación recientes han sugerido que los nutrientes específicos como las vitaminas B6, B12, C, D, E y folatos, como oligoelementos incluidos el zinc, el hierro, el selenio, el magnesio y el cobre, podrían desempeñar un papel clave en el manejo de la tormenta de citocinas (Calder et al., 2020; Grant et al., 2020; Muscogiuri et al., 2020).

El **objetivo** del presente artículo es actualizar sobre el conocimiento científico de ciertos nutrientes, los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), así como de la citicolina, sobre la tormenta de citocinas y su posible implicancia clínica en la infección por coronavirus.

Desarrollo

Bases fisiopatológicas del impacto deterioro neurocognitivo debido al COVID

La fisiopatología del SARS-CoV-2 es multifactorial y se han propuesto 3 mecanismos del impacto a nivel cerebral.

Uno es el de “*neurotropismo y capacidad directa*” por el que el virus ingresa en las neuronas y células de la glia y genera una disfunción y daño neuronal. El virus ingresa al sistema nervioso central por la barrera hematoencefálica y/o por el mecanismo de transmisión axonal desde neuronas del epitelio olfatorio como fuera publicado por Meinhardt y cols luego de estudiar cerebros postmortem donde hallaron ARN y proteínas del SARS-CoV-2 en regiones de la nasofaringe y cortezas olfatorias cerebrales. Tanto este equipo de investigación como el encabezado por Alomari et al sugirieron que el virus seguiría las estructuras y vías neuroanatómicas hasta los centros respiratorio y cardiovascular del bazo raquídeo (Meinhardt et al., 2021; Alomari et al, 2020) y participar en el colapso respira-

torio del tronco (Gandhi et al., 2020).

En segundo lugar, se ubican las “*consecuencias negativas secundarias a la respuesta inflamatoria*” llamada tormenta de citocinas por la respuesta excesiva que genera el COVID en el sistema inmunitario alterado del huésped. Aquí se han descrito dentro de su perfil sistémico muchas citocinas implicadas que aumentan su concentración como la IL-6, IL-7, TNF, las quimiocinas inflamatorias como las CCL2, CCL3 y CXCL10 y la forma soluble de la cadena del receptor de IL-2. Dicho perfil de citocinas es similar al de la activación de macrófagos, por lo cual se planteó que la desregulación de los fagocitos mononucleares está implicado en la hiperinflamación asociada al COVID (Merad y Martin, 2020). Se planteó que la regulación de esta cascada inflamatoria estaría mediada por una vía de la acetilcolina liberada por el parasimpático con acción en macrófagos tisulares (Tracey, 2002), y Anoop sugirió que la desregulación de la cascada genera que el virus se extienda hasta el núcleo del tracto solitario y cause una transmisión defectuosa de dicha vía colinérgica con función antiinflamatoria y del eje hipotálamo-pituitario suprarrenal (Ur y Verma, 2020). El equipo encabezado por Mazza et al. (2021) estudió prospectivamente a 3 meses a un grupo de infectados y hallaron que casi el 80% tenía un desempeño deficiente en al menos un dominio cognitivo, con funciones ejecutivas y coordinación visuomotora deterioradas en el 50-57%; y documentaron un denominado índice de inmunoinflamación sistémica (surge de la fórmula de plaquetas por neutrófilos sobre los linfocitos) asociado con la respuesta inmunitaria e inflamación sistémica. Los hallazgos se asocian con el impacto post-COVID o consecuencias postagudas del mismo que provocan una inflamación sistémica a largo plazo con impacto neurocognitivo y emocional.

El tercer mecanismo propuesto es la “*isquemia global secundaria a la insuficiencia respiratoria*” la cual fuera descrita a partir de investigaciones de García-Grimshaw et al. (2022) y Frontera et al. (2021). El primer grupo de investigación realizó un seguimiento a 6 meses de pacientes que habían sido ingresados por neumonía grave, de los cuales el 54% presentaban deterioro cognitivo, y hallaron que los valores bajos en el índice de PaO2/FiO2 se asociaba con el rendimiento cognitivo, mientras que el componente tromboinflamatorio no tenía un impacto estadístico. Para esta investigación la hipoxemia tenía un papel principal en la activación del deterioro cognitivo. El segundo grupo, encabezado por Frontera et al, también realizó un estudio prospectivo por igual tiempo de pacientes con neumonía por COVID y que habían presentado alteraciones neurológicas comparados con un grupo que no las habían presentado. Si bien describieron la implicancia estadística de las alteraciones neurológicas en las actividades de la vida diaria y en la probabilidad de reanudar actividades laborales, no hallaron relación entre la depresión y las puntuaciones obtenidas en pruebas cognitivas por lo cual sugirieron que la depresión per se, y solamente, no es la causa del deterioro cognitivo.

El impacto en la neurocognición por parte del COVID-19 es muy prevalente, tanto en la etapa aguda como a largo plazo y con un deterioro que puede ser persistente a largo plazo en ambos casos. Los reportes documentaron que el deterioro neurocognitivo oscila entre el 15 y 80%, especialmente en los circuitos atencionales y las funciones ejecutivas, que afectan distintos tipos de redes mnésicas y pueden afectar otras funciones como las visuoespaciales o del lenguaje (Daroische et al., 2021). Estos valores de frecuencia del cuadro, ya desde con deterioros neurocognitivos leves a graves, se observan desde las 4-6 semanas después del inicio de los síntomas de la enfermedad (Jaywant et al., 2021) y, en muchos casos puede constituir un síndrome de COVID largo o “long-COVID” como fuera postulado por Elisa Perego el 20 de mayo de 2020.

También se ha reportado la “niebla mental” por el COVID, término que refiere a la sensación de bradipsiquia, confusión, dificultades de focalización y distracción, lo cual no es un diagnóstico médico. Este cuadro fue asociado con algunos factores de riesgo como el sexo femenino, los problemas respiratorios al inicio, y el ingreso a unidades de cuidados intensivos (Asadi-Pooya et al., 2021).

En todos los casos se asoció al descrito síndrome de “tormenta de citocinas” como la base fisiopatológica de los mismos mediante la cual la hiperinflamación realiza una estimulación patológica de la respuesta autoinmune.

Utilidad coadyuvante potencial de las sustancias plateadas

Se han descrito distintos componentes dietarios, así como de suplementos nutricionales con acciones potenciales frente a las infecciones virales. Se dividen según el mecanismo de acción: aquellos que atacan la replicación viral, los que aumentan la respuesta inmune o aquellos que contrarrestan la respuesta inmunitaria anulada.

Los que atacan la replicación viral son nutrientes con actividad antiviral que frenan o disminuyen la capacidad de replicación, entre los que se describen el zinc, jengibre, hinojo, jugos cítricos, miel y los probióticos. Entre los nutrientes que impulsan el sistema inmune mediante la mejora en la respuesta de células inmunitarias se encuentran las vitaminas C, E, A, los ácidos grasos omega 3, jengibre, hinojo, las fibras y probióticos. Del grupo de nutrientes que contrarrestan la respuesta inmunitaria anulada, son aquellos que contrarrestan el balance de la tormenta de citocinas cuando la respuesta inmune está saturada, se encuentran las vitaminas C y D, el selenio, jengibre, la dieta cetogénica y la miel.

El ya mencionado “síndrome de tormenta de citocinas” es una alteración en las citocinas (reguladoras, proinflamatorias y antiinflamatorias) que genera una estimulación patológica en la respuesta innata y adaptativa (mediada por Th17 y Th1). El COVID-19 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y provoca la cascada de los procesos moleculares

que resultan en la hiperinflamación. En su fisiopatología se destaca el papel de la interleukina 6 (IL-6) la cual tiene un papel clave en la patogénesis del COVID-19 puesto aumenta significativamente en los pacientes con síntomas graves. Esta interleukina es bloqueada con el tocilizumab (anticuerpo monoclonal) y es un objetivo terapéutico en infecciones por SARS-CoV (Liu et al., 2020), además de reducir la expresión de citocinas proinflamatorias adicionales (IL-18, IL-38) con efectos beneficiosos (Conti et al., 2020).

Las secuelas neuropsiquiátricas postCOVID se presentan más frecuentemente en personas que cursan o hayan cursado una enfermedad por COVID grave y en mujeres. Es considerado como una enfermedad vascular pese a que el virus no tiene una completa permeabilidad para atravesar la barrera hematoencefálica con facilidad, y genera la denominada “niebla mental” descrita. La clínica de este cuadro incluye alteraciones neurocognitivas, cefalea, confusión, desorientación, ansiedad, trastornos del estado del ánimo y asociación con episodios de ictus. La etiología de estas secuelas se asocia con las citocinas producto de la tormenta descrita y pequeños ictus. Desde la neuropsicología, se han descrito trastornos en la memoria semántica de la memoria episódica, los trastornos disecutivos y las alteraciones atencionales, especialmente en la atención focalizada y la sostenida; estas alteraciones presentan un patrón de tipo subcortical.

Hoy en día, no existe un tratamiento farmacológico aprobado para los síntomas neurocognitivos posteriores al COVID, aunque por sus características el tratamiento podría incluir la estimulación cognitiva, la rehabilitación del lenguaje y el abordaje por terapeutas ocupacionales, según el caso por caso. El tratamiento deberá ser multidisciplinario, y frente a la alta prevalencia de trastornos cognitivos a corto y largo plazo existen moléculas con otros usos e indicaciones que podrían ejercer un rol positivo en este cuadro atento a la fisiopatología de este, los cuales se describirán a continuación.

Ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) se destacan por influir directamente en la respuesta inmunitaria a infecciones virales (Calder et al., 2020; Messina et al., 2020). Estos, están regulados por la ingesta dietética y/o suplementaria del individuo, y pueden modular la respuesta inmune en distintas vías (Calder, 2007, 2013; Zivkovic et al., 2011; Maskrey et al., 2013; Tao, 2015; Allam-Ndoul et al., 2017), así como afectar a los inmunomoduladores complejos y limitantes de la tormenta de citocinas como las IL-6 e IL-1 β .

Se han descrito vías para el metabolismo del DHA y el EPA las cuales producen metabolitos antiinflamatorios. El EPA genera metabolitos como la PG53 y otras PG, mediante la ciclooxigenasa; los RvE1,2 (resolvina 1,2) y LTB5 mediante

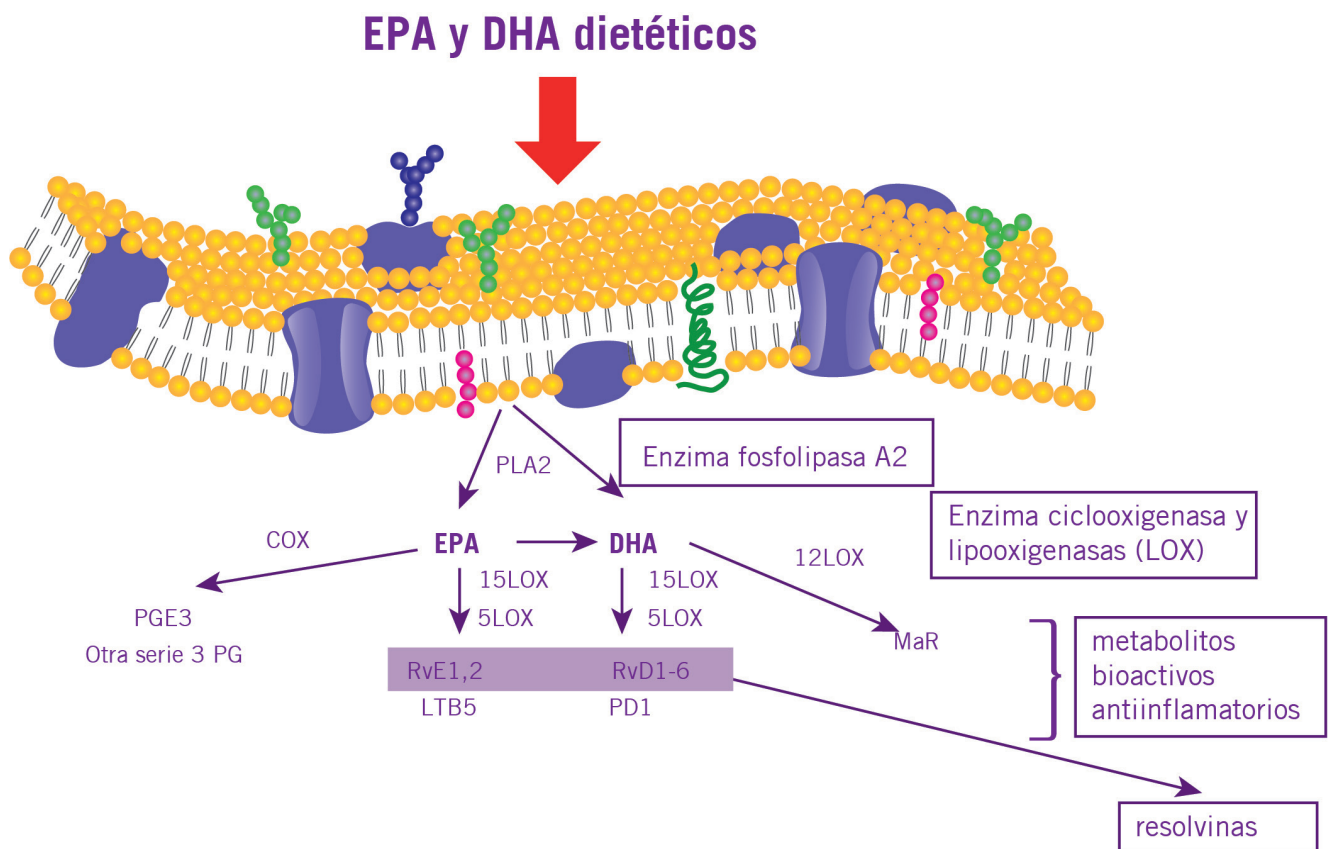
las lipooxigenasas 15 y 5 (15LOX, 5LOX) y genera el DHA que va a producir la RvD1-6 (resolvinas D1-6) y PD1 por medio de las LOX descritas, así como MaR a través de la 12LOX. Todos los metabolitos mencionados son bioactivos antiinflamatorios que reducirán a las IL6, IL1 o el TNF que son clave en la tormenta de citocinas (Gráfico 1).

Las enzimas dependientes de la polimerasa tienen propiedades antiinflamatorias puesto mejoran los niveles tisulares de DHA y EPA, así como sus metabolitos antiinflamatorios (Kiss et al., 2015; Curtin et al., 2020). Los niveles tisulares de DHA y EPA se logran mediante la incorporación de éstos a los fosfolípidos de membrana con un proceso que es dosis y tiempo-dependiente, aunque la incorporación de EPA ocurre más rápido (Calder, 2013). Así, se genera un efecto antiinflamatorio del EPA y DHA que está asociado con la disminución

del ácido araquidónico (ARA) en fosfolípidos de la membrana. Dentro de los metabolitos antiinflamatorios que sinergizan las propiedades se encuentra el 17-hDHA (metabolito DHA) que reduce la secreción de IL-6 en las células B humanas con un efecto reductor de triglicéridos (Yanai et al., 2018; Zhou et al., 2019; Abdelhamid et al., 2020); dicha disminución de triglicéridos se asoció con un menor riesgo de “tormenta de citocinas” (Mehta et al., 2020).

Tanto el EPA como el DHA pueden disminuir la secreción de citocinas inflamatorias in vitro y en estudios con animales (Gutiérrez et al., 2019). En estudios de investigación se objetivó que la pre-suplementación con DHA (400 mM) disminuyó significativamente la liberación de IL-6 e IP-10 en células infectadas con rinovirus (Saedisomeolia et al., 2009), así como un estudio controlado y aleatorizado con suplementación a dosis altas (1,5 g/día de EPA y 1,0 g/día de DHA) pudieron re-

Gráfico 1



ducir los niveles de IL-6 e IL-1 β (Tan et al., 2018) (Gráfico 2).

La obesidad es un factor predisponente para desarrollar peores resultados y/o complicaciones, conlleva niveles más altos de ácidos grasos dentro de los que muchos son proinflamatorios (Bistrian et al., 2020).

Cantidades menores a 1 g/d de EPA y DHA (ingesta dietética sustancial de pescado de agua fría) pueden tener efectos antiinflamatorios leves, mientras que cantidades mayores a 4-6 g/d de EPA y DHA (ingesta suplementaria) tienen efectos más potentes y beneficiosos sobre la secreción de citocinas y la respuesta inflamatoria. La Oficina de Suplementos Dietarios dependiente del Instituto Nacional de Salud (NIH) publicó que una ingesta diaria de EPA + DHA de hasta 3,0 g/d es segura, mientras que la Autoridad Europea de Seguridad en Alimentos (EFSA, *European Food Safety Authority* 2012) determinó que el consumo a largo plazo de suplementos de EPA y DHA en dosis combinadas de hasta aproximadamente 5 g/día es seguro para el público en general.

Las resolvinas derivadas del EPA y DHA tienen un papel importante durante la sepsis. Pontes-Arruda y cols. (2006) investigaron el efecto de la dieta enteral enriquecida con EPA + GLA + antioxidantes durante 28 días en la sepsis grave o durante el shock séptico que requerían ventilación mecánica y observaron que contribuía a mejorar los resultados clínicos en los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos, con tasas de mortalidad más bajas. Hosny et al. (2013) evaluaron la eficacia y seguridad del EPA y DHA en dosis altas (9 g/d junto a otros nutrientes) en los pacientes con sepsis en etapa temprana durante 7 días y observaron que tenían niveles más bajos de IL-6 y procalcitonina, una menor duración del tiempo de ventilación mecánica y un menor desarrollo a sepsis grave.

Los ensayos con suplementación de EPA y DHA, con o sin antioxidantes, en pacientes con distress respiratorio demostraron resultados favorables en múltiples desenlaces: inflamatorios, respiratorios y clínicos. El metaanálisis de Pontes-Arruda et al. (2008) informaron una reducción en los días sin ventilación, menores fallas orgánicas, menor duración de estada en unidad de cuidados intensivos y menor mortalidad. Cochrane (Dushianthan et al., 2019) concluyó una mejora significativa en oxigenación de la sangre y reducción en la necesidad de ventilación, fallos orgánicos, estada en unidad de cuidados intensivos y de la mortalidad a los 28 días.

La suplementación con EPA y DHA podría tener implicaciones importantes en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, lo cual fue corroborado por varias investigaciones que se centraron en sus propiedades antiinflamatorias y de metabolitos, que ayudan en la tormenta de citocinas, mejorando la inflamación, la lesión pulmonar y los síntomas de tipo neuropsiquiátrico (Dushianthan et al, 2019; Bistrian, 2020; Messina et al, 2020; Calder et al, 2020; Torrinhas et al., 2020). Torrinhas et al. (2020) concluyó que las propiedades

inmunomoduladoras pueden cambiar resultados clínicos de pacientes infectados y sugirieron una prescripción basada en el peso corporal (0,2 g/kg de peso corporal/día) y considerar la combinación con una ingesta baja de ácido acetilsalicílico vía oral, para desencadenar la síntesis de resolvina. El uso del ácido acetilsalicílico fue postulado como posible potenciador de los efectos del EPA y DHA para prevenir la aparición de la inflamación e incluso resolverla (Ramkumar, 2017; Serhan, 2014).

Ahmed y Eikazzaz (2021) describieron que los medicamentos como la fenformina y el ácido docosahexaenoico (DHA) compiten con el virus del COVID-19 por la unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) e inhiben la actividad de IL-6, por lo que evitan la tormenta de citocinas. Asimismo, describieron que los resultados revelaron cinco fitoquímicos con altas afinidades de unión y mejores interacciones con los sitios activos de IL-6 como el galato de epigallocatequina (EGCG), bromelina, luteolina, vitexina e isovitexina. El ácido docosahexaenoico (DHA) tiene una afinidad de unión e interacciones moderadas con los sitios activos de IL-6 y una alta afinidad de unión con las mejores interacciones con los sitios activos de ACE2.

El grupo encabezado por van de Rest y colaboradores (2008) investigaron el efecto de EPA y de DHA en el rendimiento cognitivo a través de un estudio doble ciego, controlado contra placebo, en 302 participantes mayores de 65 años a los que se les indicó 1,800 mg/d EPA+DHA, 400 mg/d EPA+DHA, o placebo por 26 semanas y no observaron un efecto significativo en las pruebas cognitivas implementadas. Pero Quinn y cols. (2010) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo sobre el suplemento de DHA en personas con deterioro neurocognitivo leve y moderado, con dosis de DHA de 2 g/d en término de 18 meses y concluyeron que el suplemento de DHA no detenía el deterioro cognitivo, pero tenía efectos sobre la funcionalidad de los pacientes.

El comité de expertos encabezado por Troesch y cols. (2020) concluyó que “*los efectos de DHA y de EPA son aún inconsistentes debido al rango de dosis evaluados, el tiempo y duración, así como la ingesta nutricional base de los sujetos*” pero aclararon que se requieren estudios con diseños de investigación más específicos para generar conclusiones sin sesgos y estrategias individuales de acción terapéutica”.

Clare Morris y cols. (2003) concluyeron que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se asociaría con menor deterioro cognitivo asociado con la edad. Van de Rest y cols (2016) examinaron la asociación entre ácidos grasos de cadena larga sobre dominios cognitivos (memoria episódica, de trabajo y semántica, velocidad de procesamiento y habilidades visuoespaciales) luego de casi 5 años y publicaron que los resultados sugirieron efectos protectores en el deterioro cognitivo multidominio, sin ubicar datos relevantes en rela-

Gráfico 2

Efectos del suplemento de DHA y EPA en la producción de citocinas.

Autores	Tipo	Suplemento	Sujetos	Sujetos		
Ramon et al. (2012)	in vitro	^a 50nM 17-hDHA	Células B CD19+	↓ IL-6 44% ^a		
		^b 100nM 17-hDHA		↓ IL-10 49% ^a ; 54% ^a		
Allam-Ndoul et al. (2017)	in vitro	^a 10μM DHA	Células monocíticas de leucemia aguda de línea THP-1	↓ IL-6 12% ^a	↓ TNF 6% ^a	
		^b 50μM DHA		↓ IL-6 19% ^b	↓ TNF 12% ^b	
		^c 750μM DHA		↓ IL-6 30% ^c	↓ TNF 15% ^c	
		^d 10μM EPA		↓ IL-6 6% ^d		
		^e 50μM EPA		↓ IL-6 13% ^e		
		^f 750μM EPA		↓ IL-6 24% ^f	↓ TNF 18% ^f	
Saedisomeolia et al. (2009)	in vitro	^a 200μM DHA	Células epiteliales respiratorias (calu-3) con RV-43	↓ IL-6 16% ^b		
		^b 400μM DHA		w↓ IL-10 28% ^b		
		^c 200μM EPA				
		^d 400μM EPA	Células epiteliales respiratorias (calu-3) con RV-1B	↓ IL-6 13% ^a		
				↓ IL-6 29% ^b	↓ IL-10 24% ^b	
Tan et al. (2018)	RCT	^a 1,5 g/d DHA por 4 semanas	Plasma de pacientes con úlceras venosas crónicas de MMII	↓ IL-6 12% ^a	↓ IL-1β 29% ^a	↓ TNF-α 12% ^a
		^b 1,5 g/d DHA por 8 semanas		↓ IL-6 22% ^b	↓ IL-1β 44% ^a	↓ TNF-α 23% ^b
Vedin et al. (2008)	RCT	1,7 g/d DHA y 0,6 g/d EPA	Leucocitos de la sangre de pacientes con demencia	↓ IL-6 43% ↓ IL-1β 35%		
Kiecolt-Glaser et al. (2012)	RCT	^a 2,5 g/d n-3 PUFAs	Suero de adultos sanos	↓ IL-6 ^{a,b}		
		^b 1,25 g/d n-3 PUFAs		↓ TNF-α ^{a,b}		
Zhou et al. (2019)	RCT	^a 3,6 g/d EPA + DHA	Células mononucleares periféricas	↓ TG 20% ^a	↓ IL-6 37% ^a	↓ TNF-α
		^b 1,8 g/d EPA + DHA		↓ TG 13% ^b		
Muldoom et al. (2016)	RCT	0,4 g/d DHA y 1 g/d EPA	Suero de adultos sanos	IL-6		

Modificado de Szabó et al., 2020.

ción con el APOE ε4.

Diversos estudios de investigación con EPA + DHA indicaron un beneficio en la mortalidad de etiología cardiovascular y una correlación inversa con estos episodios cardiovasculares y puntualizaron que, sumado al rol antioxidante y antiinflamatorio, los ácidos de cadena larga regularían la homeostasis plaquetaria con un menor riesgo de trombosis, útil en la terapia para COVID19.

Citicolina

La citicolina (su nombre químico citidina 5'-difosfocolina) es un 5'nucleótido de pirimida y una sustancia natural que actúa como precursor en la síntesis de la lecitina (fosfatidilcolina) y otros fosfolípidos de membrana, que incrementa la síntesis de la acetilcolina y la actividad agonista colinérgica directa.

Es un intermediario en la biosíntesis de la fosfatidilcolina que tiene acciones neuroprotectoras por las cuales disminuye el daño celular estructural causado por la isquemia, dichas acciones incluyen: la prevención de la liberación de ácidos grasos, la estimulación de la síntesis de fosfatidilcolina, la preservación de los niveles de cardiolipina y esfingomielina, el aumento de la síntesis de glutatión, la restauración de la actividad de la bomba Na/K ATPasa y efectos antiapoptóticos.

La citicolina puede ser de forma endógena como donante de colina para biosíntesis de Ach y fosfolípidos de membrana neuronal o por un suplemento dietético que mejora integridad estructural y funcional de la membrana y su reparación.

La citicolina protege la integridad de las membranas, tiene un efecto antioxidante, una acción vasoactiva y antiagregante, actividad antiapoptótica y prodopaminérgica, además de estimular la liberación de la hormona de crecimiento puesto aumenta la liberación de factor de liberación de dicha hormona (este efecto tiene un significado clínico incierto hasta el momento).

Dado estas funciones, genera:

- Activación en la síntesis de fosfolípidos estructurales de la membrana neuronal.
- Incremento del metabolismo cerebral.
- Incremento en los niveles de concentración de dopamina y noradrenalina.
- Reabsorción del edema cerebral.

La citicolina ha sido investigada y propuesta para un uso terapéutico en neuropsiquiatría como el ictus isquémico (desde su función neuroprotectora), la demencia multiinfarto, las demencias tipo Alzheimer y Parkinson, los traumatismos craneales y discinesias tardías. Estas aplicaciones en la clínica surgieron de los mecanismos complejos que involucran una actividad estabilizadora de membrana, antirradicales libres y antiapoptótica, así como publicaciones de evidencias clínicas de mejoría en el pronóstico funcional de accidentes cerebro-

vasculares agudos y de resultados funcionales en las alteraciones motoras, neurocognitivas y psiquiátricas en los TEC, y debido a su perfil clínico y farmacocinético se describieron en estrategias combinadas junto con los trombolíticos, factores de crecimiento, levodopa (para las bradicinesias).

Alvarez et al. (1999) reportaron que la citicolina mejoró el rendimiento cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer con apolipoproteína E4 (APOE E4) y que esta mejora en la cognición fue más pronunciada en pacientes con deterioro neurocognitivo leve. Objetivaron un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral mediante doppler transcraneal así como en la velocidad diastólica de la arteria cerebral media izquierda ($p < 0,05$); y demostraron un aumento en el porcentaje de la actividad bioeléctrica cerebral de tipo alfa (en electrodos occipitales) y theta (en electrodos del lado izquierdo), acompañado de una disminución en la actividad delta relativa particularmente acentuada en el lóbulo temporal izquierdo. Este grupo publicó que el tratamiento con citicolina tendió a reducir los niveles séricos de IL-1 beta e IL6 luego de 4 semanas de administración y no provocó reacciones adversas clínicas ni alteraciones en los parámetros biológicos ni hematológicos. Concluyeron que una dosis de 1000 mg/d de citicolina fueron bien tolerados, que mejoraban el rendimiento cognitivo, la perfusión sanguínea cerebral y el patrón de actividad bioeléctrica cerebral en los pacientes con deterioro mental leve y/o portadores del alelo E4 del APOE.

Previamente el estudio de Franco-Maside et al. (1994) reportó que la citicolina disminuyó significativamente la amplitud espectral en la banda theta en los electrodos frontales y temporales, y que no modificó los parámetros de potencia relativa (delta, theta, alfa, beta) en comparación con los registros basales. En los pacientes con deterioro neurocognitivo tendió a aumentar la potencia alfa relativa en los electrodos posteriores (parietooccipitales) y detectaron una mejora significativa en el rendimiento mental después de 1 mes de tratamiento, los datos de actividad eléctrica cerebral se correlacionaron con parámetros cognitivos. Hipotetizaron que los cambios bioeléctricos inducidos serían el resultado de la actividad inmunogénica y/o neurotrófica del fármaco en las proximidades del microambiente vascular.

El estudio de Carabelos et al. (1996) utilizó la administración de 1000 mg/d de citicolina por vía oral durante un mes en pacientes con demencia tipo Alzheimer y registraron que el fármaco mejoró ligeramente el rendimiento mental, tendió a reducir la actividad theta en las regiones fronto-temporales, aumentó el ritmo alfa en las áreas occipitales y mejoró la perfusión cerebrovascular al aumentar la velocidad del flujo sanguíneo y reducir los índices de pulsatilidad y resistencia. Agregado a esto, objetivaron que disminuyó los niveles de histamina e interleucinas 1 y 6 en la sangre y el suero, respectivamente, con un aumento del TNF plasmático.

Fernández-Novoa et al. (1994) estudiaron el rol de la histamina en pacientes con demencia tipo Alzheimer de inicio

temprano y de inicio tardío en tratamiento con citicolina (1000 mg vía oral por 30 días) dado que ésta regula células inmunes y se encuentra alterada en esta patología (elevada en cerebro, suero y líquido cefalorraquídeo). La citicolina redujo al doble los niveles basales de histamina en sangre tanto en personas con demencia tipo Alzheimer de inicio temprano como del tardío, dicha reducción fue observada a las 2 horas posteriores de la administración y progresó gradualmente durante los 30 días de tratamiento. De esta forma confirmaron los efectos inmunogénicos potenciales y también que un exceso de histamina podría influir en algunos eventos etiopatogénicos en la DTA.

Por último, Gruber et al. (2015) realizaron un estudio con resonancia magnética funcional en consumidores crónicos de marihuana para evaluar el impacto en la impulsividad y variables neurocognitivas. En el grupo con citicolina se demostró un mayor porcentaje de mejorías en relación con el placebo durante la interferencia de la prueba de Stroop. Mediante la resonancia magnética funcional y durante la interferencia se reveló un aumento de la activación en los tratados con citicolina, mientras que en los que recibieron placebo la activación se desplazó anatómicamente hacia zonas rostrales y permaneció en el cíngulo posterior y medio. Durante la nominación de colores se objetivó un cambio de la activación del cíngulo pos-

terior y medio a la corteza genua en tratados con citicolina, mientras que en los controles persistió la activación posterior, pero con mayor intensidad.

Conclusiones

Los ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico parecen tener un efecto beneficioso potencial en el manejo de la “tormenta de citocinas” de pacientes con COVID-19. También la citicolina podría tener un efecto positivo para la disrupción neurocognitiva asociada al cuadro, especialmente por su acción en circuitos atencionales. El uso de estas moléculas podría considerarse como una terapia farmacológica de apoyo y una estrategia para minimizar el impacto y evolución de la infección por SARS-Cov-2 en el sistema nervioso central.

Al día de hoy no se han publicado fármacos para esta dolencia, y dado los mecanismos etiopatogénicos descritos en el cuadro, estas moléculas podrían intervenir positivamente. Se requiere de estudios clínicos controlados y aleatorizados que puedan confirmar estas propuestas con un diseño metodológico y cantidad de intervinientes acordes, además de tener en cuenta estrategias no farmacológicas que sinergicen los tratamientos.

Bibliografía

- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., et al. (2020). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst.* 3(3):CD003177.
- Ahmed AKA, Eikazzaz M (2021). Natural phytochemicals, Phenformin, and Docosahexaenoic acid (DHA) as a Novel Inhibitors of IL-6 and ACE2 receptors, a Therapeutic Strategy for targeting COVID-19 Cell Entry and Cytokine Storm. An insilico Approach. *Resear Square* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-918251/v1>.
- Allam-Ndoul, B., Guenard, F., Barbier, O., and Vohl, M. C. (2017). A study of the differential effects of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) on gene expression profiles of stimulated Thp-1 macrophages. *Nutrients* 9(5):424.
- Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A (2020). COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*; 198:106116.
- Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Perez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, Corzo L, Zas R, Alcaraz M, Secades J, Lozano R, Cacabelos R (1999). Double-blind placebo-controlled study with citicolina in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 21(9):633-644.
- Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M et al. Cong COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol* 2021 Oct 21.
- Bistran BR (2020). Parenteral Fish-Oil Emulsions in Critically Ill COVID-19 Emulsions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutr* 44(7):1168.
- Calder, P. C. (2007). Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 77, 327–335.
- Calder, P. C. (2013). n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc. Nutr. Soc.* 72, 326–336.
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., and Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 12:1181.
- Carabelos R, Caamaño J, Gómez MJ, Fernández-Novoa L, Franco-Maside A, Alvarez XA (1996). Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors. *Ann N Y Acad Sci*, 777:399-403.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., et al. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. doi: 10.23812/CONTI-E.
- Curtin, N., Banyai, K., Thaventhiran, J., Le-Quesne, J., Helyes, Z., and Bai, P. (2020). Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection (COVID-19); a new multi-pronged therapy for ARDS? *Br. J. Pharmacol.* 177(16):3635-3645.
- Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivite MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive impairment after COVID-19 A review on objective test data (2021). *Front Neurol*; 12:699582.
- Dushianthan, A., Cusack, R., Burgess, V. A., Grocott, M. P., and Calder, P. C. (2019). Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1(1):CD012041.
- EFSA (2012). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion Related to the Tolerable Upper Intake Level of Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic Acid (DHA) and Docosapentaenoic Acid (DPA). P. European Food Safety Authority (Efsa), Italy. *EFSA Journal*.
- Fernández-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, Caamaño J, Cacabelos R (1994). CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 16(4):279-284.

- Franco-Maside A, Caamaño J, Gómez MJ, Cabellos R (1994). Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*; 16(8):597-607.
- Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C et al. (2021) A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*; 426:117486.
- Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP (2020). Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci*; 11(10):1379-1381.
- Garcia-Grimshaw M, Chirino-Perez A, Flores-Silva FD, Valdes-Ferrer SI, Vargas-Martinez MLA et al. (2022) Critical role of acute hypoxemia on the neurocognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. *Neurol Sci*; 43(4):2227-2229.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., et al. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 12, 988.
- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Gonenc A, Conn NA, Winer JP, Penetar D, Lukas SE (2015). Citicoline treatment improves measures of impulsivity and task performance in chronic marijuana smokers: a pilot BOLD fMRI study. *Int J Neurol Neurother*; 2(3):1-8.
- Gutierrez, S., Svahn, S. L., and Johansson, M. E. (2019). Effects of Omega-3 fatty acids on immune cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 5028.
- Hosny M, Nahas R, Ali S, Abd Elshafei S, Khaled H (2013). Impact of oral omega-3 fatty acids supplementation in early sepsis on clinical outcome and immunomodulation, *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 1 (3): 119-126
- Jayeant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH et al. (2021) Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*; 46(13):2235-2240.
- Kiss, B., Szanto, M., Szklenar, M., Brunyanszki, A., Marosvolgyi, T., Sarosi, E., et al. (2015). Poly (ADP) ribose polymerase-1 ablation alters eicosanoid and docosanoid signaling and metabolism in a murine model of contact hypersensitivity. *Mol. Med. Rep.* 11, 2861-2867.
- Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., and Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 111:102452.
- Maskrey, B. H., Megson, I. L., Rossi, A. G., and Whitfield, P. D. (2013). Emerging importance of omega-3 fatty acids in the innate immune response: molecular mechanisms and lipidomic strategies for their analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 57, 1390-1400.
- Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S et al. (2021) Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors. Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*; 94:138-147.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., et al. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033-1034.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, et al. (2021) Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individual with COVID-19. *Nat Neurosci*; 24(2):168-175.
- Merad M, Martin JC (2020) Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*; 20(6):355-362.
- Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G., et al. (2020). Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: a hypothesis of work. *Int. J. Mol. Sci.* 21:3104.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. (2003). Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 60(7):940-6.
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S., and Colao, A. (2020). Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur. J. Clin. Nutr.* 74, 850-851.
- Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD (2006). Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.*; 34(9):2325-2333.
- Pontes-Arruda A, DeMichele S, Seth A, Singer P (2008). The Use of an Inflammation-Modulating Diet in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Outcome Data. *Journal of Parental and Enteral Nutrition*; 32(6):596-605.
- Ramkumar J., Sharma N (2017). Low dose aspirin and omega-3 fatty acids in the pro-resolving pathway of cardiovascular disorders. *Cardiol. Angiol.*; 6:1-12.
- Saedisomeolia, A., Wood, L. G., Garg, M. L., Gibson, P. G., and Wark, P. A. (2009). Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br. J. Nutr.* 101, 533-540.
- Serhan C.N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*; 510:92-101.
- Tan, A., Sullenbarger, B., Prakash, R., and Mcdaniel, J. C. (2018). Supplementation with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduces high level of circulating proinflammatory cytokines in aging adults: a randomized, controlled study. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 132, 23-29.
- Tao, L. (2015). Oxidation of polyunsaturated fatty acids and its impact on food quality and human health. *Adv. Food Technol. Nutr. Sci.* 1, 135-137.
- Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., and Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 76,16-32.
- Torrinhas R.S., Calder P., Waitzberg D.L. (2020) Letter to the Editor in relation to Bistran BR. Parenteral fish oil emulsions in critically ill COVID-19 emulsions. *J Parenter. Enteral Nutr.* 10.1002.
- Tracey KJ (2002) The inflammatory reflex. *Nature*; 420(6917):853-9.
- Troesch, B.; Eggersdorfer, M.; Laviano, A.; Rolland, Y.; Smith, A.D.; Warnke, I.; Weimann, A.; Calder, P.C. (2020) Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. *Nutrients*, 12, 2555.
- Ur A, Verma K (2020) Cytokine storm in COVID19: a neural hypothesis. *ACS Chem Neurosci*; 11(13):1868-1870.
- van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, Van Sta-veren WA, Hoefnagels WH, Beekman AT, et al. (2008) Effect of fish-oil supplementation on mental well-being in older subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.*; 88(3):706-13.
- van de Rest O, Wang Y, Barnes LL, Tangney C, Bennett DA, Morris MC. (2016). APOE epsilon4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology.* 86(22):2063-70.
- Yanai, H., Masui, Y., Katsuyama, H., Adachi, H., Kawaguchi, A., Hakoshima, M., et al. (2018). An improvement of cardiovascular risk factors by Omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Clin. Med. Res.* 10, 281-289.
- Zhou, Q., Zhang, Z., Wang, P., Zhang, B., Chen, C., Zhang, C., et al. (2019). EPA+DHA, but not ALA, improved lipids and inflammation status in hypercholesterolemic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 63, e1801157.
- Zivkovic, A. M., Telis, N., German, J. B., and Hammock, B. D. (2011). Dietary omega-3 fatty acids aid in the modulation of inflammation and metabolic health. *Calif. Agric.* 65, 106-111.

**Dr. Santiago Muñoz¹, Dr. Alexis Mejías Delamano²,
Dr. Héctor Alejandro Serra³, Farm. Fernando Müller⁴**

Fecha de recepción: 9 de enero de 2023
Fecha de aceptación: 16 de marzo de 2023

1. Médico (UBA). Médico especialista en Psiquiatría. Médico especialista en Farmacología (UBA). Magister en Psicofarmacología, Neuroscience Education Institute (NEI). docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente del Módulo Neuropsicofarmacología I y II, Carrera de Médico Especialista de Psiquiatría / Neurología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología, Posgrados en Salud (UCES). Docente del Curso de Actualización en Neuropsicofarmacología asociada al Adulto Mayor (Grupo SINAPSIS, EE.UU.). Socio fundador y Tesorero de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

2. Médico (UBA). Médico especialista en Psiquiatría. Médico especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología I y II, Carrera de Médico Especialista de Psiquiatría / Neurología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente del staff estable, Instituto de Psicofarmacología Aplicada (IPSA, Chile). Coordinador docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología / Farmacología del Dolor, Posgrados en Salud (UCES). Director del Curso de Actualización en Neuropsicofarmacología asociada al Adulto Mayor (Grupo SINAPSIS, EE.UU.). Socio fundador y Presidente de la Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología (SANEPSI).

3. Médico (UBA). Médico especialista en Farmacología (UBA). Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Director de las Diplomaturas de Psicofarmacología, Posgrados en Salud (UCES). Subdirector de la Diplomatura en Farmacología del Dolor, Posgrados en Salud (UCES). Docente del Curso de Actualización en Neuropsicofarmacología asociada al Adulto Mayor (Grupo SINAPSIS, EE.UU.).

4. Farmacéutico (UBA). Especialista en Farmacia Clínica (AAFH). Miembro de la Asociación Argentina de Farmacia Hospitalaria (AAFH). Jefe del Servicio de Farmacia, Sanatorio Trinidad Ramos Mejía. Docente de Farmacología (IBCS).

Farmacotecnia en neuropsicofarmacología

Los sistemas de liberación modificada de psicofármacos en la práctica clínica cotidiana

Parte 1

Resumen

La farmacología es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos, siendo un fármaco toda sustancia química utilizada en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de una enfermedad o, en su defecto, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado. Todo medicamento, cualquiera sea su vía de administración, cumple necesariamente con una fase farmacéutica, una fase farmacocinética y, finalmente, una fase farmacodinámica. Se estudiará en este resumen, las características cinéticas diferenciales en torno a los distintos sistemas de liberación modificada, sus pros y sus contras para la dinámica diaria.

Palabras clave

Farmacología – Liberación extendida – Liberación controlada – Farmacocinética.

Muñoz S, Mejías Delamano A, Serra HA, Müller F. "Farmacotecnia en neuropsicofarmacología. Los sistemas de liberación modificada de psicofármacos en la práctica clínica cotidiana. Parte I". *Psicofarmacología* 2023;132:14-25.

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

Introducción

La farmacología es la ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos, siendo un fármaco toda sustancia química utilizada en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de una enfermedad o, en su defecto, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado. Por otro lado, la farmacocinética estudia todos aquellos procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico (denominado biofase) en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo (administración). La farmacocinética es un proceso dinámico, donde todos los procesos intervinientes ocurren simultáneamente. Asimismo, la farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos sobre un organismo. Todo medicamento, cualquiera sea su vía de administración, cumple necesariamente con una fase farmacéutica, una fase farmacocinética y, finalmente, una fase farmacodinámica (Gráfico 1).

Aspectos farmacocinéticos

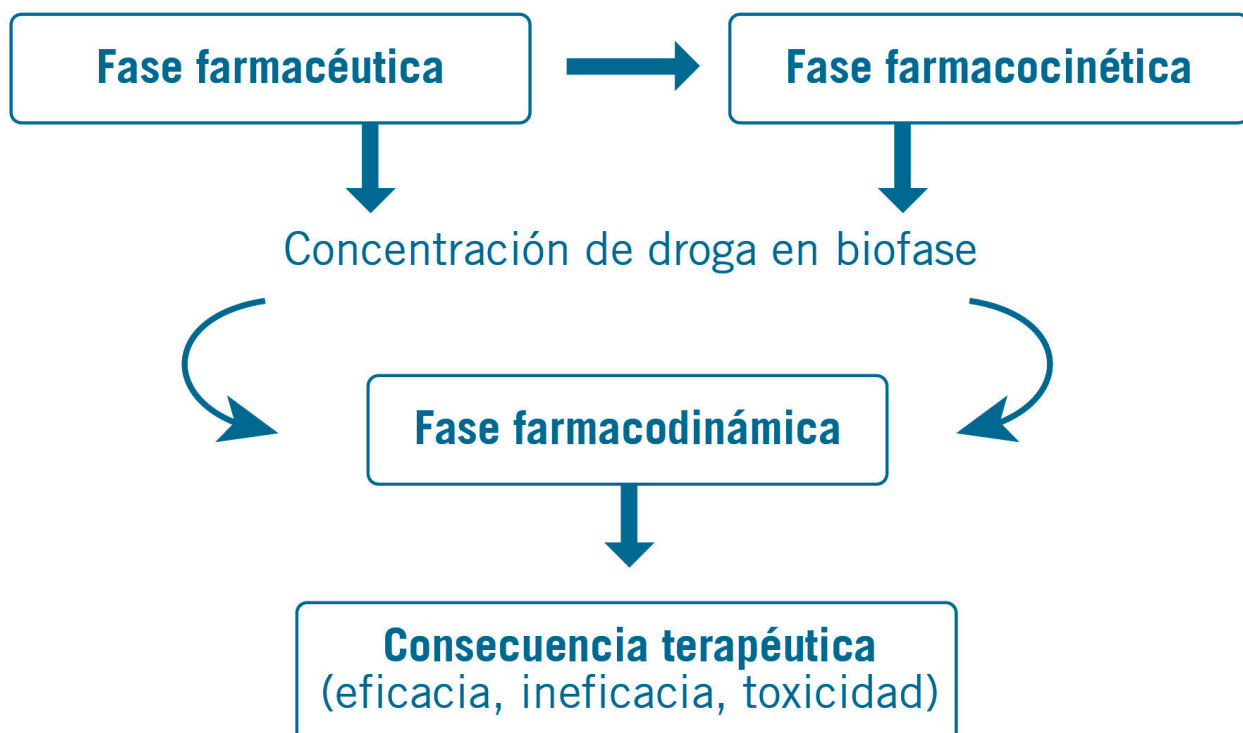
La **vía de administración** es el sitio donde se aplica el medicamento para que pueda ser absorbido o, en su defecto, que actúe en dicho sitio. Existen 2 tipos generales de vías de administración de fármacos:

- 1) vías enterales: oral, sublingual, rectal
- 2) vías parenterales: intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea.

La vía de administración entérica utiliza las mucosas bucal, gástrica, intestinal y rectal como sitios de absorción de las moléculas de un fármaco. La vía de administración oral es la más fisiológica y cómoda, depende de la colaboración del paciente, puede generar irregularidades de las concentraciones plasmáticas cuando existen alteraciones del peristaltismo

Gráfico 1

Interrelación entre las fases farmacéuticas, farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos.



normal o vómitos y puede irritar el tracto gastrointestinal. Asimismo, esta vía de administración se encuentra influenciada por el fenómeno de *metabolismo de primer paso hepático* ya que la absorción se lleva a cabo en el estómago o el intestino delgado. Además, existen otras vías de administración de los fármacos (inhalatoria, dérmica, nasal, etc.) las cuales presentan ventajas y desventajas que condicionan su elección. Además, los fármacos presentan determinadas vías de administración de acuerdo con su tipo de absorción, propiedades fisicoquímicas y sus preparaciones farmacéuticas.

Todos los **procesos farmacocinéticos** (absorción, distribución, metabolismo y eliminación - ADME) requieren el pasaje de las moléculas del fármaco a través de las membranas biológicas formadas por una doble capa lipídica en la que se intercalan diferentes tipos de proteínas. Las moléculas de pequeño tamaño atraviesan las membranas por medio de la

difusión pasiva, la difusión facilitada o por medio del transporte activo. Las moléculas de gran tamaño lo hacen a través de procesos de pinocitosis y exocitosis. La velocidad de difusión a través de la bicapa lipídica depende del tamaño de la molécula, su liposolubilidad y su grado de ionización:

1) las moléculas pequeñas y no polares difunden a través de las membranas biológicas con mayor rapidez.

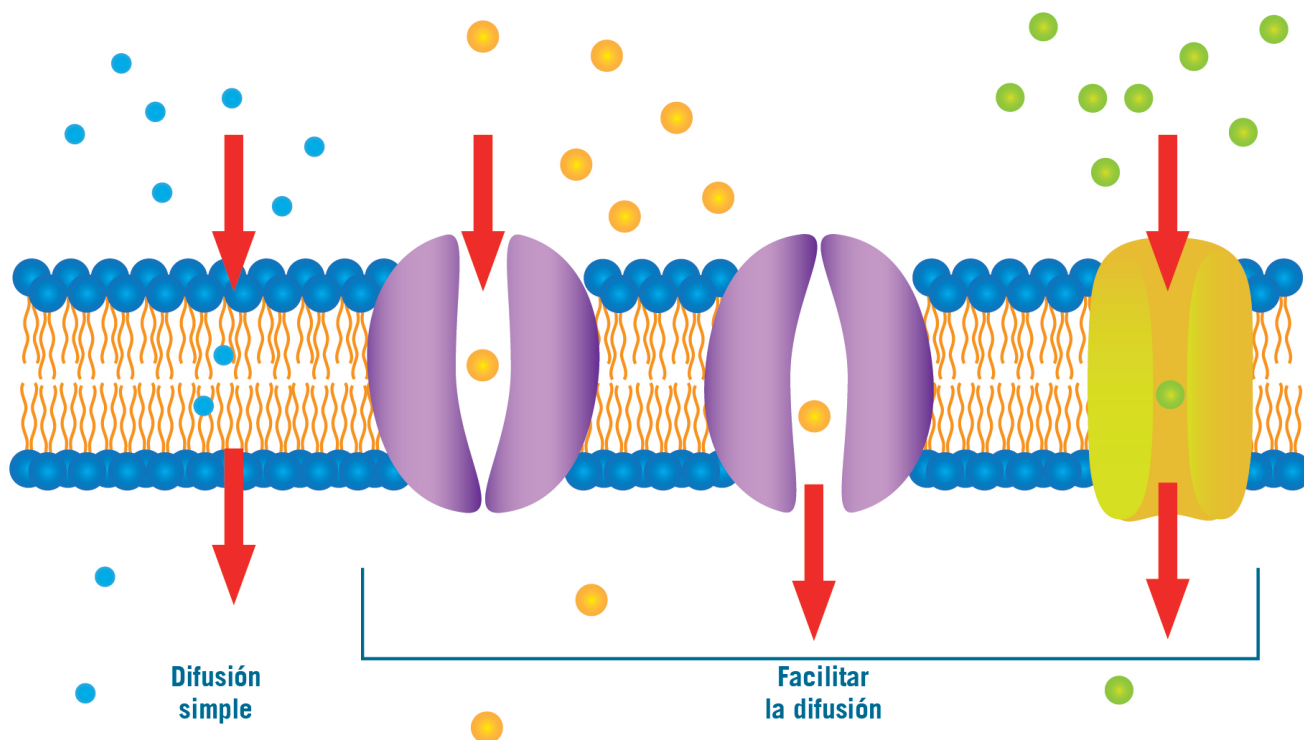
2) las moléculas polares sin carga eléctrica difunden con rapidez si son pequeñas y, con lentitud, si son polares.

3) las moléculas ionizadas, por pequeñas que sean, no atraviesan fácilmente la barrera lipídica.

La **difusión simple** es el mecanismo de transporte de fármacos

Gráfico 2

Esquema del pasaje de fármacos a través de membranas.

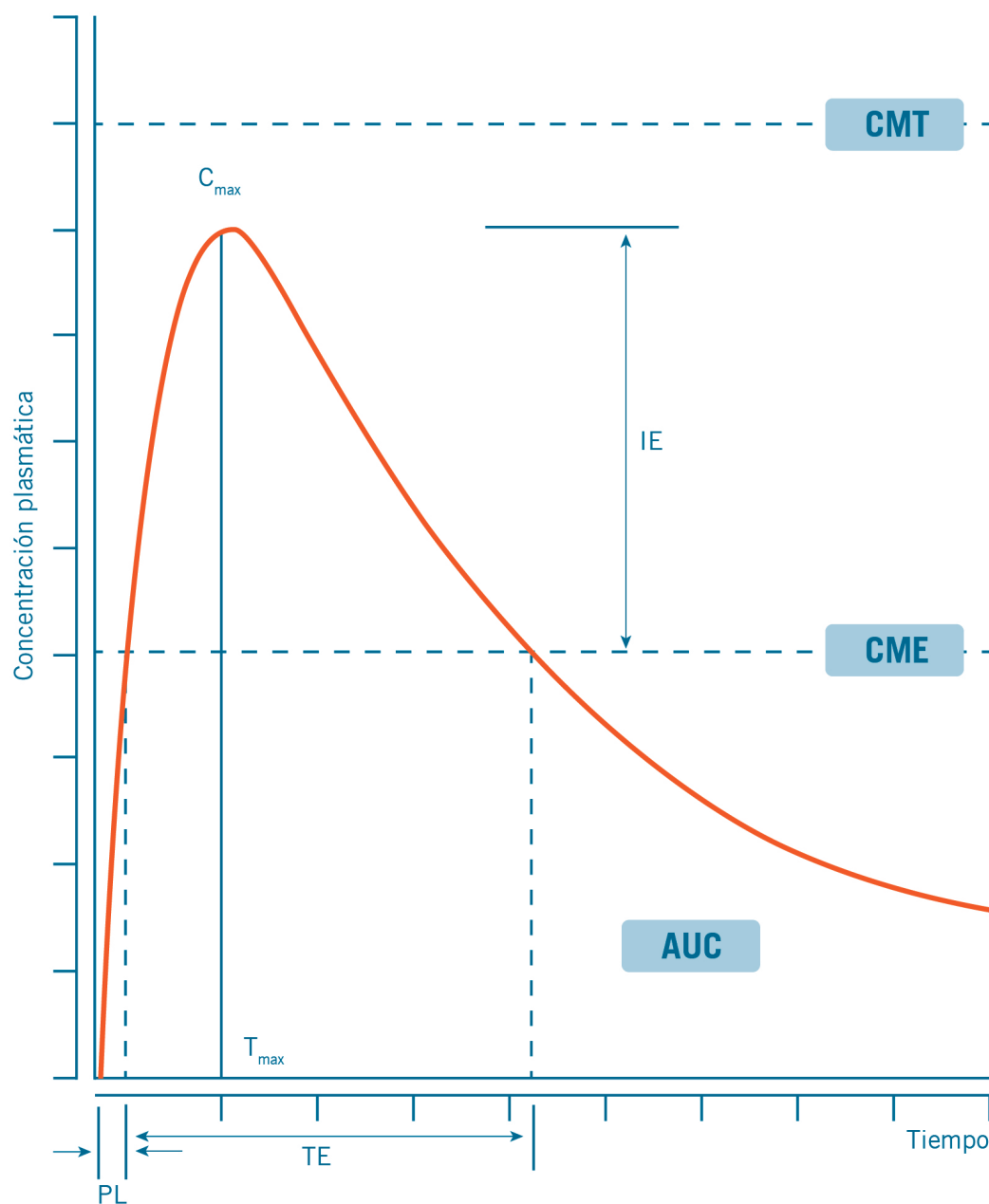


más frecuentemente utilizado por las moléculas de las drogas. La mayor parte de los fármacos tienen un tamaño pequeño/mediano que permite su pasaje a través de las membranas biológicas por difusión a favor de un gradiente de concentración (cuando no se encuentran ionizados). La velocidad del pasaje de las drogas, según la *Ley de Fick*, será mayor cuanto mayor

sea el gradiente de concentración del fármaco, cuando el tamaño de la molécula sea menor y su liposolubilidad sea mayor. A su vez, la liposolubilidad depende del grado de ionización: la forma ionizada difunde en forma dificultosa a través de la membrana plasmática, mientras que la forma no ionizada difundirá fácilmente hasta que se equilibre la concentración de

Gráfico 3

Parámetros farmacocinéticos.



la droga a ambos lados de la membrana biológica.

La **absorción** es el traslado de las moléculas de un fármaco desde el sitio de administración hasta el compartimiento central. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas), la absorción requiere inicialmente la disolución del comprimido o cápsula, liberando de esta manera el principio activo. En términos generales, las drogas se absorben a lo largo del tracto gastrointestinal: en primera instancia en el estómago con un pH menor a 4 donde se absorben las drogas (ácidos débiles) y luego en el intestino delgado donde el pH es mayor a 6 y se absorben mejor las formas básicas de los fármacos. Es importante recordar que la superficie de absorción del intestino es mucho más grande e irregular que la del estó-

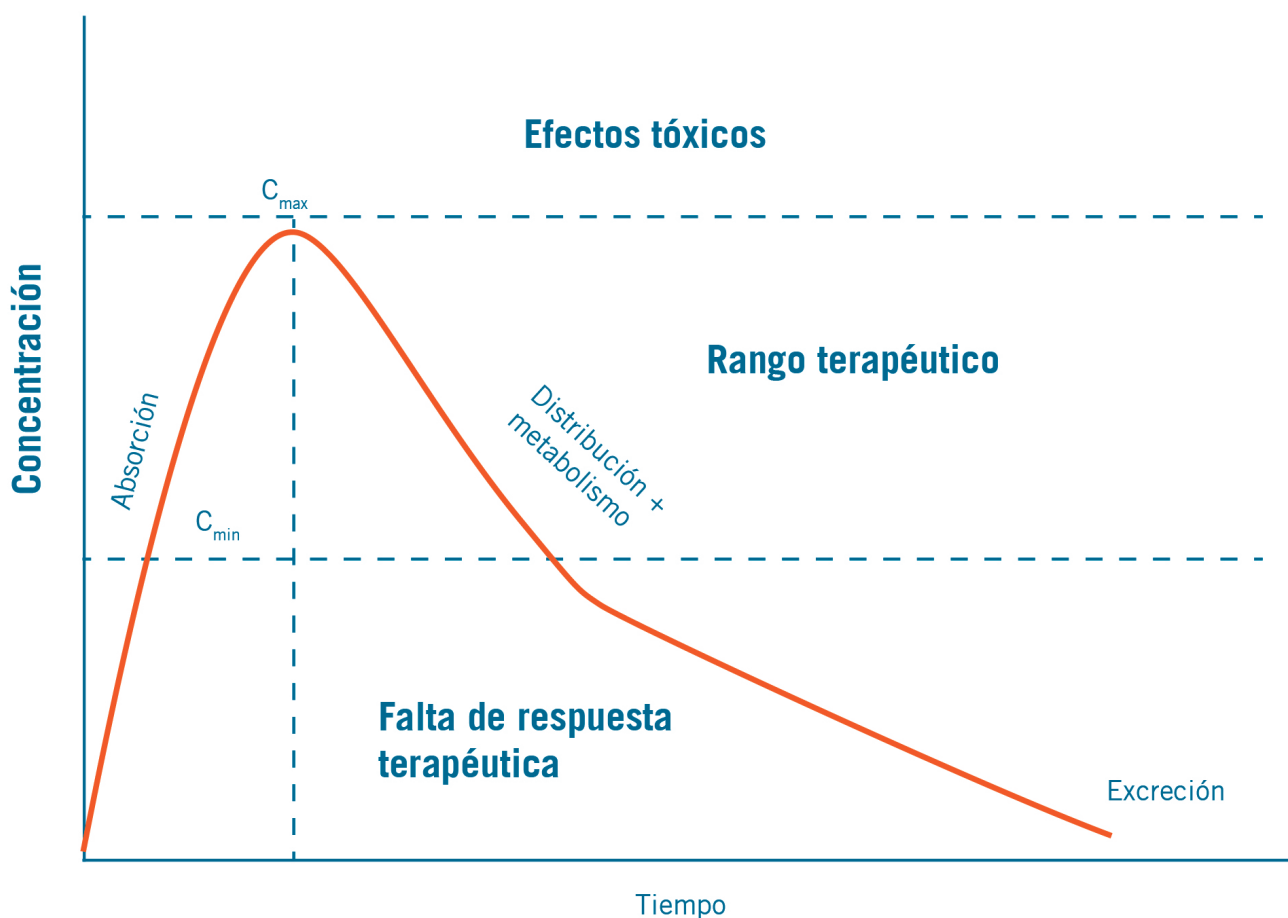
mago teniendo una superficie de contacto mucho más extensa.

Se define como **liberación** al proceso mediante el cual un principio activo (fármaco) presente en una forma de dosificación determinada llega a estar disponible para su absorción. En las formas farmacéuticas sólidas, en las que el medicamento no se encuentra de antemano disuelto (comprimidos, cápsulas, tabletas), el proceso de liberación comprende la desintegración del mismo. La liberación implica la disolución del principio activo en los fluidos corporales. Por lo tanto, el fármaco debe estar en condiciones adecuadas para su absorción (en su forma libre, no asociado con ninguna macromolécula como es el caso de las proteínas plasmáticas).

En aquellos fármacos en los que el efecto terapéutico depende directamente de la concentración alcanzada en la bio-

Gráfico 4

Rango terapéutico de los fármacos.



fase y en los que esta concentración se encuentra en equilibrio con la concentración sérica (plasmática), se puede establecer una relación entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos terapéuticos observados. Se utilizan diversos parámetros farmacocinéticos para determinar el efecto de los fármacos:

1) Concentración Mínima Eficaz (CME): es la concentración sérica por encima de la cual se observa el efecto terapéutico del fármaco.

2) Concentración Mínima Tóxica (CMT): es aquella concentración de una droga por encima de la cual se observan efectos tóxicos. El índice terapéutico (IT) consiste en el cociente en-

tre la CMT y la CME, mientras mayor sea este índice terapéutico, mas fácil será conseguir efectos terapéuticos sin que se desarrollen efectos tóxicos.

3) Periodo de Latencia (PL): es el tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta el comienzo del efecto farmacológico, o sea, hasta que alcanza la CME.

4) Intensidad del efecto (IE): para algunos fármacos se relaciona con la concentración máxima que se alcanza, pero la concentración en los tejidos puede variar debido a la unión a las proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo regional o la afinidad del fármaco por los receptores.

Cuadro 1

Resumen de ventajas y desventajas de los sistemas de liberación modificada de fármacos.

Sistemas de liberación modificada

Beneficios

Desventajas

Disminución de la frecuencia de administración del fármaco.

Requiere profesionales informados/capacitados sobre las características de la administración del medicamento.

Mejora la aceptación, cumplimiento y adherencia de los pacientes al tratamiento.

Las modificaciones en el ritmo del tránsito intestinal podrían cambiar la forma de absorción de los principios activos.

Facilidad de administración de algunas presentaciones.

La retención en alguna parte del tubo digestivo puede generar una irritación local de la mucosa intestinal.

Reducción en las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, observándose un gráfico amesetado de concentración/ tiempo.

Perdida de flexibilidad para ajustar la dosis o agravamiento en caso de sobredosis.

Disminución de efectos adversos digestivos y sistémicos relacionados con los picos plasmáticos.

Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la absorción.

Efecto terapéutico prolongado

Mayor precio.

Evita la necesidad de dosis nocturnas del medicamento

No todos los fármacos se pueden incorporar en este tipo de formulaciones.

5) Duración de la acción: es el tiempo transcurrido entre el momento en el que se alcanza el CME y el momento en que desciende por debajo de esta, durante el cual se evidencian los efectos terapéuticos del fármaco.

Dentro de la Neuropsicofarmacología, existen diversos fármacos que requieren del establecimiento de un rango terapéutico para determinar si el paciente posee concentraciones plasmáticas que generen un efecto terapéutico adecuado y no estén en peligro de un desarrollo de reacciones adversas medicamentosas (RAM). Algunos de los principios activos que necesitan una determinación del rango terapéutico son el litio, ácido valproico y la clozapina.

Farmacotecnia

Desde hace años la tecnología farmacéutica implementa distintas modificaciones a las formas farmacéuticas tradicionales de los medicamentos que permiten cambiar o retrasar el sitio de absorción del o los principios activos para generar beneficios farmacocinéticos. Básicamente, el objetivo principal es lograr niveles plasmáticos adecuados de la droga en el órgano diana (*target*). La **farmacotecnia** es el estudio y aplica-

ción de cambios intencionales en la formulación de los medicamentos con el objetivo de modificar la velocidad, el lugar o momento de la liberación del principio activo en el organismo humano, lo que normalmente se conoce como forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM).

La Farmacopea Norteamericana (USP - *U.S. Pharmacopeian*) define a las **formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM)** como aquellas formulaciones en las cuales se eligen características de liberación en el curso del tiempo y/o localización para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen las formas farmacéuticas tradicionales. Por otro lado, la autoridad sanitaria de Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) utiliza el término “liberación controlada” para referirse a las FFLM. Cabe destacar que las formas farmacéuticas de liberación controladas se diferencian en aquellas de liberación extendida o sostenida y de otras de liberación retardada. Finalmente, la Real Farmacopea Española se refiere a un sistema de liberación modificada de drogas cuando se cambia la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio activo una vez que se administra la forma farmacéutica.

Las FFLM presentan diversos beneficios y desventajas en la práctica clínica. Dentro de los beneficios se destacan la mayor

Cuadro 2

Características, formas farmacéuticas y ejemplos de los diferentes sistemas de liberación modificada.

Sistemas de liberación modificada	Características	Formas farmacéuticas	Ejemplos
Sistemas de liberación retardada	Diseñadas para resistir la acción del pH gástrico o evitar la gastrolesividad del fármaco. No prolonga el efecto terapéutico.	Cápsulas duras gastroresistentes Comprimidos gastroresistentes	Omeprazol
Sistemas de liberación acelerada	Disolución rápida del fármaco sin necesidad de administración de líquidos No se prolonga el efecto terapéutico.	Comprimidos bucodispersables	Paracetamol Lamotrigina Ondansetrón
Sistemas de liberación prolongada	Diseñados para prolongar la concentración plasmática del fármaco o para mejorar las características farmacocinéticas del medicamento.	Comprimidos	Metilfenidato OROS

aceptación y adherencia terapéutica de los pacientes, mejor comodidad posológica, un efecto terapéutico prolongado, disminución de la fluctuación de los niveles plasmáticos y la reducción de los efectos adversos relacionados con los picos plasmáticos. Por otro lado, las desventajas incluyen: requerimiento de no alterar las características de la formulación (partir o triturar un comprimido), pérdida de la flexibilidad en el ajuste de dosis, la variabilidad interindividual en la absorción de la droga y un mayor precio de la especialidad medicinal (Ver Cuadro 1).

Con este tipo de medicamentos se intenta lograr uno de los siguientes objetivos:

1) lograr con rapidez una concentración plasmática del fármaco que se mantenga relativamente constante y dentro de la ventana terapéutica durante un período de tiempo suficiente.

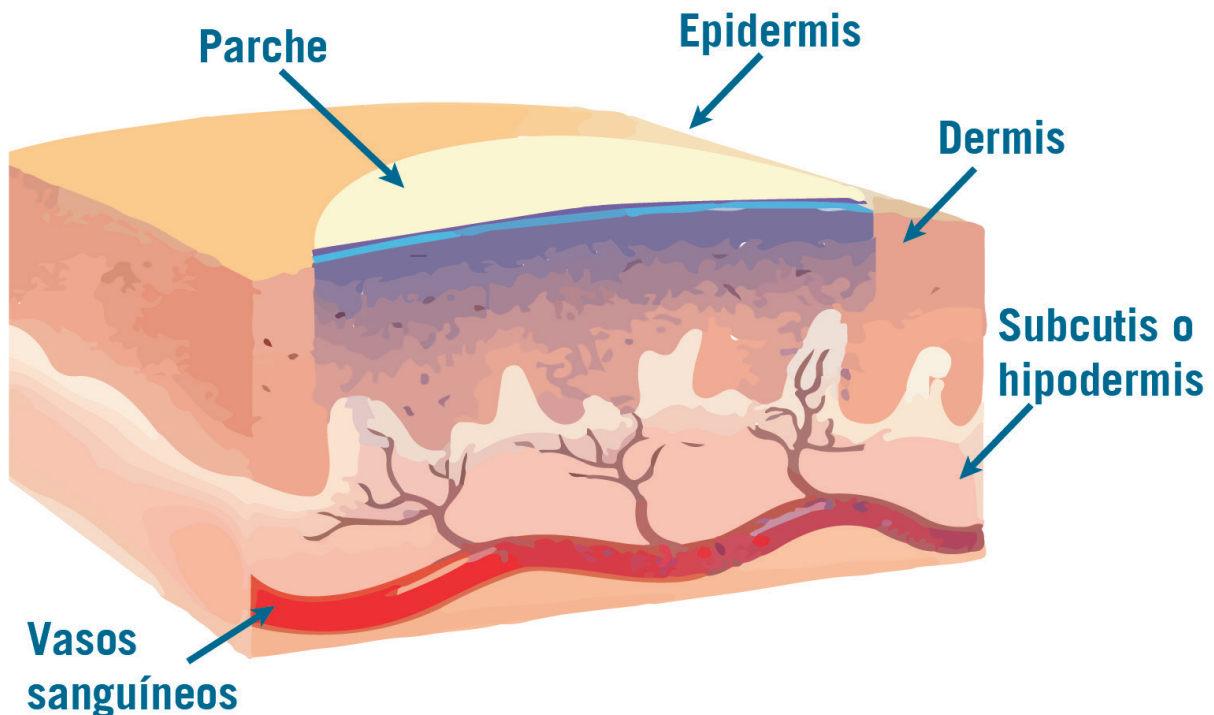
2) conseguir rápidamente una concentración plasmática del fármaco que, aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica durante un período de tiempo suficiente.

Las formulaciones de liberación modificada utilizan una “barrera” química o física para hacer más lenta la liberación de la dosis de mantenimiento del fármaco. Entre ellas están el uso de revestimientos, la inclusión del fármaco en una matriz de cera o plástico, la microencapsulación, la fijación química a resinas de intercambio iónico y la incorporación de una bomba osmótica. Los medicamentos que se benefician más con la formulación de liberación modificada son aquellos que tienen alguna de las siguientes características:

- estrecho margen terapéutico (teofilina, litio)
- efectos adversos relacionados con la concentración plas-

Imagen 1

Parche transdérmico y su relación con las estructuras de la piel humana.



mática (nifedipina, verapamilo, diltiazem)

- duración de acción corta que requiere 3 o más administraciones diarias (morfina, tramadol, pramipexol)
- una breve vida media que requiere la administración en 2 o 3 tomas diarias (pregabalina, levetiracetam)
- tolerancia farmacológica con niveles plasmáticos constantes (nitratos).

A continuación, se desarrollarán los distintos tipos de sistemas de liberación modificada de fármacos.

Liberación retardada, retrasada o diferida

Es la formulación que requiere para el inicio de la absorción del principio activo el transcurso de un determinado periodo de tiempo después de la administración. Constituye una forma farmacéutica con una cubierta entérica (también llamada sensible al pH), en la que el principio activo se libera en una zona particular del intestino delgado, pasando por el estóma-

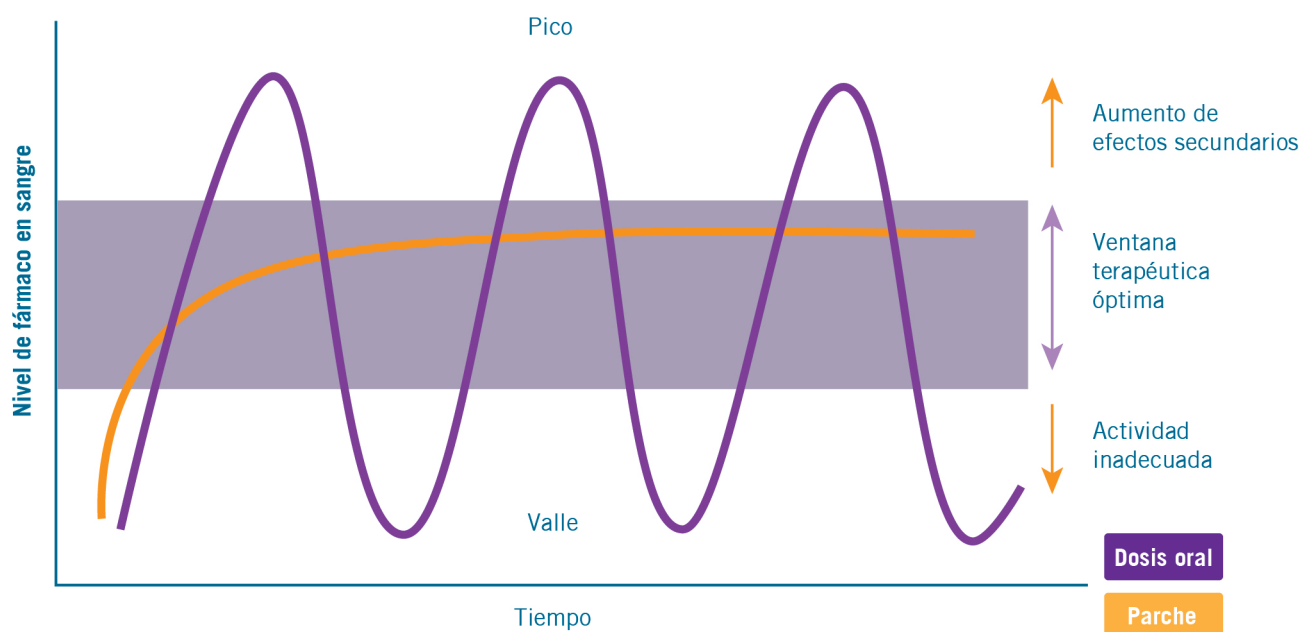
go sin degradarse. Este tipo de forma farmacéutica protege al principio activo de la acción nociva del ácido estomacal, especialmente aquellos que son sensibles al mismo, evitando su degradación y afectando su normal absorción. El principio activo es liberado en un momento diferente al de la administración y no prolonga el efecto terapéutico del fármaco, ya que no existe otro cambio farmacocinético. La cubierta entérica es generalmente un polímero que protege al comprimido del medio ácido. Asimismo, es adecuada para envolver gránulos, comprimidos o macropartículas. Algunos ejemplos de formulaciones de liberación retardada son:

- 1) Comprimidos gastrorresistentes
- 2) Cápsulas gastrorresistentes
- 3) Sistemas colónicos (sistemas de liberación de fármacos en la primera porción del colon).

En definitiva, la formulación de liberación retardada/retrasada incluye a todas las formas farmacéuticas que contienen

Gráfico 5

Comparación de niveles plasmáticos de drogas administradas por vía oral vs parches transdérmicos.



una cubierta entérica cuyo principal objetivo es evitar la acción erosiva de determinadas drogas sobre la mucosa del estómago y, de esta manera, evitar lesionar el equilibrio fisiológico de la misma. Esto es válido para drogas ácidas (por ejemplo, algunos analgésicos como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y diclofenac) y otros fármacos no ácidos (por ejemplo, el inhibidor de la bomba de protones omeprazol que se degrada al ser sometido a un medio ácido) para asegurar su absorción. Asimismo, permiten una mejor posología del tratamiento y minimizan los efectos adversos gastrointestinales. Es importante destacar que no aumentan el efecto terapéutico del fármaco y desde un punto de vista farmacocinético, sólo se observa un desplazamiento

de la curva concentración plasmática/tiempo hacia la derecha.

Sistemas de liberación acelerada

En este sistema de liberación de fármacos, el principio activo se disuelve en forma instantánea en la cavidad bucal sin requerir la administración de agua o líquidos. El medicamento en contacto con la saliva se desintegra rápidamente por la ayuda de los excipientes que tiene en su composición. Los tipos de presentaciones de liberación acelerada son:

1) Comprimidos efervescentes en contacto con la saliva (por ejemplo, paracetamol)

Cuadro 3

Ventajas de los parches transdérmicos.

1) Evita los riesgos e inconvenientes de la administración intravenosa (IV).

2) La absorción es independiente de la ingesta de comida.

3) Reduce la posibilidad de interacción con otras sustancias en el tracto gastrointestinal.

4) Incrementa la biodisponibilidad y eficacia de medicamentos que sufren un importante efecto de primer paso hepático.

5) Mantiene de forma prolongada y constante los niveles plasmáticos dentro de rangos terapéuticos, con menores fluctuaciones entre los niveles pico y valle.

6) Permite la colaboración activa por parte del paciente.

7) En ocasiones, es suficiente solamente 1 hora de aplicación del parche para generar el efecto clínico, mientras que, en otros casos, el mismo puede permanecer hasta 72 horas, proporcionando una buena respuesta terapéutica.

8) Posibilita el cese de la administración del medicamento tras la retirada del sistema de la piel, con lo que se minimiza la posibilidad de sobredosis accidental.

9) Permite, si se desea, una acción localizada sobre una determinada superficie de la piel (por ejemplo, en la terapia de una neuropatía localizada).

10) Fácil de aplicar, retirar y controlar visualmente vs la toma oral de la medicación.

2) **Tabletas liofilizadas:** son matrices que contienen el principio activo que ante el contacto con cualquier solución acuosa se desintegran rápidamente. Algunos ejemplos son el antiinflamatorio no esteroide piroxicam, la olanzapina y mir tazapina.

Conceptualmente, el principio activo se libera rápidamente, aunque no necesariamente significa que su absorción sea más rápida. La diferencia radica en que el principio activo se libera o dispersa rápidamente sin necesidad de administración de agua, pero no existe diferencia en el inicio de acción farmacológica.

Sistemas de liberación controlada

En este sistema de liberación, el principio activo se va liberando gradualmente con el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación y tiene como consecuencia la prolongación del efecto terapéutico. Cabe destacar que la velocidad de liberación del principio activo es limitante en el proceso farmacocinético de absorción. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada incluyen: forma de liberación sostenida o continua y la forma de liberación prolongada (LP)

- **Formas de liberación sostenida o continuada:** permiten que el fármaco se libere a una velocidad constante, logrando así una velocidad de absorción de la droga en forma constante y, finalmente, disminuyendo la fluctuación de los niveles séricos del medicamento. Algunos ejemplos de fármacos con este sistema de liberación es la nifedipina y el metilfenidato OROS. El sistema OROS (también denominada bombas osmóticas o sistema GITS) se basa en la integración del principio activo y el sistema osmótico en una membrana semipermeable. Se realiza la introducción de un agente osmótico y el fármaco en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra, el principio activo disuelto se libera en forma controlada a través de un orificio pequeño realizado con un laser. Este sistema consta de una triple capa: una matriz, el principio activo y una membrana. La capa inferior es una matriz osmótica por encima de la cual se encuentra la droga y luego un recubrimiento polimérico. La droga es expulsada a través de un micro orificio logrado con tecnología laser e impulsado a través de un gradiente osmótico posterior al ingreso de agua. De esta manera se logra una liberación constante del principio activo a través del tiempo.

- **Formas de liberación prolongada:** este sistema de liberación (también denominada liberación extendida (*XR / ER – extended release*)) es un tipo de liberación que es lo suficientemente lenta para poder duplicar el intervalo de dosificación y aun más. Esta formulación no libera el principio activo inmediatamente después de su administración y permite una reducción en la frecuencia de dosificación. Permiten que se logre un aumento significativo en el cumplimiento de la toma del medicamento por parte del paciente o una mejoría importante en el desempeño terapéutico del medicamento. Se

basa por medio de dispersiones del fármaco en un sistema de matriz polimérico que puede ser hidrofílico o lipofílico se puede lograr la liberación regulada del principio activo. Esta tecnología es utilizada para las formulaciones de morfina de liberación prolongada MST

A continuación, se resumen las principales características de los diferentes sistemas de liberación modificada de fármacos (Ver Cuadro 2).

Cabe destacar que las características de liberación modificada de las especialidades medicinales con estas características se pierden al dividir, partir, triturar o masticar los comprimidos ya que estos preparados están diseñados para ser tragados enteros. La subdivisión puede provocar la liberación inmediata de cantidades tóxicas de fármaco alterando su biodisponibilidad y, de acuerdo del grupo farmacológico, puede comprometer la vida del paciente.

Existen 2 tipos de formulaciones de liberación modificada con características particulares: las formulaciones sublinguales y los parches transdérmicos.

Formas farmacéuticas sublinguales

La mucosa sublingual ofrece una superficie de absorción pequeña. Esta mucosa es permeable al pasaje de drogas no ionizadas y muy liposolubles. Por estos motivos, solamente se pueden administrar por esta vía aquellos fármacos lo suficientemente potentes para que se logre un efecto terapéutico a pesar del pasaje de escasas moléculas de la droga a la circulación sistémica.

Las *formas farmacéuticas sublinguales* (SL) generalmente son de forma lenticular y pequeñas (de esta manera presentan una mejor superficie de absorción) y deben ser colocadas bajo la lengua. Esta vía está limitada por el peso molecular, grado de ionización, pH y coeficiente de liposolubilidad del fármaco. La forma sublingual se encuentra reservada solo a un pequeño número de principios activos (por ejemplo, clonazepam, lorazepam, alprazolam, zolpidem). Su efecto terapéutico es bastante rápido y la absorción directa a través de la mucosa sublingual que permite la llegada de la droga al torrente sanguíneo con la ventaja de evitar el metabolismo de primer paso hepático. La desventaja principal es que está reservada solamente para aquellos medicamentos cuya dosis es pequeña y cuyo principio activo pueda absolverse por esta vía.

Parches transdérmicos

Los parches transdérmicos son formas farmacéuticas de liberación continua que se aplican directamente sobre la piel. Su objetivo es lograr un efecto sistémico por medio de un sistema transdérmico, también conocido como TTS en sus siglas en inglés (*transdermal therapeutic systems*). Los sistemas transdérmicos permiten controlar la posología y sostener durante el tiempo los niveles plasmáticos constantes del fármaco durante el periodo de aplicación del parche. Es de utilidad para aquellos fármacos utilizados en el tratamiento

prolongado y que requieren bajos niveles séricos que se deben mantener constantes durante extensos periodos de tiempo. Algunas patologías que aplican estos criterios son la angina de pecho, patologías hormonales, la anticoncepción, las patologías dolorosas y la demencia tipo Alzheimer.

El parche transdérmico está compuesto por un principio activo inmerso en un polímero tridimensional con una capa protectora oclusiva y una capa adhesiva superficial. En general, la matriz o una membrana con una superficie determinada permiten controlar el paso de las moléculas del fármaco a una velocidad y cantidad constante a través del tiempo. Una de las precauciones importantes es que no se debe cortar el parche porque se pueden alterar sus características. Algunos parches poseen un coadyuvante que favorece la absorción. Una de las ventajas farmacocinéticas del parche transdérmico es que las moléculas de la droga llegan al torrente circulatorio *evitando el primer paso hepático*.

Esta vía de administración está limitada a aquellos principios activos con un determinado coeficiente de partición lípido/agua y peso molecular de modo que pueda atravesar el estrato córneo y no quede excesivamente atrapado. Estos sistemas en general tienen características estéticas, hipoalergénicas y de adaptabilidad para lograr su objetivo terapéutico.

Algunos ejemplos de fármacos que poseen presentaciones en parches transdérmicos son: rivastigmina, fentanilo, buprenorfina, estradiol, entre otros (Ver Imagen 1).

Los niveles plasmáticos que facilitan los parches transdérmicos son diferentes a los obtenidos con las formulaciones orales del mismo fármaco (Ver Gráfico 5).

Las ventajas del parche transdérmicos se resumen en el cuadro 3 (Ver Cuadro 3).

En resumen, los sistemas de liberación modificada constituyen una opción de administración de fármacos con determinadas características fisicoquímicas con el fin de optimizar la posología, mejorar la adherencia terapéutica, reducir el riesgo de aparición de reacciones adversas medicamentosas y minimizar las fluctuaciones plasmáticas. De esta manera, se optimiza el tratamiento farmacológico de acuerdo con las necesidades de los pacientes y las situaciones clínicas particulares.

En la segunda y tercera parte de este trabajo se hará foco en los grupos farmacológicos principales de la Neuropsicofarmacología que presentan diversos sistemas de liberación modificada.

Referencias bibliográficas

- 1. Brunton Lawrence. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición 13°. Año 2019. McGraw Hill Education.
- 2. Hernández Chávez Abel. Farmacología General. Una guía de estudio. Primera edición. Año 2014. McGraw Hill Interamericana.
- 3. Isaza Carlos Alberto y colaboradores. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Sexta edición. Año 2014. Editorial Médica CELSUS.
- 4. Viruete Cisneros Sergio. Manual de conocimientos básicos de farmacología. Universidad de Guadalajara. Primera edición. Año 2015.
- 5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ. Rang y Dale Farmacología. Elsevier. 6° edición. Año 2008.
- 6. Pierre Mitchel Aristil Chéry. Manual de Farmacología Básica y Clínica. McGraw Hill. 5° edición. Año 2010.
- 7. Storpirtis S, Nella Gai M, Rossi de Campos D, Goncalves JE. Farmacocinética básica y aplicada. Primera edición. Año 2011. Editora Guanabara Koogan.
- 8. Ramírez Rigo María Verónica. Los sistemas de liberación modificada de fármacos. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Boletín electrónico, número 9, año 2010.
- 9. Gómez Ayala Adela-Emilia. Manipulación de especialidades farmacéuticas. Farmacia profesional. 2007, 21(4): 44-48.
- 10. Berenguel Cook María del Rosario. Analgesia y vía sublingual. Revista Dolor, Clínica y Terapia. 2003, 2(6): 9-12.
- 11. Formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM). Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2003, 11(8): 38-40.
- 12. Lastres García José Luis. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. Schironia. 2002, 1: 63-71.
- 13. Moreno Frigols José Luis. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia, España. Año 2002.
- 14. Especialidades farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. SACYL. Boletín de Información Terapéutica. 2004, 4: 1-4.
- 15. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2005, 13(1): 1-9.
- 16. José María Suñe Negre. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital. Páginas 28 a 69.
- 17. Paredero Domínguez JM. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. SESCAM. 2007: 5-8.
- 18. Mazzoglio y Nabar M, Mejías Delamano A, Muñoz MM, Muñoz S, Magrath Guimet N. Psicofarmacología en esquemas para el equipo interdisciplinario de salud mental. Segunda edición. Año 2017. Editorial Impresiones Buenos Aires
- 19. Zarranz JJ. Neurofarmacología contemporánea. Elsevier. Año 2011.
- 20. Stahl Stephen. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. Cambridge University Press. Cuarta Edición. 2013.
- 21. Zieher LM y colaboradores. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia: trastornos depresivos. Parte 2: farmacología y estrategias terapéuticas. Primera Edición, Buenos Aires. Editorial Sciens, 2010.
- 22. Concise Guide to Psychopharmacology. Lauren B Marangell, et al. Second Edition. 2006. American Psychiatric Publishing Inc.

Dr. Gustavo Tamosiunas¹, Dra. Laura Sarubbo²

Fecha de recepción: 4 de noviembre de 2022
Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2022

1. Farmacólogo clínico.
Prof. Director departamento de Farmacología y Terapéutica. F. Med. UDELAR.
Correspondencia: tamosiunagustavo@gmail.com
2. Médica Psiquiatra.
Expresora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la F. Med. UDELAR.
Master en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.
Especialista en Psicogeriatría ANA Argentina.
Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1

Resumen

Haremos una primera reflexión sobre el uso crónico de los psicofármacos con una mirada desde lo sistémico y haciendo énfasis en la hipótesis pocas veces corroborada de que los mecanismos de acción guían nuestro comportamiento terapéutico farmacológico. Se analiza la importancia de separarse de dicha correlación. La visión sistémica permite además establecer una forma de prescripción diferente en tratamientos de largo plazo. Esto es especialmente cierto cuando las mal llamadas evidencias sobre efectividad se terminan y solo predominan aquellas vinculadas al daño de los medicamentos. El tema se seguirá abordando en futuras ediciones para profundizar estos temas que hacen a nuestra práctica cotidiana.

Palabras clave

Psicofármacos – Prescripción.

Tamosiunas G, Sarubbo L. "Sobre el uso crónico de psicofármacos: ¿en qué se basa? Parte 1". *Psicofarmacología* 2023;132:27-30.

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

Introducción

El presente trabajo está dirigido a los médicos clínicos en general y a los especialistas en salud mental en particular, con el objetivo de reflexionar en la forma de indicar y prescribir medicamentos de acción psicofarmacológica y pretende reflexionar sobre aquellos aspectos de los psicofármacos que condicionan nuestra prescripción. Desde su puesta en el mercado hasta hoy se ha observado, por algunos investigadores, un ascenso de la prescripción de este tipo de drogas - sobre todo del grupo ansiolítico - no acorde a las recomendaciones internacionales con respecto a su indicación. Esta situación favorece que la población esté expuesta al riesgo del uso indebido de estos medicamentos.

Algunas precisiones

Es muy frecuente en la jerga médica, utilizar los términos prescribir, indicar y a veces con algo de temor el de iatrogenia, pongámonos entonces primero de acuerdo en el significado de estas palabras.

Indicación: es la acción y el efecto de indicar, es mostrar algo con indicios y señales. Este término describe una razón válida para emplear una prueba diagnóstica, un procedimiento médico, un determinado medicamento o técnica quirúrgica.

Prescripción: es el acto profesional del médico que consiste en indicar un cierto tratamiento a un paciente, en el que están incluidos el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación y la duración del tratamiento en forma aproximada.

Terapéutica o terapia: (del griego *θεραπεία*/therapeia = tratamiento médico) es el conjunto de medidas (higiénicas, nutri-

cionales, farmacológicas, quirúrgicas o físicas) que se emplea para la curación de un trastorno o una enfermedad, o para el alivio de sus síntomas.

El **indicar y prescribir**, forman parte del tratamiento y es necesario para esto, ante todo, identificar el padecimiento del paciente. A este procedimiento se lo denomina diagnóstico o propeútica y designa, a este sufrimiento, como un trastorno, una enfermedad, una entidad nosológica o un síndrome. Implica un juicio clínico del estado psicofísico y del entorno de una persona.

Para tratar lo primero es diagnosticar

El término **psicofármacos** engloba todas aquellas sustancias que de alguna forma influyen en los procesos mentales. Son utilizados en el tratamiento de los trastornos psíquicos y actúan fundamentalmente sobre las funciones cerebrales, modificando de forma transitoria y a veces en forma estable, el estado psíquico y el comportamiento del sujeto.

Finalmente, el término **iatrogenia** se define como el conjunto de daños psicofísicos (lesiones o muerte) producido por la participación del médico en su condición de tal, ya sea en forma directa o indirecta, cuando no media responsabilidad imputable de éste en sus acciones profesionales, conductas o medios (diagnósticos, terapéuticos, quirúrgicos, psicoterapéuticos, etcétera).

En síntesis, cuando un individuo nos consulta, va a requerir de una entrevista empática que nos permita llegar a la identificación de ese sufrimiento como síntoma de una entidad nosológica. El hacer un juicio clínico sobre el estado psicofísico de la persona (diagnóstico), dará paso a que comience el proceso de indicación terapéutica, cuya finalidad es la curación o el alivio de la enfermedad o del síntoma (tratamiento).

Recordemos que: nada sustituye el contacto con el paciente; la buena práctica exige dedicación y esto ya constituye parte del tratamiento (tratamiento inespecífico); la observación, a veces, es la forma de hacer un diagnóstico correcto. Las enfermedades más comunes son las más frecuentes; no se deben realizar exámenes que al paciente lo pongan en riesgo de complicaciones iatrogénicas. Siempre deberá primar el criterio del sentido común; se deberán usar las nuevas drogas con cautela; consultar con los más experimentados cuando haya dudas; y mantener la discreción ante el paciente, familiares o amigos (Allegro L., 2013).

Este proceso, que define nuestro quehacer, es laborioso y delicado y tendrá que tener en cuenta siempre los postulados de la ética biomédica, basados en: **el principios de beneficencia**, consiste en la búsqueda permanente del beneficio para el individuo, en nuestro caso el paciente; **el principio de no maleficencia**: cuidar al paciente, no hacerle un daño innecesario, *primun non nocere*; **el principio de autonomía**: quehace referencia al derecho de autogobernarse que tiene el paciente y por lo tanto de elegir.

Finalmente **el principio de justicia o equidad**: hace referencia a que todos los seres humanos merecen la misma consideración y respeto y por lo tanto tienen el derecho de poder utilizar los mismos recursos.

Desarrollo

El proponer un cierto tratamiento a un paciente comprende, entre otras cosas, indicar el o los medicamentos que debe recibir, su dosificación directa y su duración (prescribir).

En realidad, existen múltiples factores que afectan o intervienen en la prescripción, pero nos detendremos especialmente en aquellos vinculados con su mecanismo de acción. La pregunta que surge de inmediato es ¿por qué preocuparnos de los mecanismos de acción; y esto qué lugar ocupa en la clínica? En realidad, aunque no seamos conscientes, nuestros actos de prescripción están condicionados con las hipótesis reinantes o dominantes de una época. Tomas Kuhn lo llamó paradigma, es decir un conjunto de creencias, ideas, principios valores, premisas que determina la visión que tiene una comunidad científica de la realidad en determinado momento histórico. También dicho paradigma nos “dice” que preguntas hacernos, que problemas son de interés tratar su metodología etc. De alguna manera los paradigmas también fundamentan nuestra práctica clínica. Se supone que en la actualidad son más los datos provenientes de la evidencia científica que del empirismo no contrastado lo que fundamenta nuestros actos. Sin embargo, esto no es del todo cierto y desde la perspectiva, hipótesis o teorías que se consideren válidas en un momento histórico de una sociedad (es decir bajo cual paradigma nos atrincheramos) actuamos casi en forma automática no crítica y es allí donde nos sesgamos quizás casi sin quererlo o sin darnos cuenta.

Detrás del uso de un psicofármaco (en realidad esto ocurre, aunque en otra medida, con otros medicamentos) se encuentra una hipótesis y mecanismo de acción que lo soporta y es precisamente sobre esto que queremos reflexionar en este artículo. Esto no está mal en sí mismo, lo que ocurre es que determina nuestro comportamiento. Estamos de acuerdo con el método científico (aunque no como la única forma de conocimiento y más allá de las limitaciones que ella tiene en el actual modelo de la medicina basada en la evidencia) Sin embargo una cosa es un mecanismo de acción hipotético y otro el efecto farmacológico del psicofármaco. Este hecho se hace mucho más evidente en este grupo de medicamentos ya que existen múltiples líneas de investigación para explicar el efecto farmacológico y muchas veces, aunque esto pueda llegar a ser cierto para algunos efectos, habitualmente está lejos de demostrar o justificar su eficacia clínica.

La hipótesis amínica se ha mantenido en el tiempo y ha sido el buque insignia de la industria farmacéutica cuando nos presenta un nuevo medicamento o cuando aparece una nueva indicación, sin embargo, nunca pudo comprobarse, es más, cada vez hay más adeptos a pensar que si bien es cierto la modulación sobre los receptores, esto no explica todo su beneficio en la clínica y mas bien, explica muchos de los efectos adversos más que eficacia clínica. Sin embargo determinó y lo sigue haciendo aún, la llegada por ejemplo de los antidepresivos o de los antipsicóticos. Quizás las benzodiace-

pinas puedan explicarse mucho mejor por su modulación gaba alostérica (aunque quedan muchos interrogantes aún como si la diferencia en la percepción clínica de cada uno de ellos se explica solamente por razones de venía consolidando, la revisión que hacen estos autores no deja mucho lugar a dudas. Sin embargo esto no inhabilita el uso de antidepresivos. Lo que si afirmamos que no es por el mecanismo serotoninérgico.

¿Y a cuenta de que viene esto?, pues la promoción e incluso en nuestra jerga habitual seguimos refiriéndonos a los inhibidores selectivos y el papel de la neurotransmisión en el humor y a su modulación por estos medicamentos.

Con los antipsicóticos ha ocurrido algo similar ya que el efecto sobre la dopamina tiene más relación con los efectos adversos que con su eficacia clínica. La promoción (me refiero a la promoción y no a la publicidad) ha naturalizado este hecho. Concomitantemente cobra cada vez más fuerza la hipótesis inflamatoria de la depresión y su relación con el stress crónico. Una vez más aunque no negamos el papel de las interleuquinas citoquinas y demás mediadores de la inflamación no quiere decir que ese mecanismo lleva a un uso de nuevos antiinflamatorios. El efecto ante todo, y no debe cegarnos y sesgarnos el hecho de su mecanismo fisiopatológico.

Pensamos que una visión tan fármaco centrista, no nos ayuda a resolver los problemas de la salud en general ni en particular la salud mental, con todas sus complejidades y dimensiones. Un abordaje sistémico en primera instancia como puede ser desde el pensamiento complejo como lo ha desarrollado tan claramente Edgar Morin nos permitiría aproximarnos un poco más a los problemas del paciente y su contexto (binomio tan complejo como esencial de comprender). La llegada de los psicofármacos a mediados del siglo XX representó sin lugar a dudas un cambio cualitativo en el abordaje de los pacientes. El avance que hemos logrado con el desarrollo de los diferentes psicofármacos representó un gran avance en la comprensión de nuestro sistema nervioso, de los enfermedades mentales, y modificó muchas de las conductas hasta ese momento de poca efectividad y demasiada morbilidad con los estigmas sociales que representó y del que aún quedan algunas cicatrices que no han podido sanar adecuadamente. Los avances en la comprensión de los mecanismos de modulación neuroquímica primero dentro del cerebro y luego que involucraron al resto del cuerpo nos dio una dimensión y un saber como nunca antes habíamos logrado. Es cierto pero, nos hemos centrado demasiado en lo puramente biológico y hemos dejado de lado el gran mundo del individuo y su contexto (familiar social etc.). Sin embargo la hipótesis inflamatoria nos abre un camino hacia lo sistémico si lo sabemos interpretar. No se trata aquí de pensar cual antiinflamatorio será mejor o ir a la carrera de los monoclonales. Este cambio de hipótesis puede llegar a ser paradigmático y nos vincula de manera sistémica y compleja. Cada vez se nos hace más difícil pensar en especialidades, en salud mental, cardiovascular, renal... la vida se nos impone e interpela en cuanto al abordaje y a como concebimos el proceso salud enfermedad. La entrada en vigencia de los procesos inflamatorios en enfermedades como

la depresión, infarto de miocardio, periodontitis, diabetes y obesidad (por citar algunos ejemplos) nos abre un panorama muy rico pero desafiante ya que de alguna forma el conocimiento (y no solo el científico) que venimos acumulando es casi contracultural y probablemente acelere el necesario cambio paradigmático de la sociedad en general y científica en particular.

La inflamación es una respuesta normal frente a la agresión. Esta puede ser de tipo infeccioso (viral, bacteriano, micótico, parasitario etc), metabólico, traumático, emocional (situaciones de stress tanto agudo como crónico). Se desencadena mediante dos procesos a grandes rasgos que son; el componente vascular (el endotelio juega un papel muy importante aquí) y celular de reclutamiento de diferentes poblaciones del sistema inmunológico con las conocidas cascadas de mediadores proinflamatorios (citoquinas, interleukinas, quemoquinas, factores nucleares etc.). Los diferentes mediadores modulan el proceso. El sistema inmunológico no está aislado y participan los diferentes sistemas de neurotransmisión, neuromodulación, neurohormonal, endocrino, parácrino, en fin frente a un proceso de agresión se ponen en marcha una multiplicidad de sistemas que abarcan todo el organismo y por tanto repercutirán en él. Este juego de inter retroacciones establece bucles que perpetúan o remiten dicho proceso. Nuestra educación reduccionista ha dividido, parcelado el conocimiento y de esta manera hablamos de cada uno de estos sistemas por separado pero en realidad actúan en conjunto y muchas veces es difícil de establecer origen o patogenia lineal, mas bien hay cooperación, amplificación, coordinación que es lo que Morin nos enseñó sobre el organismo como sistema abierto auto eco organizado. No se enferma el hepatocito, el glomérulo, la mitocondria el locus ceruleus o la corteza frontal, ni siquiera las múltiples redes neuronales. Lo que se compromete es todo el sistema que a su vez se encuentra en equilibrio con el medio ambiente. Lo repetimos no podemos negar el valor de la ciencia reduccionista que nos permitió avances increíbles, pensamos que fue necesario pero no suficiente. Hablando de psicofármacos no hay nada más sistémico que ellos. La perspectiva sistémica del problema, explica también no solo el escaso beneficio, para las expectativas que teníamos, sino que nos coloca en un dilema en relación a la prescripción. ¿Hasta dónde, o mejor, hasta cuando continuaremos con esa prescripción?, ¿cuándo desprescribiremos, y cómo podemos abordar sistémicamente el problema cuando nuestra educación es por disciplinas? ¿Dónde está la inter y la transdisciplina? Nuevamente la hipótesis de la inflamación nos permite enmendar el error.

La glía que alguna vez la pensamos como sostén, parte fundamental de la barrera hematoencefálica, tiene importantes funciones no solo de nutrición sino como participantes del proceso inflamatorio y también libera mediadores de inflamación modulando no solo el proceso inflamatorio sino a los propios sistemas clásicos de neurotransmisión (serotoninérgico, adrenérgico, dopaminérgico etc). Es decir que la serotonina y toda su modulación receptorial ISRS mediante (podríamos

referirnos también a los antipsicóticos o estabilizantes del humor) no actúan solos en su accionar. No solo establecen circuitos y redes neuronales, sino que modulan y son moduladas por el sistema inmune del cual forman parte. Entonces retomando la línea de razonamiento, si actuamos bajo hipótesis reinantes (paradigma) está claro que si la explicación y fundamento del uso de psicofármaco es algún desequilibrio químico, está claro que debemos mantener el medicamento ya que su suspensión nos remite a tal desequilibrio. Ahora bien, si las hipótesis son otras, cambia nuestra mirada, y es posible repensar la prescripción de otra manera más natural (paradigmas de Kunh). Es en este momento cuando volvemos a nuestra propuesta original; el reflexionar, en este contexto, sobre el uso crónico de psicofármacos por muchos motivos. Uno de ellos es el no tener evidencia científica sobre la eficacia o efectividad, para la mayoría de los casos, que se deban usar en forma indefinida. Aunque también debemos cuestionarnos y reflexionar en el qué hay detrás desde el punto de vista etiopatogénico y fisiopatológico de este organismo vivo y su entorno, que, en algunas circunstancias, al retirar la medicación, reaparezca la sintomatología.

Pongamos algunos ejemplos del riesgo a que estamos expuestos. En el caso de las benzodiacepinas, el desarrollo de tolerancia hace difícil sostener su uso más allá de las 12 semanas. Para los antidepresivos el nivel de eficacia en relación al placebo si bien significativo estadísticamente del punto de vista de la significancia clínica, es modesto en el mejor de los casos. Los antipsicóticos tanto típicos como atípicos han crecido en su consumo principalmente en usos off label. Pero del punto de vista de los riesgos hay suficientes datos sobre el peligro que genera su uso crónico. Las caídas y deterioro cognitivo (esto último no siempre reversible al suspender el medicamento) de las benzodiacepinas, el riesgo de disquinesia tardía o el síndrome metabólico y el aumento de mortalidad cardiovascular por uso de antipsicóticos o la disforia tardía y dependencia, de los antidepresivos nos debe llamar a la reflexión.

Estoy refiriéndome al alto consumo crónico y no a aquellas indicaciones específicas bien establecidas en donde los psicofármacos junto a otros tratamientos pueden brindar alivio sintomático, mejoría de la calidad de vida, mejorar el acceso a otras formas de tratamiento, aunque no curación por supuesto. Entonces, frente al abuso que estamos haciendo en poblaciones donde la efectividad es dudosa (y la eficacia no demostrada) pero, donde el riesgo está establecido, la desprescripción-deshabitación se impone. Tener en cuenta siempre, ante el inicio de toda indicación de tratamiento medicamentoso, el comunicar al paciente y/o familiar que es lo que vamos a tratar, cuáles son los objetivos, expectativas, riesgos y, especialmente, que dicha prescripción durará cierto tiempo, realizándose el retiro de este o estos medicamentos en el momento oportuno, siguiendo, en forma cercana, la evolución de su patología antedicho retiro.

Conclusión

Por último, no justifiquemos nuestra prescripción por el dudoso mecanismo de acción de los medicamentos sino por resultados, por el seguimiento del paciente, por evidencia que sea realmente contundente estadística y sobretodo clínicamente significativa. La concepción sistémica del medicar apunta a tomar en cuenta al paciente como un todo, y a respetar sus creencias para establecer un acuerdo terapéutico. El hecho que el placebo tenga cada vez más efecto nos habla de las propias características del paciente. La medicina basada en la evidencia no sostiene el uso crónico indefinido de los psicofármacos, y recomienda considerar los tres pilares: las pruebas disponibles (somos nosotros los que debemos filtrar y aprender a leer los artículos y establecer pertinencia, validez interna y externa y significancia), la experiencia del médico y las creencias del paciente. Quizás es hora de ir revisando nuestras prácticas especialmente si se basan en hipótesis no demostradas y le prestamos más atención a datos del mundo real de la farmacología clínica.

Bibliografía

- 1. Albújar P. Iatrogenia. Iatrogenia [Revista en Internet]. Octubre-Diciembre 2004. [Acceso 20 Marzo 2015]; 43 número 5. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2004/oct-dic04/229-232.html>.
- 2. Allegro L. Ética En: Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia Febrero 2013 N° 78 Pág. 7.
- 3. Erazo A. Un enfoque sistémico para comprender y mejorar los sistemas de salud. Rev-Panam Salud Publica. 2015;38(3):248-53.
- 4. Erazo R.: Depresión e inflamación: ¿Una relación más allá del azar? . REV. MED. CLIN. CONDES - 2020; 31(2) 188-196.
- 5. Eynard A.: Inflamación de "bajo grado" en

- el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. Pinelatinaoamericana. 2021 1(1), 3-11.
- 6. Fabris J., Nemirovsky M. Los factores económicos y la prescripción farmacológica. En: Wikinski S., Juffe G.S. El tratamiento farmacológico en Psiquiatría 2da ed. Bs. As. Editorial Panamericana Mayo 2013 p. 53.
- 7. Hernandez D.: Origen y consecuencias de la inflamación en la depresión. Tesis doctoral Madrid 2018.
- 8. Torales J, Arce A. Principios de Psicofarmacología: una introducción. Medicina Clínica y Social. 2017;1(1): 54-99.
- 9. Volkow D. Nora. M.D, Los medicamentos de prescripción: Abuso y adicción. NIH:

- National Institute on Drug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/referencias>.
- 10. Volkow D. Nora. M.D, DrugFacts: Medicamentos con o sin prescripción médica. NIH: National Institute on Drug Abuse. [Acceso 20 Marzo 2015]; Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/term/160/DrugFacts>.
- 11. Zieher L. Ética y uso racional de psicofármacos en medicina y psiquiatría En Zieher L. y col., Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas (Prólogo p. iii). Buenos Aires: FEFYM. 2003.