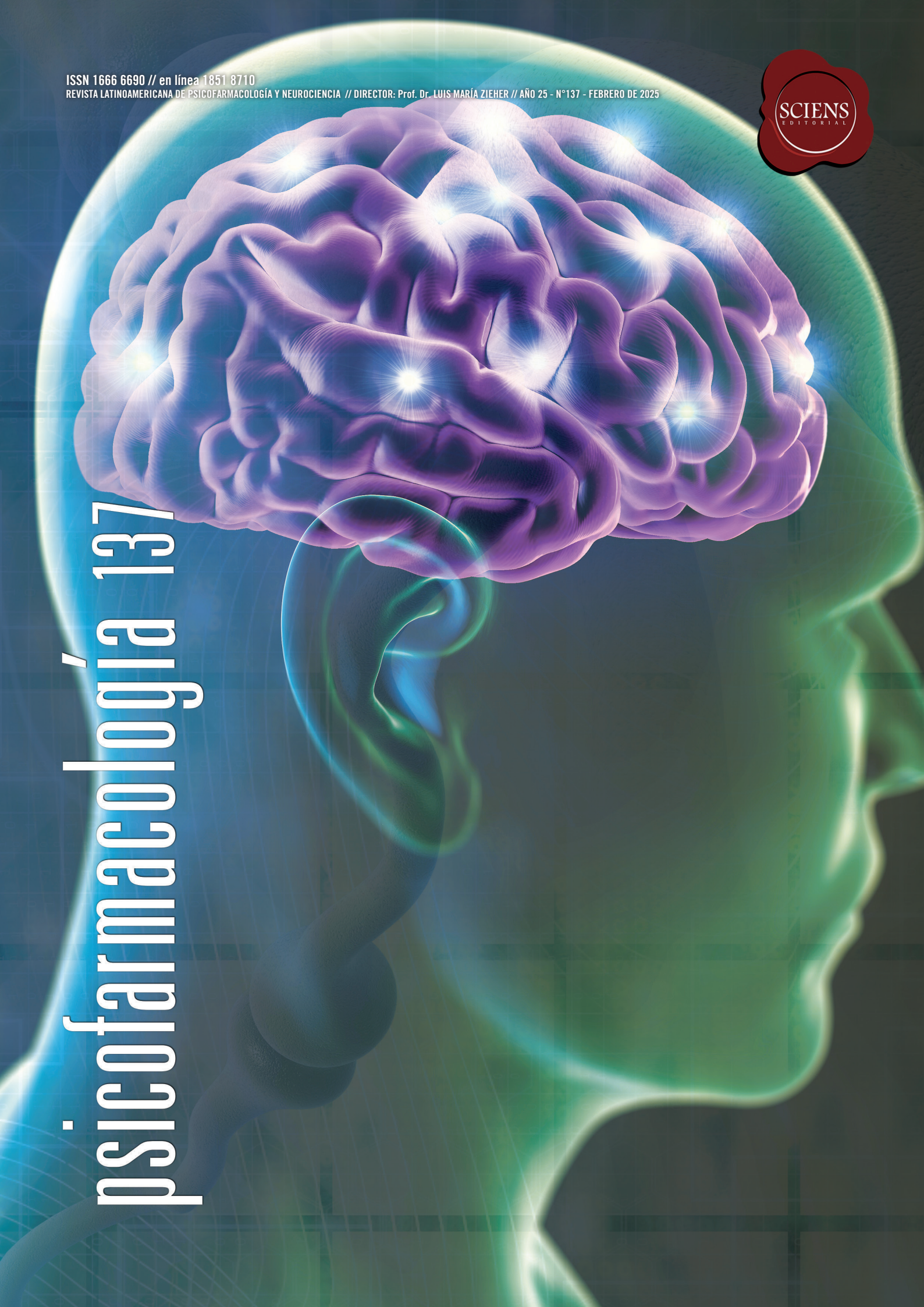


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 25 - N°137 - FEBRERO DE 2025



psicofarmacología 137



Psicofarmacología

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

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Actualización del tratamiento de la depresión postparto

Dr. Alexis Mejías Delamano, Dr. Héctor Alejandro Serra

15 | Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Auxilios diagnósticos y tratamiento farmacológico

Dr. José Alberto Angemi

25 | Sinaptogénesis: haciendo caminos

Dra. Gabriela B. Acosta

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 HONORARIO

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

DIRECTOR EDICIÓN ARGENTINA

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).

DIRECTOR EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra.

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR

Dr. Alexis Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

COORDINACIÓN Y DISEÑO

Lic. Leandro Otero

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Allegro Fabián

Antúñez Paula

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martin J.

Forcada Pedro

Kabanchik Alicia

Sánchez Toranzo Adriana

Serfaty Edith

Tamosiunas Gustavo

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, deslindeando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Dr. Alexis Mejías Delamano¹, Dr. Héctor Alejandro Serra²

Fecha de recepción: 30 de octubre de 2024
Fecha de aceptación: 2 diciembre de 2024

1. Médico especialista en Psiquiatría.

Médico especialista en Farmacología.

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

Docente de Posgrado en Psicofarmacología (UBA, UCES, IPSA, Grupo SINAPSIS).

Presidente de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

2. Médico especialista en Farmacología (UBA).

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

Director de la Carrera de Médico especialista en Farmacología, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Director de la Diplomatura Universitaria en Psicofarmacología Práctica (UCES).

Editor y Miembro del Consejo Científico de la Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia (Ed. Sciens).

Actualización del tratamiento de la depresión postparto

Resumen

La depresión postparto (DPP) es una entidad clínica habitual que afecta a 2 de cada 10 mujeres que se convierten en madres. Constituye una patología con gran impacto en la Salud Pública. El tratamiento de las mujeres con diagnóstico de DPP se basa en un enfoque multidisciplinario (terapia psicológica, tratamiento psiquiátrico, apoyo grupal, entre otras estrategias). Actualmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la DPP moderada a severa. Por otro lado, hasta hace unos años, la DPP se encontraba huérfana de un tratamiento farmacológico específico. Sin embargo, desde el año 2019 se han aprobado un par de fármacos para el tratamiento específico de las mujeres que padecen de DPP moderada a severa basados en la modulación de la neurotransmisión GABAérgica: brexanolona y zuranolona.

Palabras clave

Depresión – Posparto – Antidepresivos.

Mejías Delamano AM, Serra HA. “Actualización del tratamiento de la depresión postparto”. *Psicofarmacología* 2025;137:04-14x.

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

Introducción

La depresión postparto (DPP) es una entidad clínica habitual que afecta a 2 de cada 10 mujeres que se convierten en madres. Mas allá del impacto en la salud psíquica de la propia mujer, la DPP posee una serie de implicancias a nivel del recién nacido, su pareja o persona significativa que la acompaña, sus familiares y/o amigos cercanos. La DPP constituye una patología con gran impacto en la Salud Pública, no solo desde la perspectiva de la frecuencia poblacional sino también en términos de Salud Mental.

Desde la antigüedad es bien conocido que, durante los meses posteriores al parto, la mujer experimenta una mayor

vulnerabilidad psíquica y anímica (1). La DPP es una afección clínica que se encuentra presente aproximadamente en el 20% de las mujeres, constituyendo la complicación más frecuente del parto (2, 3). La incidencia de DPP oscila entre el 7 y el 15% en los primeros 3 meses posparto, lo que sugiere que las mujeres en la etapa postparto presentan tasas de depresión similares a la población general (2). La tasa de prevalencia de DPP tiene un rango entre el 7 y el 13% en los países de elevados ingresos y una prevalencia mayor del 20% en aquellos países con bajos ingresos (4).

El factor de riesgo más fuerte de DPP es un episodio previo en otro embarazo, por lo cual se estima que entre el 25 y el 50% de las mujeres presentaran una recurrencia de este

cuadro (5). La severidad de la depresión periparto es variable, siendo en algunos casos muy grave y requerir un tratamiento intensivo debido a las potenciales consecuencias para la propia paciente, el recién nacido y su entorno familiar (1-3).

Embarazo y sus efectos fisiológicos

El **embarazo** es una etapa de grandes cambios en el cuerpo y la mente de la mujer, tiene una duración de 40 semanas, pero existe una gran variabilidad de la extensión que oscila entre las 38 y las 42 semanas (6, 7). Al principio, la mujer embarazada presenta varios síntomas producto de los cambios hormonales, tales como náuseas, vómitos, mareos, micción frecuente, amenorrea, sueño frecuente. Estos cambios son los que permitirán que se generen los procesos necesarios en el cuerpo de la mujer para gestar una nueva vida (6-9). Existe una serie de cambios hormonales en la mujer que abarcan tanto el embarazo como el parto y el puerperio inmediato y mediato. La figura 1 resume estos cambios plasmáticos hormonales (principalmente estradiol, progesterona y cortisol) (10, 11) (Ver Figura 1).

El embarazo es una experiencia estresante, provocada por las variaciones corporales y anímicas de la mujer que impactan en su biología al alterarse sus hábitos, el ciclo sueño-vigilia y la percepción del mundo que la rodea. Todos estos cambios la hacen propensa a padecer estados de ansiedad,

cambios frecuentes de humor y ambivalencia afectiva. Esta situación estará más acentuada en el primer y último trimestre del embarazo. Cabe destacar que la mujer embarazada puede tener diversas patologías, como anemia, disfunción tiroidea, diabetes gestacional, que en general suelen confundirse con la presencia de sintomatología depresiva (15).

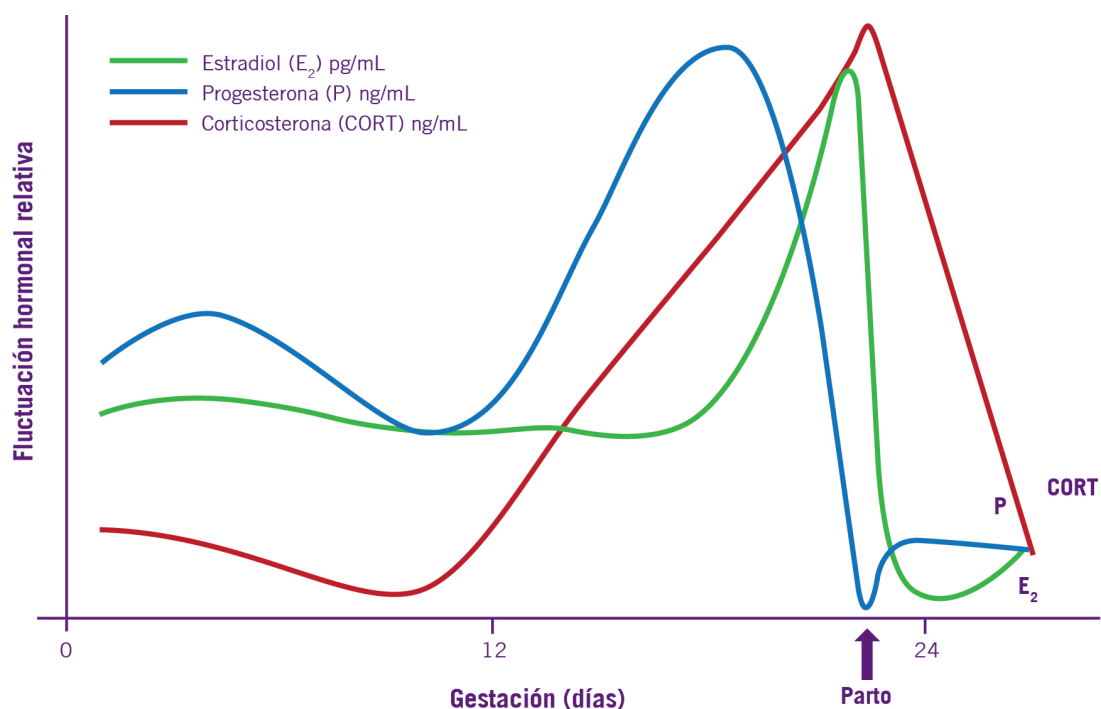
Tratamiento psiquiátrico

El tratamiento de las mujeres con diagnóstico de depresión postparto se basa en un enfoque multidisciplinario (terapia psicológica, tratamiento psiquiátrico, apoyo grupal, etc.) teniendo en cuenta la especificidad de la etapa perinatal. El objetivo principal del tratamiento, desde el punto de vista psiquiátrico, es mejorar el estado de ánimo de la mujer y minimizar los riesgos para el embrión/feto (1-3). Una de las necesidades a tener en cuenta en el tratamiento de la DPP es el mantenimiento del contacto de la madre con su bebé. Los enfoques terapéuticos a llevar cabo dependen de la severidad de la DPP:

- **Depresión postparto leve a moderada:** psicoterapia individual o grupal asociada o no con antidepresivos, terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia interpersonal, psicoterapia psicodinámica, intervenciones psicosociales.
- **Depresión postparto moderada a severa:** antidepresivos asociada a psicoterapia.

Figura 1

Fluctuación de los niveles plasmáticos de hormonas durante el embarazo, parto y puerperio inmediato/mediato



Modificado de Brummelte S, et al., Hormones and Behavior. 2016, 77: 153-166.

Tratamiento farmacológico

El objetivo principal del tratamiento farmacológico es la remisión de los síntomas depresivos y la posterior prevención del episodio depresivo, con el fin de que la paciente retorne a los niveles de funcionamiento y calidad de vida previos. El tratamiento farmacológico de la DPP se compone de 2 fases: la fase aguda y la de mantenimiento. La etapa aguda del tratamiento tiene una duración promedio de 12 semanas y depende de la severidad del cuadro clínico. La etapa de mantenimiento puede tener una duración de hasta 2 años, o incluso, más tiempo.

Se ha evidenciado que aquellas mujeres que padecen de depresión y abandonan su medicación antidepresiva cerca del momento de la concepción, presentan una mayor tasa de recurrencia de la sintomatología depresiva en comparación con las mujeres que continúan con el tratamiento antidepresivo. Asimismo, se ha observado en diversos estudios que las mujeres con un episodio depresivo cercano al embarazo o con antecedente de 4 o más episodios depresivos previos, poseen un mayor riesgo de presentar una recurrencia de la depresión durante el embarazo (4).

El tratamiento de base de la depresión postparto es la administración de fármacos antidepresivos. Es importante tener en cuenta que todos los antidepresivos se excretan en la leche materna, lo que no contraindica necesariamente su uso durante la lactancia materna. La elección del fármaco debe basarse, principalmente, en los antecedentes de respuesta favorable durante el embarazo o episodios depresivos anteriores, el diagnóstico de la paciente (o fenotípico de la depresión) y sus comorbilidades. Si se inicia un tratamiento antidepresivo *de novo* (o sea en mujeres que nunca recibieron terapia antidepresiva anteriormente), es importante elegir un antidepresivo con perfil de uso más favorable durante la lactancia. Si hubiera que emplear un antidepresivo no seguro en la lactancia materna, existe siempre la opción de evitar la exposición del bebé no lactando. La dosis a utilizar deberá ser la más baja posible dentro del rango de dosis de cada fármaco, ya que las mujeres en el periodo postparto tienen un aumento de la sensibilidad a los efectos adversos de los fármacos. Una estrategia posible es el uso de las dosis más bajas durante los primeros 4 días para, posteriormente, titular a la mínima dosis efectiva (5-8).

Existen situaciones en las cuales las pacientes a pesar de recibir tratamiento antidepresivo presentan recurrencia de su sintomatología depresiva. En ocasiones este hecho se debe a que la paciente está recibiendo dosis inadecuadas, ya que las concentraciones plasmáticas del antidepresivo son más bajas que las esperadas debido a los cambios farmacocinéticos que sufren los fármacos durante el embarazo (esto se ha observado con el uso de sertralina, citalopram, fluoxetina, escitalopram), por lo cual se requiere el ajuste de las dosis ante la presencia de síntomas tempranos de recaída de la depresión con el objetivo de evitar la recurrencia del cuadro (4).

Por otro lado, existe una frecuente percepción de elevado

riesgo con el uso de fármacos durante el embarazo, tanto en las propias mujeres como en los profesionales de la salud, en especial en el caso de los psicofármacos. Esto puede desencadenar en la decisión por parte de la mujer de interrumpir el tratamiento antidepresivo durante el embarazo, con las consecuencias de la depresión no tratada (mencionadas más adelante en la Tabla) y la consecuente recaída de la enfermedad (9). En el caso que la mujer embarazada decida suspender el tratamiento con fármacos antidepresivos, se debe realizar un monitoreo cercano para detectar en forma temprana la reaparición de la sintomatología depresiva, teniendo un plan terapéutico consensuado con la paciente para llevar a cabo ante tal situación (4).

Actualmente los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la DPP moderada a severa**, debido a su perfil de seguridad favorable y su seguridad relativa ante casos de sobredosis en comparación con los antidepresivos tricíclicos (ATC). La sertralina y el citalopram son los ISRS de primera elección para la depresión durante el embarazo y la lactancia. La sertralina se considera de elección en el caso de un inicio de un tratamiento *de novo* y durante la lactancia materna, debido a su menor pasaje a leche materna y la menor cantidad de efectos adversos que genera. La exposición del lactante parece ser mayor con fluoxetina (como consecuencia de su prolongada vida media de eliminación), por lo que debe utilizarse con precaución durante la lactancia y solamente en mujeres con historia de respuesta previa favorable al fármaco. La paroxetina pertenece actualmente a la categoría D en el embarazo de acuerdo con la clasificación de la FDA (*Food and Drug Administration*) debido a que aumenta entre 1,5 y 2 veces el riesgo de malformaciones cardiovasculares (defectos en la formación del septo ventricular). La dosis de 25 mg/día de paroxetina se ha asociado al desarrollo de efecto teratogénico. Sin embargo, la paroxetina tiene clasificación L2 con relación a su uso durante la lactancia materna, por lo que se considera una opción terapéutica adecuada en esta etapa (5, 7, 8, 10-13).

Otros grupos farmacológicos (antidepresivos duales como la venlafaxina y el modulador de la serotonina y noradrenalina mirtazapina) pueden ser usados cuando la madre alcanzó la remisión clínica con ellos en la etapa antenatal o en el caso que los ISRS de primera línea sean inefectivos o pobremente tolerados. Se ha observado que el uso de venlafaxina en el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de hemorragias y produce el incremento de la frecuencia de síntomas de mala adaptación perinatal. Con respecto a los ATC (amitriptilina, imipramina, desipramina), son un grupo terapéutico de reconocido perfil de seguridad en el embarazo y la lactancia. En la tabla 1 se resume el perfil de seguridad de los diversos antidepresivos en el embarazo (clasificación de la FDA) y/o lactancia (3, 5, 8, 10-12, 15).

Las consecuencias de una DPP no tratada son diversas (2, 3, 6), como se resume en la tabla 2. Asimismo, es frecuente que las pacientes con DPP requieran de un mayor tiempo

para obtener una respuesta terapéutica y suelen recibir más frecuentemente politerapia en comparación con las mujeres con TDM no perinatal (17).

Guías de tratamiento

Con respecto a los ISRS, las directrices actuales coinciden en evitar el uso de paroxetina durante el embarazo, ya que su utilización se asocia con mayor riesgo de malformaciones cardiovasculares congénitas en el recién nacido (21-23). Por este hecho la FDA oportunamente re-clasificó a esta droga como categoría D en el embarazo. Asimismo, la Guía ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, EE. UU.)

recomienda un examen fetal por ecocardiografía en el caso de un antecedente de exposición a paroxetina durante las etapas tempranas del embarazo (23).

La mayoría de las guías puntualizan a la fluoxetina como un fármaco desfavorable para el tratamiento de la DPP debido a su prolongada vida media y su detección en la leche materna (21-24). Cabe destacar que solamente una guía de tratamiento (NHS de España) sugiere el uso de fluoxetina en la DPP (23).

La mayoría de las guías coinciden plenamente sobre el uso de sertralina durante el período posparto, principalmente por su perfil favorable durante la lactancia (21-24). Tanto la Guía CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment*,

Tabla 1

Perfil de seguridad de los antidepresivos en el embarazo y la lactancia

Grupo terapéutico	Antidepresivo	Categoría en el embarazo (FDA)	Categoría de riesgo en lactancia
Antidepresivo tricíclico	Amitriptilina	B y C	L2
Antidepresivo tricíclico	Desipramina		
Antidepresivo tricíclico	Nortriptilina		
IMAO-A	Clomipramina		
Bloqueante de receptores alfa-adrenérgicos pre-sinápticos	Mianserina		
ISRS	Sertralina		
Modulador de la serotonina	Trazodona		
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina	Reboxetina		
IRSN	Venlafaxina		L3
Modulador de la serotonina y noradrenalina	Mirtazapina		
ISRS	Citalopram		
Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropión		
ISRS	Escitalopram		
	Fluoxetina		
	Paroxetina	D	L2

Categorías de riesgo en la lactancia: L1: el más seguro, L2: más seguro, L3: moderadamente seguro, L: posiblemente peligroso, L5: contraindicado

Categoría de riesgo en embarazo según FDA: ver Anexo 1

Modificado de Samochowiec J, et. al., *Psychiatr Pol.* 2019, 53: 245-262.

Canadá) como la guía danesa (2014) coinciden en considerar al citalopram como un fármaco de preferencia en el manejo de la DPP debido al mínimo riesgo en su uso durante la lactancia y su eficacia durante el período posparto (23). La guía escocesa SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) recomienda el uso de los ISRS y antidepresivos tricíclicos en los casos de DPP moderada a severa, teniendo consideración adicional en la lactancia (grado de recomendación B) (23). Asimismo, esta guía desaconseja el uso de la terapia hormonal (derivados de estrógenos y progestágenos), como así tampoco, la utilización de la hierba de San Juan (también conocida como ácido hipérico). En la tabla 3 se resumen las principales recomendaciones de las diferentes guías de tratamiento internacionales (21-23) (Ver Tabla 3).

Nuevos fármacos

Hasta hace unos años, la depresión postparto se encontraba huérfana de un tratamiento farmacológico específico. Sin embargo, el día 19 de marzo del año 2019 se aprobó por parte de la FDA el primer fármaco para el tratamiento específico de las mujeres que padecen de DPP moderada a severa: la **brexanolona**.

Brexanolona

Durante el proceso de investigación clínica, la brexanolona estuvo incluida en un programa de desarrollo farmacoclinico como una **terapia de avanzada**, ya que estaba enfocada en el tratamiento de una patología grave y en los estudios clínicos preliminares se habían observado resultados clínicos sustanciales en comparación con el tratamiento disponible hasta ese momento (tratamiento estándar). Este programa de desarrollo clínico de brexanolona fue avalado por FDA y fue el primero

específicamente para el tratamiento farmacológico de la DPP (30-32). Finalmente, luego de un proceso de evaluación de los resultados de los estudios clínicos, en marzo del año 2019 se aprobó su comercialización (30, 31). Por lo tanto, **brexanolona constituyó la primera droga aprobada por la FDA específicamente para el tratamiento de la DPP**. Asimismo, **constituye el primer neuroesteroide aprobado en la Neuropsiquiatría** (39).

La brexanolona se encuentra incluida en un Programa de Mitigación de Riesgos (REMS en sus siglas en inglés, *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) debido al riesgo de desarrollo de sedación excesiva o repentina pérdida de la conciencia durante su administración (30-34). La paciente tratada con brexanolona debe ser monitoreada permanentemente por medio de oximetría de pulso en un centro médico durante la infusión de la droga y se aconseja que esté acompañada por su hijo/a durante el tratamiento (30-33).

La brexanolona es un esteroide neuroactivo, de pequeño tamaño molecular y actúa como un modulador alostérico positivo del receptor GABA-A sináptico y extra sináptico (30-35) (Ver Figura 2).

La brexanolona constituye una formulación sintética y soluble de la alopregnanolona, la cual posee baja solubilidad en agua, escasa biodisponibilidad oral y es rápidamente metabolizada. La alopregnanolona es una hormona cerebral y metabolito de la progesterona cuyas concentraciones aumentan rápidamente durante el embarazo, llegando a su pico máximo en el tercer trimestre de gestación. Es un neuroesteroide que se encuentra disminuido en el posparto, como así también, en diversos cuadros psiquiátricos tales como la depresión y ansiedad. Se considera a la reducción de los niveles de alopregnanolona como la principal causa fisiopatológica de la DPP. El estrés crónico y repetido genera una disminución sig-

Tabla 2

Consecuencias de la depresión postparto no tratada adecuadamente

• Alteraciones nutricionales por pérdida de apetito y desgano de la madre.
• Pérdida de interés por los cuidados prenatales, descuido en el cumplimiento de indicaciones médicas.
• Riesgo de abuso de sustancias (drogas psicoactivas, alcohol, tabaco)
• Alteración del vínculo madre-hijo/a
• Impacto en el desarrollo psicofísico del hijo/a (a nivel emocional, conductual y cognitivo)
• Mayor incidencia de prematuridad, bajo peso al nacer, bajos valores en la escala de Apgar, menor circunferencia cefálica.
• Aumento del riesgo de depresión puerperal
• Filicidio (20 al 30% de las mujeres que lo cometen tiene un episodio depresivo).
• Muerte materna (21% de las muertes maternas ocurren durante un trastorno depresivo grave).

nificativa de las concentraciones séricas de alopregnanolona. La alopregnanolona se sintetiza en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, principalmente en las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y células de Schwann) y diversas células neuronales progenitoras (34-38).
Cuando se encuentra en bajas concentraciones, la alopregnanolona actúa intensificando la acción del neurotransmisor

GABA sobre su receptor (alterando la frecuencia y duración de apertura del canal de cloro) y cuando se encuentra en altas concentraciones puede activar directamente el receptor GABA-A. Como consecuencia de la interacción con el receptor GABA, se incrementa la inhibición neuronal, con la consecuente acción ansiolítica y sedativa. En forma adicional, la alopregnanolona produce una potenciación de la liberación de

Tabla 3
Guías internacionales de tratamiento de la depresión durante el embarazo y postparto

Guía	Origen	Año	Recomendación farmacológica	
			Fármaco preferido	Fármaco/s no preferidos
CANMAT	Canadá	2016	Sertralina, citalopram	Paroxetina, fluoxetina
Danesa	Dinamarca	2014	Sertralina, citalopram	Paroxetina, fluoxetina
VA/DoD	EE.UU.	2016	Sertralina	Paroxetina, fluoxetina
APA	EE.UU.	2010	-	Paroxetina
ACOG	EE.UU.	2008	-	Paroxetina
RANZCP	Australia y Nueva Zelanda	2015	-	Paroxetina, fluoxetina, venlafaxina
DGPPN	Alemania	2017	-	Paroxetina, fluoxetina

Modificado de Molenaar N, et. al., Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2018, 52: 320-27.

Figura 2
Mecanismo de acción de brexanolona

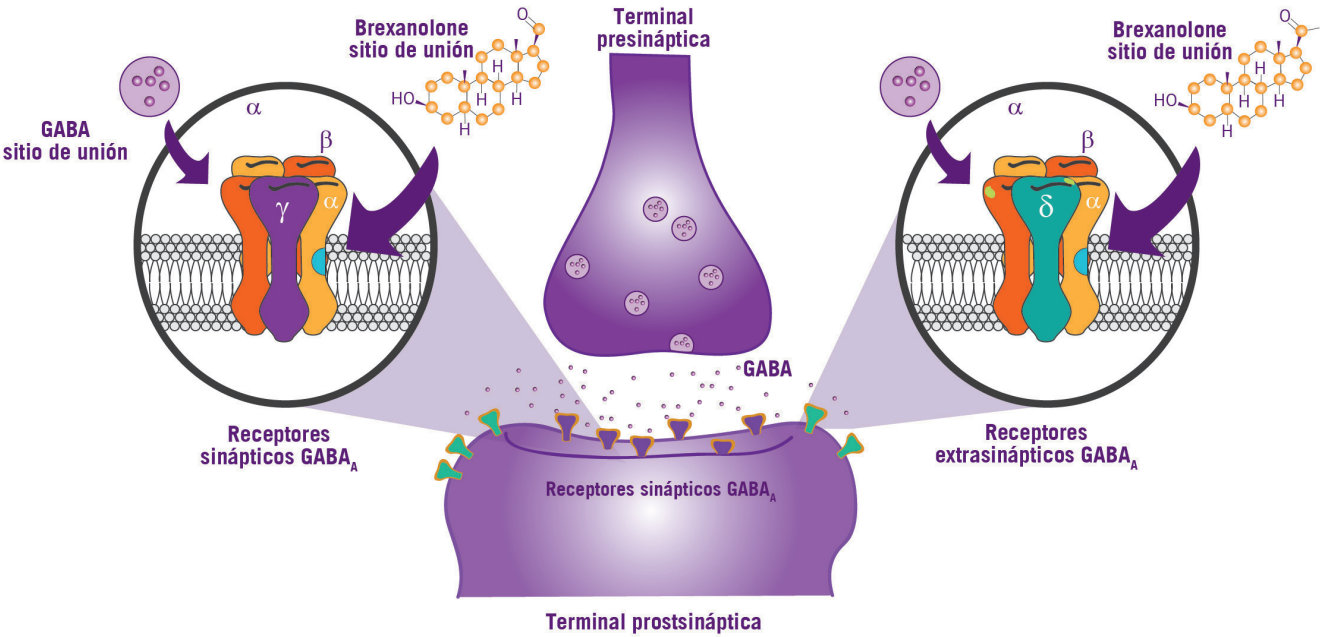
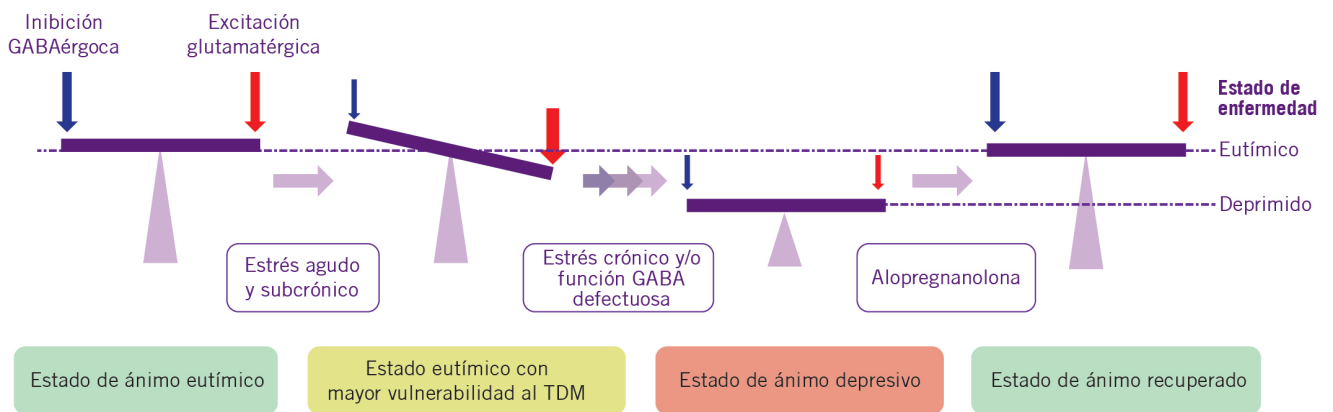


Figura 3

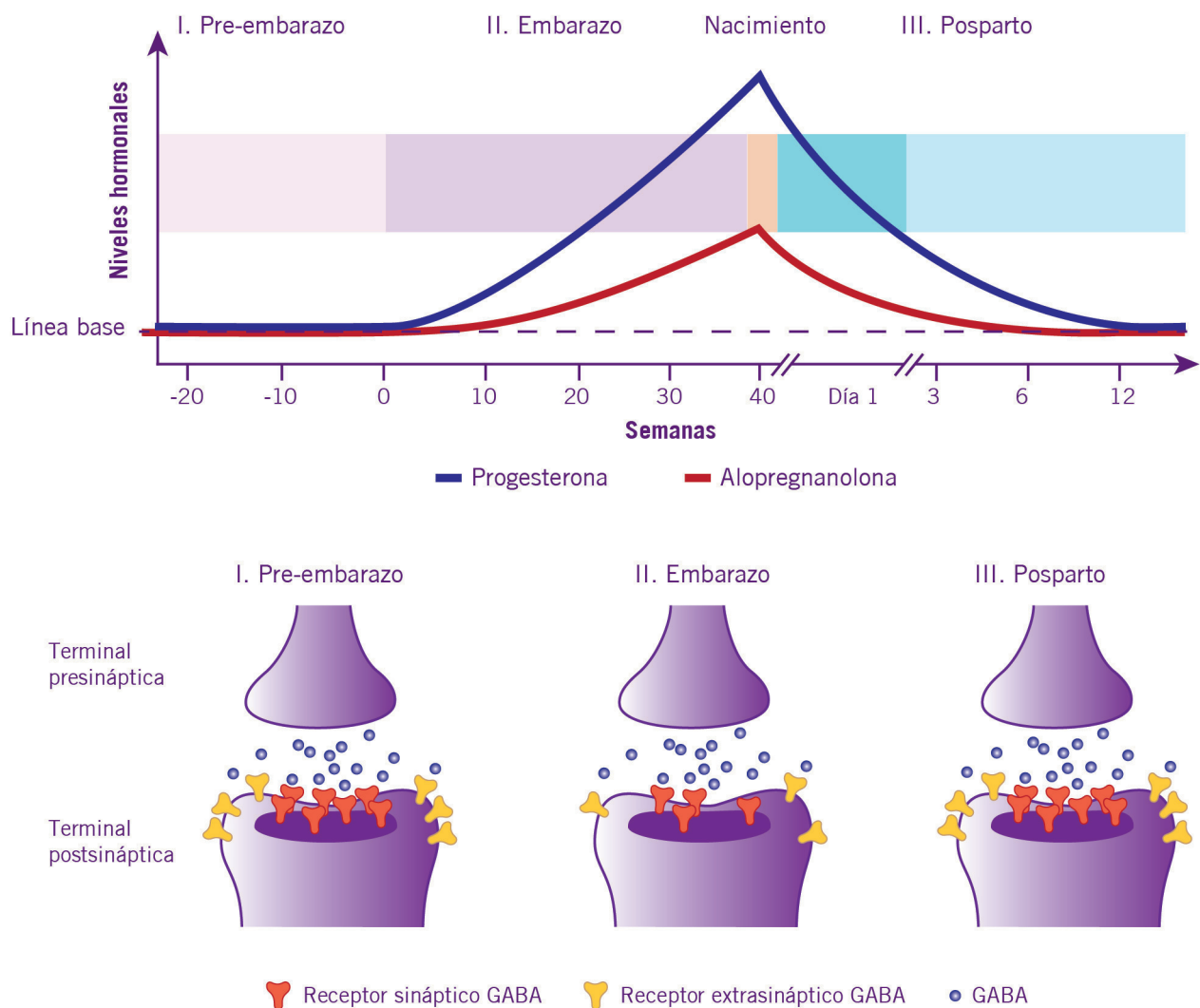
Hipótesis del déficit GABAérgico de los cuadros depresivos



Modificado de Luscher B. F1000Research 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):75.1.

Figura 4

Señalización GABAérgica en el periodo perinatal y su afectación por las fluctuaciones de los niveles de neuroesteroides y cambios en la expresión de las subunidades del receptor GABA-A



Modificado de Meltzer-Brody S, et al. Neurobiology of Stress. 2020.

dopamina (DA) que intensifica los sentimientos de placer y recompensa en los sujetos (30, 31, 34-38) (Ver Figuras 3 y 4).

La alopregnanolona es un potente modulador alostérico del receptor GABA-A con diversos efectos adicionales:

- Potenciación de la neurogénesis
- Favorece la mielinización
- Promueve la neuroprotección/neurotrofismo
- Reduce la muerte celular
- Efectos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA)

La administración de brexanolona se realiza por vía parenteral a través de una infusión continua durante 60 horas (aproximadamente 2 días y medio). La dosis se calcula de acuerdo con el peso corporal de la paciente, siendo la dosis máxima de 90 µg/kg/hora (incluyendo la titulación y descenso posterior de la dosis) (30-32). La dosis endovenosa alcanza las concentraciones plasmáticas de alopregnanolona, acercándose a los valores séricos endógenos del final del embarazo. Las concentraciones de alopregnanolona se detectan en la leche materna de las pacientes que se encuentran recibiendo brexanolona, siguiendo en forma cercana sus concentraciones plasmáticas y declinan en forma rápida cuando finaliza la infusión de 60 horas, siendo las concentraciones totalmente indetectables luego de 3 días de suspendida la administración de la droga. No se ha evidenciado la acumulación de alopregnanolona en plasma o leche materna luego del tratamiento con brexanolona (36, 40, 41).

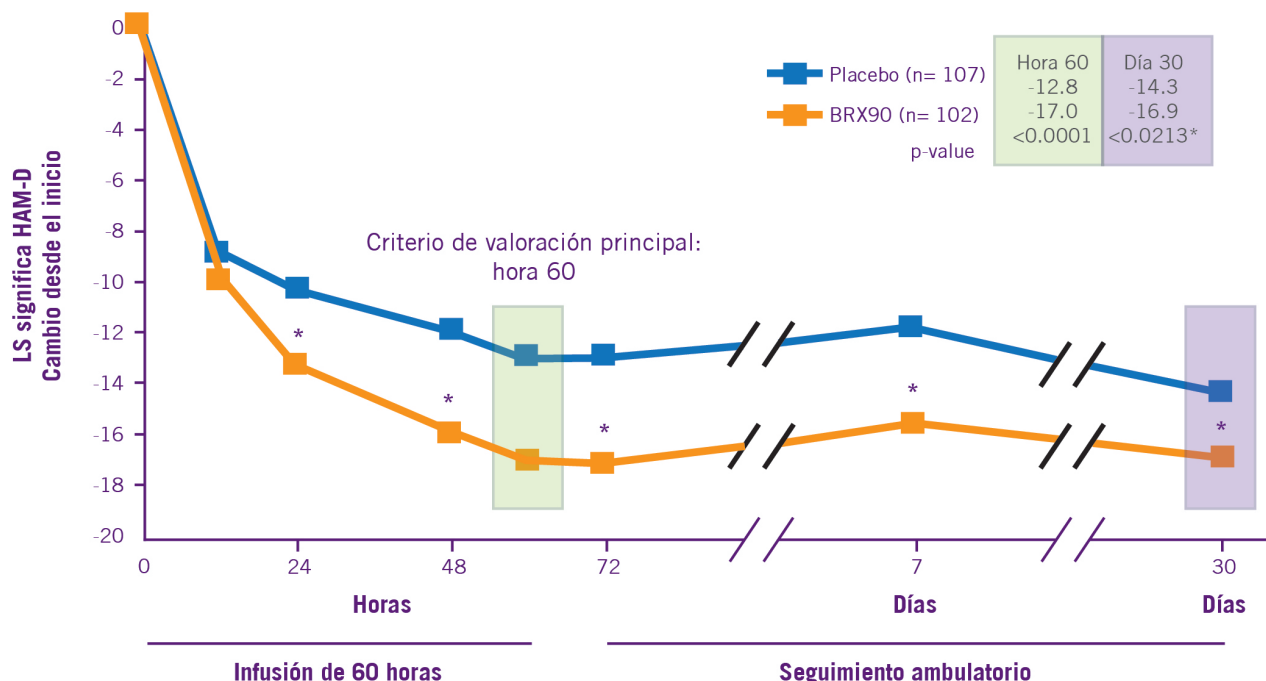
Con respecto a su farmacocinética, la brexanolona después

de su administración parenteral presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99%) con una vida media de eliminación de 9 horas. Tiene un volumen de distribución de 3 L/kg, lo cual sugiere una amplia distribución en los tejidos. Se metaboliza a nivel extrahepático por medio de vías no relacionadas al citocromo P450 (principalmente a través de cetoreducción, glucuronidación y sulfatación). Por lo anteriormente mencionado, no se requiere ajuste de la dosis de brexanolona en caso de alteración de la función hepática normal. La excreción de brexanolona se realiza por heces (47%) y orina (42%). La brexanolona pasa a leche materna, sin embargo, es muy baja la exposición del infante a este fármaco. Luego de 36 horas de finalizada la infusión de la droga, se han encontrado concentraciones menores a 10 ng/ml del fármaco. Esto sugiere que la máxima dosis relativa al infante fue del 1 al 2% durante la infusión de brexanolona. Sumado a esto, la base de datos denominada Drugs and Lactation Database (Lact-Med) recomienda lo siguiente: “debido a la baja cantidad de brexanolona en la leche materna y su baja biodisponibilidad, no se debería esperar que este fármaco genere algún efecto adverso en infantes que amamantan” (40, 41). Sin embargo, los efectos de cualquier dosis de brexanolona sobre el infante son desconocidos (30, 32, 42-44).

La brexanolona se caracteriza por su marcada rapidez de acción, muy superior a los antidepresivos convencionales actualmente comercializados (ISRS, antidepresivos duales, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos multimodales) los cuales tienen una latencia de acción terapéutica (entre 4 a 6 semanas) junto con bajas tasas de remisión sintomática. En

Figura 5

Mejoría de los valores de la escala HAM-D con la administración de brexanolona versus placebo



Modificado de Meltzer-Brody S, et al. Neurobiology of Stress. 2020.

diversos estudios clínicos se observó que a las 24 horas de la administración de brexanolona las pacientes presentaban una significativa mejoría de la sintomatología depresiva. Esta mejoría sintomática se sostenía, inclusive, hasta el séptimo día post-administración del fármaco. Esta rapidez de acción antidepressiva de la brexanolona favorece la recuperación en breve tiempo de las pacientes depresivas, reduciendo el riesgo de autolesiones y el riesgo para el propio bebé, como consecuencia de la falta de atención o interacción/cuidados por parte de la madre (42-44).

También se ha evidenciado una significativa disminución de la sintomatología depresiva en pacientes con DPP con la administración de 90 µg/kg/h de brexanolona, más allá del antidepressivo utilizado hasta ese momento (sertralina, bupropión). Esta mejoría sintomática se reflejaba en una reducción significativa ($p=0.028$) a las 60 horas de infusión de brexanolona en los valores de la escala HAM (Escala de Depresión y Ansiedad de Hamilton). El efecto terapéutico sostenido (durante al menos 1 mes posterior a la única administración endovenosa) es una arista que le brinda a esta molécula una importancia destacada dentro del arsenal terapéutico actual de la depresión postparto (42-44).

Otro estudio clínico evaluó la eficacia y seguridad de la brexanolona en mujeres con DPP severa. Se observó una mejoría de la sintomatología depresiva en forma rápida y sostenida

determinada por medio de diversas escalas (HAM-D, EDPPE, GAD-7) (30). Los valores de todas las escalas disminuyeron luego del inicio de la terapia con brexanolona y permanecieron bajas a través de todo el período de administración del fármaco hasta el final de su infusión (a las 60 horas). Asimismo, al obtenerse una reducción menor de 7 puntos en la escala HAM-D, se logró la remisión sintomática de las pacientes (30) (Ver Figura 6).

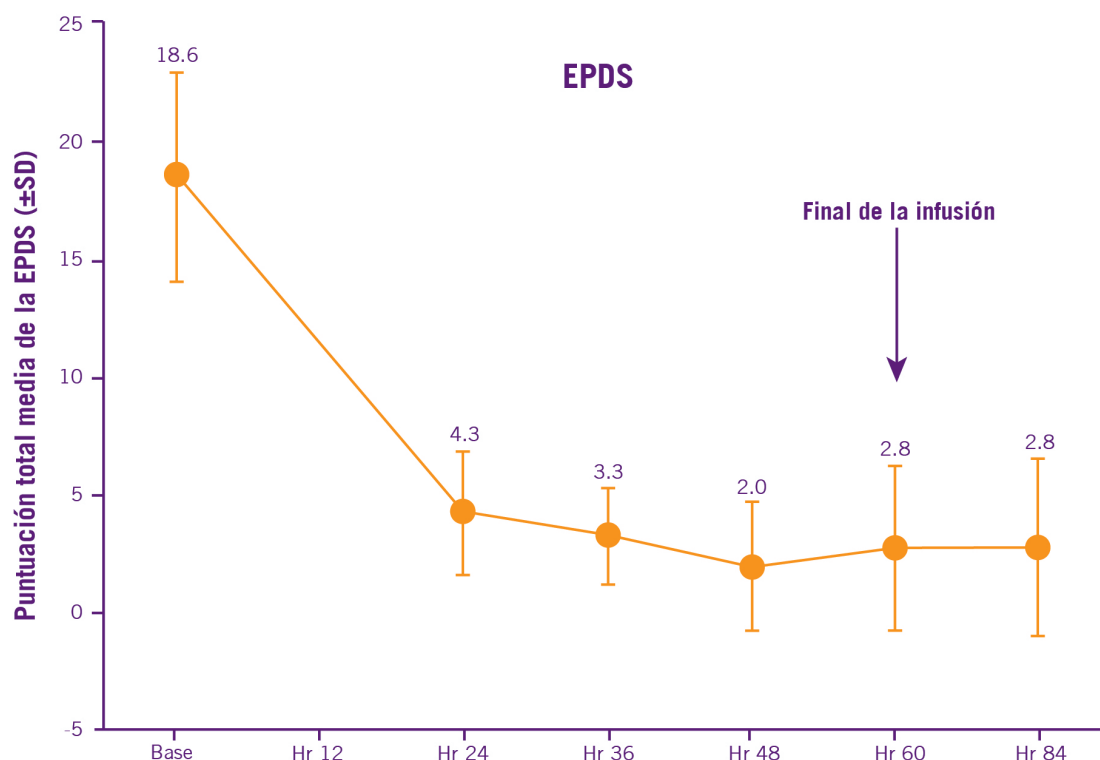
Dentro de los efectos adversos más frecuentes (mayor al 10%) que se observan con el tratamiento con brexanolona se incluyen: cefalea, mareos, somnolencia/sedación, xerostomía, sofocos. En los casos de pacientes que presentaron pérdida de la conciencia en los estudios clínicos, se recuperaron completamente entre los 15 y 60 minutos de la interrupción de la administración de la dosis del fármaco. En los casos de las pacientes que presentan un empeoramiento de la sintomatología depresiva o incluso desarrollan ideación o comportamiento suicida se debe considerar la suspensión de la administración de la droga en forma completa. Cabe destacar que, aunque se administre a casi el doble de la mayor dosis recomendada (90 µg/kg/día), brexanolona genera un aumento mínimo del intervalo QTc (30, 32).

Zuranolona

Recientemente, la FDA aprobó la **zuranolona** (más específicamente el 4 de agosto de 2023), convirtiéndola en el primer

Figura 6

Cambios en los valores de la Escala de Depresión Postparto de Edinburgh (EDPPE) con el tratamiento con brexanolona



Modificado de Kanes SJ, et al. Hum Psychopharmacol.2017.

tratamiento oral específico para el tratamiento de la depresión posparto (45, 46). La eficacia de la zuranolona se demostró en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los cuales las participantes recibieron el fármaco durante 14 días y mostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos en tan solo 3 días de administración de la droga (47, 49-51). Una de las diferencias más significativas con respecto a la brexanolona es que su administración es por vía oral en 1 sola toma diaria (en comparación a la infusión parenteral de la brexanolona). Esto le agrega un aspecto de practicidad y autonomía a la paciente en relación con su tratamiento (46, 51).

La zuranolona también actúa como un modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A. Presenta un perfil farmacocinético y de metabolismo mejorado en comparación con la brexanolona (menor *clearance* con la consecuente mayor biodisponibilidad por vía oral, que permite una administración más cómoda) (46-48). En diversos trabajos científicos, zuranolona demostró mejorar significativamente los síntomas depresivos en las mujeres que presentaban DPP. Cabe destacar su rapidez de acción terapéutica y su efecto terapéutico sostenida hasta los 45 días del comienzo del tratamiento farmacológico (Ver Figura 7) (47).

Con respecto a sus características farmacocinéticas, la zuranolona se administra por vía oral durante 14 días con una

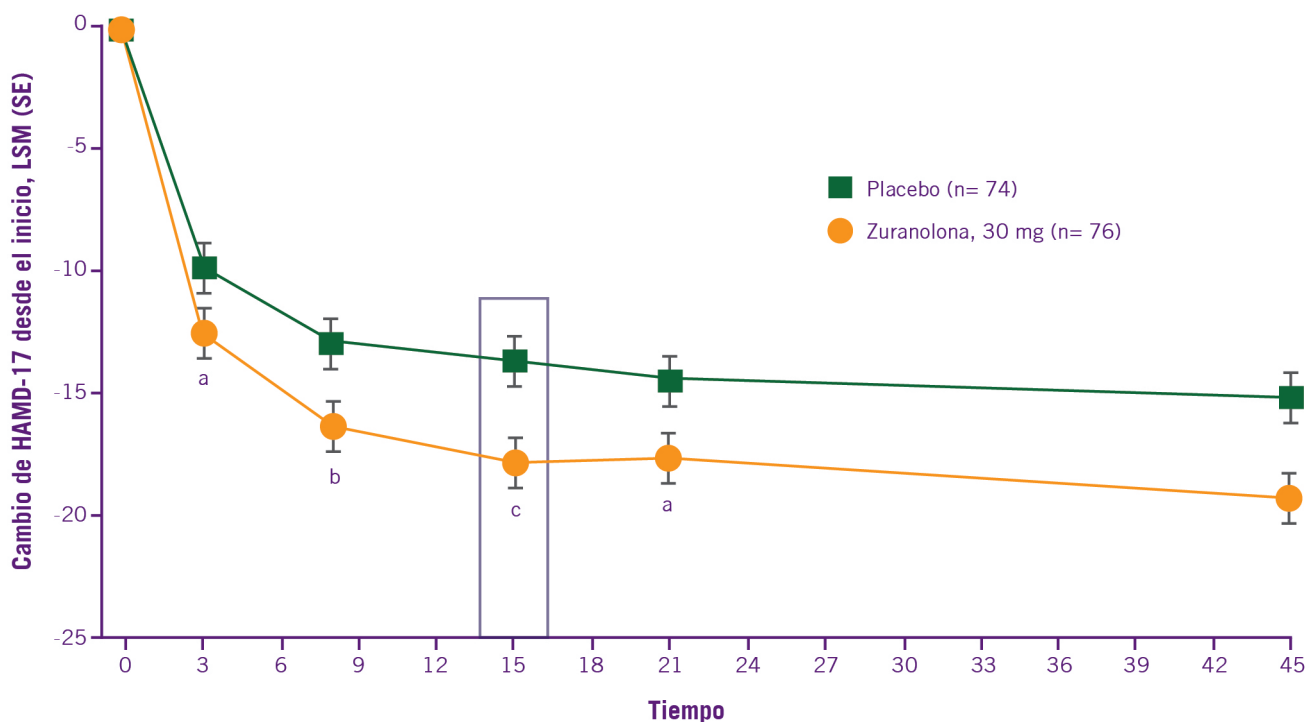
buena absorción, lo que permite alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en el plasma. Se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución amplio, lo que indica que se distribuye bien en los tejidos del cuerpo. La zuranolona es metabolizada principalmente en el hígado por enzimas del citocromo P450 con la producción de varios metabolitos activos e inactivos, que también pueden contribuir a su efecto terapéutico. La vida media de eliminación es relativamente corta, lo que permite un régimen de dosificación diario. Se excreta principalmente a través de la orina, tanto en forma de metabolitos como de fármaco inalterado (48, 51).

La aprobación de la zuranolona representa un avance significativo en el tratamiento de la DPP, proporcionando una segunda opción terapéutica más rápida y menos invasiva que la brexanolona para las mujeres que transitan esta condición clínica en el contexto de un tratamiento ambulatorio.

En resumen, existe guías de tratamiento que permiten orientar el tratamiento de las mujeres con diagnóstico de DPP, especialmente aquellas con una intensidad sintomatológica moderada a severa. Al mismo tiempo, los últimos 5 años se han incorporado al arsenal terapéutico nuevas moléculas moduladoras del receptor GABA-A específicas para esta entidad clínica que permiten una mejoría sintomática rápida y eficaz, pero que hasta el día de la fecha no se encuentran disponibles en la mayoría de los mercados farmacéuticos mundiales.

Figura 7

Respuesta terapéutica a zuranolona



Modificado de Deligiannidis KM, et al. JAMA Psychiatry. 2021.

Referencias bibliográficas

- 1. Jadresic Enrique. Depresión perinatal: detección y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2014, 25(6): 1019-1028.
- 2. Stewart Donna and Vigod Simone. Postpartum depression: pathophysiology, treatment and emerging therapeutics. *Annual Review of Medicine*. 2019, 70: 183-196.
- 3. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N. Engl. J. Med*. 2016, 37:2177-86.
- 4. Cauli G, Iapichino E, Rucci P, et al. Promoting the well-being of mothers with multidisciplinary psychosocial interventions in the perinatal period. *Journal of Affective Disorders*. 2019, 246: 148-156.
- 5. Hirst Kathryn & Moutier Christine. Postpartum major depression. *Am Fam Physician*. 2010, 82(8): 926-933.
- 6. Carvajal Jorge y Ralph Constanza. Manual de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. 9° Edición, año 2018. Capítulo 3: Cambios fisiológicos del embarazo y placentación.
- 7. Alcolea Flores Silvia, Mohamed Mohamed Dina. Guía de cuidados en el embarazo Consejos de su matrona. Hospital Universitario de Ceuta. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Madrid, España. Año 2011.
- 8. Brummelte S, Galea L. Postpartum depression: etiology, treatment and consequences for maternal care. *Hormones and Behavior*. 2016, 77: 153-166.
- 9. Hacker and Moore's Essential of Obstetrics and Gynecology. Hacker Neville, Gambone Joseph and Hobel Calvin. Elsevier. Sixth Edition. 2016.
- 10. Sharma Verinder and Sharma Priya. Postpartum and depression: diagnostic and treatment issues. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012, 34: 436-442.
- 11. Garcia-Esteve Lluís, Valdés Miyar Manuel. Manual de Psiquiatría Perinatal. Guía para el manejo de los trastornos mentales durante el embarazo, parto y lactancia. Editorial Médica Panamericana. 2017.
- 12. Mesches G, Wisner K, Betcher H, et al. A Common Clinical Conundrum: Antidepressant Treatment of Depression in Pregnant Women. *Seminars in Perinatology*. 2020, doi.org/10.1016/j.semper.2020.151229.
- 13. Hirst Kathryn & Moutier Christine. Postpartum major depression. *Am Fam Physician*. 2010, 82(8): 926-933.
- 14. Jufe Gabriela, Wikinski Silvia. El tratamiento farmacológico en Psiquiatría. Indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Editorial Médica Panamericana. 2° edición, año 2013.
- 15. Fischer Fumeaux C, Morisod Harari M, Weisskopf E, et al. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence – an update. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019, DOI: 10.1080/14740338.2019.1658740.
- 16. Vitale S, Laganá A, Muscatello MR, et al. Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2016, 71(12): 721-733.
- 17. Halsband S, Lorenzo L y Vázquez G. Actualización clínica y psicofarmacológica de los trastornos depresivos, los trastornos bipolares y la depresión perinatal. Editorial Polemos. 1ra edición, año 2019. Capítulo 3: Depresión Perinatal: clínica y tratamiento.
- 18. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N. Engl. J. Med*. 2016, 37:2177-86.
- 19. Stewart Donna and Vigod Simone. Postpartum depression: pathophysiology, treatment and emerging therapeutics. *Annual Review of Medicine*. 2019, 70: 183-196.
- 20. Appiani Francisco. Psicofármacos, embarazo y lactancia. Uso y seguridad. Librería AKADIA Editorial. Segunda edición. Año 2016.
- 21. Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005, 25: 59-73.
- 22. Sun Y, Werenberg Dreier J, Liu X, et al. Trend of antidepressants before, during, and after pregnancy across two decades - A population-based study. *Brain and Behavior*. 2019; 9:e01441.
- 23. Samochowiec J, Rybakowski J, Galecki P, et al. Recommendations of the Polish Psychiatric Association for the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: treatment of depression. *Psychiatr Pol*. 2019, 53: 245-262.
- 24. Cox E, Sowa N, Meltzer-Brody S, et al. The Perinatal Depression Treatment Cascade: Baby Steps Toward Improving Outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2016, 77(9): 1189-1200.
- 25. Molenaar N, Kamperman AM et al. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: an international review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018, 52: 320-27.
- 26. Sriraman N, Melvin K, Meltzer-Brody S, et al. ABM Clinical Protocol 18. Use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeeding Medicine*. 2015, 10(6): 290-299.
- 27. Yonkers K, Wisner K, Stewart D, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009, 31(5): 403-413.
- 28. O'Hara Michael and Engeldinger Jane. Treatment of Postpartum Depression: recommendations for the Clinician. *Clinical Obstetric and Gynecology*. 2018, 61(3): 604-614.
- 29. SIGN 127. Management of Perinatal Mood Disorders. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2012
- 30. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017, 390: P480-89.
- 31. Scott Lesley. Brexanolone: First global approval. *Drugs*. 2019, doi.org/10.1007/s40265-019-01121-0.
- 32. Wisner K, Stika C, Ciolino J. The first Food and Drug Administration-indicated drug for postpartum depression - Brexanolone. *JAMA Psychiatry*. 2019, June 26. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2029.1546.
- 33. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*. 2019, 24(2): 606-615.
- 34. Luscher Bernhard and Mohler Hanns. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000Research* 2019, 8 (F1000 Faculty Rev):75.1
- 35. McEvoy K, Osborne LM. Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. *International Review of Psychiatry*. 2019, DOI:10.1080/09540261.2018.1553775.
- 36. Pluchino N, Ansaldi Y, Genazzani A. Brain intracranial allopregnanolone during pregnancy and hormonal contraception. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019, 20180032: 1-6.
- 37. Frieder A, Ferst M, Hainline R, et al. Pharmacotherapy of Postpartum Depression: Current Approaches and Novel Drug Development. *CNS Drugs*. 2019, 33(3):265-282.
- 38. Meltzer-Brody S, Kanes SJ, Allopregnanolone in Postpartum Depression: Role in Pathophysiology and Treatment. *Neurobiology of Stress*. 2020, doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100212.
- 39. Powell J, Garland S, Preston K, et al. Brexanolone (Zulresso): Finally, an FDA-Approved treatment for Postpartum Depression. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020, 54(2): 157-163.
- 40. Hoffman E, Wald J, Colquhoun H. Evaluation of breast milk concentrations following brexanolone IV administration to healthy lactating women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019, S556: poster 850.
- 41. US National Library of Medicine. Toxicology data network. Brexanolone. Link: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>. Accessed April 15, 2019.
- 42. Clemson C, Meltzer-Brody S, Colquhoun H, et al. Brexanolone IV efficacy in postpartum depression in three pivotal trials: montgomery-asberg depression rating scale assessment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019, S69: Poster 86.
- 43. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, et al. Efficacy of brexanolone injection in subjects with postpartum depression with and without baseline antidepressant therapy: insights from an integrated analysis of three trials. *Biological Psychiatry*. 2019, 85: S130-S379. Poster F73.
- 44. Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2017, 32: doi: 10.1002/hup.2576.
- 45. Ragguett RM, Tamura JK, McIntyre RS. Keeping up with the clinical advances: depression. *CNS Spectrum*. 2019, 28: 1-9.
- 46. Barnes KN, Vogl CM, Nelson LA. Zuranolone: The First FDA-Approved Oral Treatment Option for Postpartum Depression. *Annals of Pharmacotherapy*. 2024, 58: 728-734.
- 47. Mehta R, Bhandari R, Kuhad A, et al. Zuranolone. GABA-A receptor positive allosteric modulator, Treatment of major depressive disorder, Treatment of postpartum depression. *Drugs of the Future*. 2019, 44: 443.
- 48. Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, et al. Pre-clinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2020, 181: 108333.
- 49. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021, 78: 951-959.
- 50. Marecki R, Kaluska J, Kolanek A, et al. Zuranolone - synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Front Psychiatry*. 2023 Dec 5;14:1298359. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1298359.
- 51. Abdulqadir J. Nashwan, Syeda Tayyaba Rehan, Laiba Imran, et al. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new therapeutic horizon, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2024, 132,110983.

Dr. José Alberto Angemi

Médico Especialista Jerarquizado en Psiquiatría.
Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología.
Director Clínica Psiquiátrica San José, Concordia, Entre Ríos.
Médico Psiquiatra del Hospital Santa Rosa y del Centro Arte de Volver, Chajarí, Entre Ríos.

Fecha de recepción: 25 de octubre de 2024
Fecha de aceptación: 12 de noviembre de 2024

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Auxilios diagnósticos y tratamiento farmacológico

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad, es un trastorno del neurodesarrollo cuyas características clínicas incluyen síntomas de dispersión atencional y/o de impulsividad/hiperquinesia, que por su intensidad afectan al funcionamiento y adaptación del individuo al medio. En este artículo se analizarán los principales auxilios diagnósticos (escalas y estudios neuropsicológicos) y los tratamientos farmacológicos, desde una perspectiva de revisión narrativa.

Palabras clave

TDAH – Estudios neuropsicológicos – Escalas diagnósticas – Estimulantes – Atomoxetina – Alfa 2 adrenérgicos.

Angemi JA. "Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: auxilios diagnósticos y tratamiento farmacológico". *Psicofarmacología* 2025;137:15-24.

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

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es un trastorno del neurodesarrollo cuyas características clínicas incluyen síntomas de dispersión atencional y/o de impulsividad/hiperquinesia, que por su intensidad afectan al funcionamiento y adaptación del individuo al medio.

Según los criterios diagnósticos del DSM-5-TR (1), no necesariamente tienen que estar presentes en forma conjunta la desatención y la impulsividad/ hiperquinesia, de allí que lo clasifica en 3 tipos: combinado, a predominio de déficit atencional y a predominio de hiperactividad/ impulsividad. Se

deben cumplir con por lo menos 6 criterios de 9 (5 para mayores de 17 años) de dispersión atencional o hiperactividad/ impulsividad, durante por lo menos 6 meses, estando algunos síntomas presentes antes de los 12 años de edad y al menos en dos contextos, por ejemplo, en el hogar y la escuela.

Las dificultades en la atención se manifiestan frecuentemente en el no sostenimiento de la misma en situaciones que así lo requieren, tanto en actividades recreativas o al tener que cumplir con una tarea determinada. Son frecuentes las quejas en el entorno de parte de padres y docentes con respecto al cumplimiento en forma y tiempo de las obligaciones. Traen con frecuencia los trabajos sin completar ("No llego a copiar, la maestra borra antes"), no sostienen conversaciones

("Te estoy hablando a vos, ¿no escuchás?"), presentan errores frecuentes en los encargos ("Fuiste al almacén y me trajiste la mitad de lo que te pedí"). Les cuesta seguir instrucciones, por eso funcionan mucho mejor si las mismas se dividen, estableciendo metas cortas. Los objetivos a largo plazo se ven como inalcanzables. Esto se liga a baja tolerancia a la frustración y baja autoestima. Tienden a abandonar sus proyectos ante las dificultades en lugar de enfrentarlas y buscar soluciones alternativas. Necesitan de recompensa inmediata, fallan en la "demora en la autogratificación". Es frecuente escuchar en relación a esto "Funcionan con la zanahoria por delante", "Siempre piden algo a cambio".

Tienden a ser desorganizados, con muy mala administración y conciencia en el manejo del tiempo. Pierden cosas ("No me alcanza el sueldo para comprarle los útiles que pierde", "Ya saqué mil veces mi documento, siempre lo extravió"). Olvidan con frecuencia los que se les dice.

Se distraen con facilidad ante estímulos irrelevantes y parecen no escuchar cuando se le hablan ("Siempre estás volando", "pasa una mosca y te distraés").

Tengamos presente que la atención está disminuida pero no es inexistente. Se necesita un estímulo mayor al normal para sobrepasar el umbral aumentado. Por ello cotidianamente escuchamos la queja "Cuando está con la computadora sí se concentra. Es mañoso, hace sólo lo que le gusta o lo que quiere". El ignorar este concepto es uno de los factores más relacionados a errores diagnósticos.

La hiperactividad e impulsividad (pasaje al acto sin reflexión previa, actuar en forma no premeditada sin tener en cuenta las consecuencias de las acciones), se manifiesta por dificultades para quedarse quietos cuando la situación lo amerita, suelen moverse cuando están sentados (vaivén de pies, retorcerse, jugar con las manos) o levantarse cuando no es oportuno (deambulan por el aula y en el mejor de los casos solicitan frecuentemente permiso para ir al baño o al patio). Hablan mucho y rápido, inmiscuyéndose en conversaciones ("no aprende que cuando hablan los adultos no tiene que meterse", "hablá más despacio que no se te entiende"), dicen y hacen cosas sin considerar las consecuencias. Suelen ser inoportunos. Contestan antes de escuchar el final de una pregunta. Se meten en situaciones de riesgo para sí y/o terceros: "Cuando me di cuenta ya me soltó la mano y cruzó la calle", "No tiene noción del peligro"; "Maneja como un loco, cruza los semáforos sin mirar", "ya tuvo muchos accidentes, lo suturaron varias veces"... y los ejemplos se multiplican (1, 2, 3).

Si bien para realizar el diagnóstico sólo se requiere cumplir con los criterios clínicos, son muy útiles los métodos auxiliares. Estos pueden medir directamente síntomas específicos o funciones neuropsicológicas afectadas. A su vez, pueden ser autoadministrados, completados por padres o convivientes y por docentes.

Métodos auxiliares

Se realizará una exploración breve sobre los principales mé-

todos auxiliares, dejando en claro que excede los límites de este artículo la descripción detallada de los mismos. También se debe tener en cuenta que resulta imposible mencionar todos los instrumentos existentes.

1. Escalas de medición

Sirven para el diagnóstico (aunque no lo definen), el seguimiento y recabado de información de distintas fuentes.

SNAP- IV: Swanson, Nolan and Pelham rating scale. Nora Grañana et al., realizaron su validación en Argentina. En su versión abreviada, consta de 18 ítems, de los cuales los primeros 9 evalúan atención y los últimos hiperactividad/ impulsividad. Es una escala tipo "Likert", puntuándose cada uno de los apartados con un score de 0 a 3 de acuerdo a gravedad. Cada una de las características se divide por 9 y así sacamos un promedio. Los puntos de corte varían de acuerdo a si lo contestan profesores o padres/ tutores. Se adjunta un cuadro para su mejor entendimiento (Ver cuadro 1) (4, 5, 6).

NICHQ. (National Initiative for Children's Healthcare Quality). Escala de evaluación Vanderbilt. Evalúa según criterios diagnósticos del DSM-IV. Contiene 2 subescalas de síntomas, una de dispersión atencional y otra de hiperactividad/impulsividad. Cada una incluye los 9 ítems del DSM-IV. Se puntúa según gravedad del 0 (si no hay síntomas) hasta 3 (muy frecuente). Se toman en cuenta los scores de 2 o más. Se suman los criterios y se obtiene el resultado de acuerdo al DSM-IV. Tiene 2 versiones: para padres y para profesores. La primera tiene un apartado sobre "desempeño", (puntuada de 1 a 5, siendo los extremos "excelente" y "problemático"), que incluye desempeño escolar general, lectura, escritura, matemáticas, relación con los padres, hermanos y pares, participación en actividades organizadas. En la versión para profesores incluye criterios diagnósticos de trastorno negativista desafiante, trastorno disocial y síntomas de ansiedad. En el apartado "rendimiento" toma en cuenta lengua, matemáticas y expresión escrita. En "conducta escolar" la relación con sus compañeros, si sigue instrucciones, conducta en clase, conclusión de las tareas asignadas y habilidad para organizarse (7).

SWAN (Strengths and Weaknesses of ADHD-symptoms and Normal-behavior) Rating Scale. Consta de 26 ítems, contando una versión para padres, para profesores y auto reporte. Existe una versión en español. (9) Consta también de 2 subescalas (inatención e hiperactividad/impulsividad), que incluyen 9 ítems cada una. Se puntúa cada ítem con un score de -3 a + 3 (-3 "lejos por debajo del promedio", 0 "promedio" y +3 "muy por encima del promedio"). Aplicable a niños de 5 a 11 años de edad (5, 8).

Conners Rating Scale (CRS). Es muy utilizada en todo el mundo. La primera versión es de 1969 (la cual incluía un "índice de hiperactividad"), con posteriores modificaciones: 1989 (CRS) Y 1997 (CRS-R). (10) Constan de 93 y 39 ítems res-

pectivamente, y versiones abreviadas de 48 y 28. Las últimas versiones son la Conners 3T-S y 3P-S y SR (Profesores, padres y auto-reporte), del año 2008, la *Conners Comprehensive Behavior Rating Scales* (Conners CBRS) también del 2008 y la *Conners Early Childhood* (Conners EC) del 2009, esta última para niños de 2 a 6 años. Las escalas mencionadas con anterioridad son aplicables en edades de 6 a 18 años (para padres y docentes) y de 8 a 18 años (auto-reporte). Hacen foco en diagnóstico de TDAH y en problemas conductuales, sociales y académicos relacionados, utilizando diagnósticos del DSM-IV-TR. Hay versión en español (no para auto reporte) (11).

Escala de Autodetección para adultos. V1.1 (ASR-V1.1). Desarrollado por la OMS. Consta de 6 ítems. Los 4 iniciales corresponden a síntomas de inatención y los 2 últimos a hiperactividad-impulsividad. Es autoadministrable para sujetos de 18 años o más. Se puntúa cada ítem de acuerdo a gravedad (Nunca 0, Muy frecuentemente 4). Si hay por lo menos 4 positivos en “zona sombreada” (a partir de “A veces” hasta pregunta 3 y de “Frecuentemente” en las restantes), se indica una evaluación clínica exhaustiva. Hay una versión en español. Es muy útil como método de cribado en población general (12, 13, 14).

SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*). Tiene una versión auto-administrable para jóvenes de 11 a 16 años y para Padres y Docentes (4 a 17 años) y un “suplemento para padres” para aplicar a niños de 2 a 4 años. Hay versión en español. Tiene una subescala para TDAH y otras para detectar comorbilidades (15).

WFIRS-P (*Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report. Clasificación del deterioro funcional de Weiss*). Detecta deterioro funcional en distintas áreas: familia, aprendizaje y escuela, habilidades vitales, auto-concepto del niño, actividades sociales y actividades arriesgadas. Se puntúa cada ítem con 4 opciones: 0 (“Nunca o nada en absoluto”) a 3 (Muy frecuentemente o muchísimo). Cada ítem también tiene un casillero que admite la opción “No corresponde”. La calificación de 2 ó 3 representa 1,5 DS. Puede realizarse un promedio de cada área. Hay versión en español, disponible en línea (16, 17).

AAQoL (*Adult Attention-deficit/hyperactivity disorder Quality-of-Life Scale*). Escala auto-administrada de 29 ítems que mide el impacto del TDAH en adultos. Se toma como referencia las últimas 2 semanas. Los scores van de 1 (“Para nada”) a 5 (“Extremadamente”). Presenta 4 dominios: productividad, salud psicológica, vida de relación y expectativa de vida. Indaga sobre varias situaciones: mantener el orden en el hogar, manejo de finanzas, recordar cosas importantes, realizar compras, prestar atención en la relación con otros, si se siente abrumado, ansioso o deprimido, cumplimiento de obligaciones, sostener una tarea que requiere esfuerzo, reacción ante situaciones de estrés, si los demás disfrutan con su presencia, resultados ante el esfuerzo, manejo del tiempo, sentirse fati-

gado, fluctuaciones emocionales, relación de pareja, sentirse bien con uno mismo. Hay versión en español (18).

CAAT (*CADDRA ADHD Assessment Toolkit*). (Canadian ADHD Resources Alliance, 2011). Interesante set de herramientas para su utilización en niños, adolescentes y adultos. Resulta muy completo, incluyendo distintos apartados que incluyen historia médica y farmacológica, examen físico, historia psiquiátrica y del desarrollo, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, epilepsia y problemas con la ley, evaluación del estilo de vida, factores de riesgo, funcionamiento familiar y social (incluidos escuela o trabajo), evaluación psicométrica (WAIS o WISC), plan de tratamiento, seguimiento, listados de efectos adversos de la medicación e información sobre TDAH con links a páginas especializadas. Se adjuntan cuestionarios de Weiss, SNAP IV, ASRS V1.1 y reporte de docentes. Disponible en forma gratuita en www.caddra.ca/pdfs/caddraGuidelines2011_Toolkit.pdf (19).

Escala TDAH-5 para niños y adolescentes. Se basa en los criterios del DSM-5. Incluye versiones para padres y docentes. Presenta 6 dominios de deterioro: relación con personas importantes y con pares, funcionamientos académico y conductual, en tareas escolares y autoestima. Tiene percentiles que varían según el sexo y la edad. Utiliza una escala Likert de 4 puntos que va de 0 (ningún síntoma o síntomas poco frecuentes) a 3 (síntomas graves o frecuentes) (20).

e-TDAH. Escala de Detección del TDAH y dificultades asociadas. Presenta versiones para padres y docentes, con percentiles que varían según edad y ámbito de la toma. Su puntuación se realiza en línea, previo pago de arancel. Presenta 3 subescalas: inatención, hiperactividad/impulsividad y dificultades concomitantes. Esta última incluye, en la versión familiar, los siguientes ítems: manejo emocional (autoestima y labilidad emocional), coordinación motora (caligrafía y manualidades), conductas disruptivas, funciones ejecutivas y manejo del tiempo (resolución de problemas, manejo del tiempo, secuenciación temporal), rendimiento académico (agenda escolar, apoyo escolar, comprensión lectora y matemáticas) y calidad de vida. En la versión para profesores indaga funciones ejecutivas e interferencia en el desarrollo de la clase (21).

2. Realidad virtual

Aula Nesplora. Es un test de realidad virtual en el contexto de un aula, que mide atención sostenida, atención dividida auditiva y visual, impulsividad, actividad motora excesiva, tendencia a la distracción y velocidad de procesamiento. Fue desarrollado en España. Los lentes tienen sensor de movimientos que permite registrar toda actividad motriz, en especial los giros de la cabeza ante distractores. Se puede valorar si el paciente muestra peor rendimiento ante entornos con excesiva estimulación y ante estímulos auditivos o visuales. Esto último es de utilidad para desarrollar estrategias para mejorar atención durante las tareas. El sistema permite realizar in-

formas automáticas ni bien finaliza la prueba. Sólo pueden realizarla los centros habilitados (22, 23).

3. Prueba neurofisiológica

NEBA (Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid System).

Es una prueba no invasiva, basada en la tecnología del electroencefalograma. Calcula la relación de las ondas cerebrales theta y beta en 15 a 20 minutos. Los niños y adolescentes con TDAH tienen una proporción teta-beta mayor que aquellos que no tienen el trastorno. Si bien fue aprobado por la FDA en 2013 para su aplicación, el mayor cuerpo de evidencia plantea preguntas acerca de la utilidad de medir la relación theta / beta en pacientes con sospecha de TDAH, ya que no ha sido un hallazgo consistente entre los estudios. Tiene baja precisión (58%) (24, 25).

4. Pruebas neuropsicológicas

Test de Stroop. Mide atención selectiva: manejar la atención e inhibir o detener una respuesta para decir o hacer otra cosa. Se basa en que la lectura de palabras es más rápida que la de nombrar colores. Para ello aparecen nombres de colores con una tinta que es distinta a su significado semántico (por ejemplo, “verde” escrito en rojo). Hay versiones en papel y digital con medición automática. Aplicable en niños y adultos (26).

CPT-II (Conners Continuous Performance test II). Mide atención selectiva y sostenida e impulsividad. Es computarizado. Consiste en la aparición continua de letras, ante la cual el niño debe apretar una tecla, salvo cuando aparece una “x”. Aplicable en niños mayores de 6 años. Hay una versión para 4 y 5 años de edad (27).

Wisconsin Card-Sorting test. Consiste en clasificar tarjetas según cambio de reglas y basado en la retroalimentación del examinador. Mide cambios de estrategias cognitivas (flexibilidad) de acuerdo a dificultades ambientales, formación de conceptos y abstracción. Aplicable desde los 6 años y medio a los 89 años (28).

TOVA (Tests of Variables of Attention). Mide ejecución continua, atención e impulsividad. Es computarizada. Se debe apretar una tecla ante la aparición de una figura geométrica de acuerdo a una secuencia previamente indicada. Hay 2 versiones: auditiva y verbal. También se utiliza para evaluar efectos de la medicación. Para niños (29).

WAIS-IV (Test de inteligencia para adultos). Mide el cociente intelectual (CI) en 4 áreas: (comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento), cada una con distintas pruebas. Muy útil por la descripción de cada una de las áreas además del CI general. A partir de los 16 años de edad (30).

WISC-IV (Test de Inteligencia para niños). Evalúa los mismos ítems que el anterior, aplicable en niños y adolescentes de 6

años hasta 16 años y 11 meses de edad (31).

Trial Making Test (Test del Trazo). Evalúa atención visual, cambios de tareas, monitoreo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funcionamiento ejecutivo. Tiene 2 partes: A y B. Consiste en conectar una secuencia de 25 objetivos consecutivos en una hoja de papel o una pantalla de computadora. Hay versión para adultos y niños. Se tienen en cuenta el tiempo y errores (32).

NIH Examiner Battery. Batería diseñada para evaluar funciones ejecutivas en un rango de 3 a 90 años de edad. Brinda datos sobre memoria de trabajo espacial y verbal, desplazamiento de conjuntos, inhibición, fluidez fonética y semántica, planificación e intuición (33).

NIH Toolbox for the Assessment of Neurological and Behavioral Function (NIH-TB).

Presenta 4 módulos que evalúan cognición, motricidad, sensaciones y emociones. El módulo “cognición” se utiliza para evaluar funciones ejecutivas, memoria episódica, lenguaje, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y atención. Aplicable desde los 3 a los 85 años de edad. Tiene en cuenta el funcionamiento en escuela, trabajo e independencia en actividades de la vida diaria (34).

BRIEF-2. Evaluación conductual de la Función Ejecutiva. Aplicable desde los 5 a 18 años de edad. Presenta versiones para padres y profesores. Se estandariza mediante baremos que varían según edad, sexo e informantes. Presenta 9 escalas: inhibición, supervisión de sí mismo, flexibilidad, control emocional, iniciativa, memoria de trabajo, planificación y organización, supervisión de la tarea y organización de materiales. La combinación de ellas da lugar a 4 índices: de regulación emocional, conductual y cognitiva, e índice global de función ejecutiva (35).

Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML).

aplicable desde los 5 a 90 años. Mide memoria visual, verbal, general y atención-concentración. Tiene subpruebas suplementarias que evalúan memoria de trabajo, memoria de reconocimiento y recuerdo retrasado. También está disponible una opción más breve de “detección de memoria”, que requiere unos 15 minutos en ser administrada (36, 37).

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CAN-TAB).

Incluye pruebas computarizadas de memoria de trabajo, aprendizaje y función ejecutiva; memoria visual, verbal y episódica; atención, procesamiento de información, tiempo de reacción, reconocimiento social y emocional, toma de decisiones y control de la respuesta (38).

Torres de Londres. Evalúa habilidad de planificación. En la pantalla de un ordenador se muestra un conjunto de bolas de diferentes colores colocadas en tres barras verticales de diferentes alturas. A los participantes se les presenta un esta-

do inicial y se les indica que reconfiguren las bolas para que coincidan con el patrón dado, siguiendo tres reglas clave: (1)

Sólo se puede mover una bola a la vez (2), las bolas no se pueden colocar fuera de las barras y (3) si se apila más de una bola en una barra, solo se puede mover la bola superior. Los participantes reciben instrucciones de resolver cada problema en el número mínimo de movimientos establecido para cada prueba y planificar una solución antes de ejecutar la secuencia de movimientos (39).

Atento. Aplicable desde los 3 a los 18 años y 11 meses de edad. Tiene cuestionarios para padres o cuidadores y docentes. Se estructura en 2 grupos etarios: 3 a 6 años (preescolares) y de 6 a 18. Evalúa funciones ejecutivas (control atencional, regulación conductual y emocional, memoria de trabajo, planificación, organización y procesamiento temporal), síntomas de TDAH y nivel de impacto de las problemáticas a nivel familiar, escolar y social. Se corrige en forma *on line*, con pago de arancel (40).

Tratamiento farmacológico

Dando por sentado que el TDAH es una enfermedad clínica y etiológicamente heterogénea, el abordaje para su tratamiento es necesariamente multimodal.

Más allá de las guías, debemos tener en cuenta los siguientes factores al diseñar el tratamiento: presentación clínica, edad de comienzo de síntomas, edad del diagnóstico, tiempo de evolución sin tratamiento, antecedentes individuales (factores de riesgo) y familiares, comorbilidades, estilo familiar, problemática social y económica, tratamientos previos, características del medio escolar, evaluación del apoyo en medio familiar y social, accesibilidad a profesionales capacitados (ya sea por factor económico o geográfico, este último muy frecuente fuera de las grandes ciudades). Tengamos muy en cuenta la aceptación (o no) de la existencia del TDAH como entidad, tanto en medios profesionales (incluidos docentes) como su difusión y conceptualización en medios de comunicación. Frecuentemente esto dificulta y hasta impide realizar un abordaje terapéutico adecuado.

En suma, si bien debemos tener en cuenta las recomendaciones de las guías, como se dijo anteriormente, las mismas no pueden contemplar los casos individuales y cada paciente (incluimos a su familia) necesita de un diseño propio para el abordaje (medicina personalizada).

La FDA (2016) aprobó los siguientes fármacos para el tratamiento del TDAH: Estimulantes (metilfenidato –MPH–, dextmetilfenidato, sales mixtas de anfetamina, lisdexamfetamina), y no estimulantes (atomoxetina- ATX–, clonidina, guanfacina). Las dos últimas como adyuvantes.

Hay otras moléculas de mucha utilidad que se utilizan “fuera de etiqueta”, que también se considerarán en el desarrollo de este apartado (2).

Estimulantes

Son los más utilizados y los que cuentan con mayor canti-

dad de años como tratamiento en el TDAH (desde 1937 con anfetaminas). Son muy seguros. La tasa de respuesta es de un 70%, con un tamaño de efecto de 0.8 a 1.1 (41).

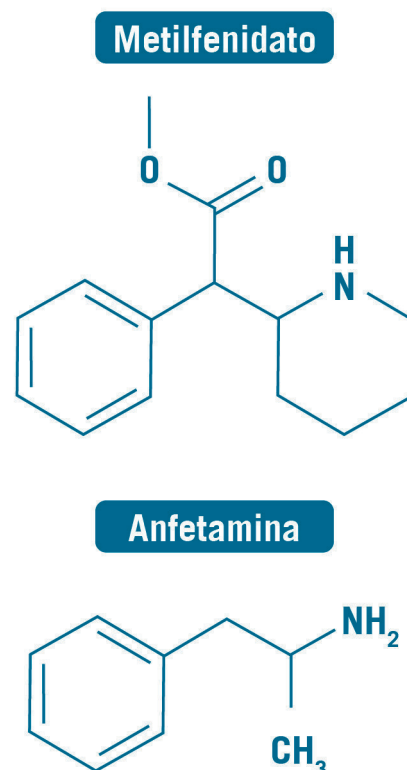
Si bien la FDA no encontró correlación entre estimulantes y eventos cardiovasculares, advierte sobre su uso (y el de ATX) en pacientes con serios problemas cardíacos. Esta conclusión se basa sobre una población estudiada de 1.200.438 sujetos (2 a 24 años de edad) y 2.579.104 personas-año de seguimiento, incluyendo 373.667 personas-año de uso actual de medicamentos para ADHD, en donde sólo se encontraron 7 eventos cardiovasculares serios (4 derrames cerebrales y 3 muertes cardíacas súbitas) en los actuales usuarios de estimulantes en TDAH. Esto da una probabilidad de tener un efecto cardiovascular grave de 1,87 eventos por 100.000 personas-año (42, 43).

Las principales guías no recomiendan realizar un examen cardiológico (ver excepciones según la NICE en Tabla 2) pero sí descartar glaucoma de ángulo estrecho (44, 45). La anfetamina y la ATX se asociaron con elevación pequeña pero estadísticamente significativa en la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca en niños y adolescentes con TDAH, mientras que el tratamiento con MPH tuvo este efecto solo en la presión arterial sistólica en dicho grupo etario (46).

Pueden disminuir el apetito. El estudio MTA del NIMH mostró menores tallas de crecimiento en niños tratados luego

Figura 1

Moléculas de estimulantes



de 2 años de administración de estimulantes, por lo que se indica en forma regular la medición y establecimiento de los percentiles de talla y peso correspondientes a la edad y sexo. En general los pacientes aumentan su ingesta alimentaria en los horarios en que los efectos de los estimulantes cesan (por ejemplo, comen más durante la cena) o recuperan durante el período de “vacaciones” de tratamiento. Esto atenuaría el impacto sobre el crecimiento (47).

Otros estudios comunican que las dosis altas por encima de 2,5 mg/kg/día de MPH durante un período de por lo menos 4 años son las relacionadas con alteraciones en el crecimiento, no encontrando diferencias con niños no tratados en caso de dosis menores. Las anfetaminas producirían mayor efecto sobre el peso que el MPH (48, 49).

Otros efectos colaterales pueden ser insomnio, cefalea, dolor abdominal, náuseas, irritabilidad, ansiedad, exacerbación de tics, alucinaciones y temblor.

La FDA aprueba su uso a partir de los 6 años. No obstante, muchas veces es necesario utilizarlos en preescolares de acuerdo a la gravedad del caso. El estudio PATS (*The Preschool Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study*, del NIMH) analizó en forma prospectiva, sistemática y naturalística a 206 niños de 3 a 5,5 años de edad, a los 3 años y a 179 a los 6 años de completado el estudio. En lo que respecta al uso de estimulantes, el 11% suspendió la medicación por efectos adversos (mal humor, irritabilidad, llanto frecuente). La dosis efectiva fue más baja que la utilizada en edad escolar (0,7 $\pm$ 0,4 mg/kg/día vs 1 mg/kg/día) (50, 51).

La NICE (45) recomienda que sólo puede ofrecerse tratamiento farmacológico en menores de 5 años a través de especialistas debidamente entrenados en la temática.

Hasta aquí las características que definen a los estimulantes como grupo. A continuación, se brindarán datos sobre MPH y anfetaminas por separado.

a) MPH: su mecanismo de acción se explicaría por el bloqueo de la recaptación de DA (dopamina) y NA (noradrenalina). Esto aumenta la liberación de DA en núcleo accumbens (NAc) y de NA y DA en corteza prefrontal (CPF). Además, es agonista en el receptor de serotonina tipo 1A e interviene en la redistribución del transportador de monoamina vesicu-

lar 2. La vida media es de aproximadamente 2,2 horas. No es necesario el ajuste de dosis de acuerdo a función renal o hepática. Los alimentos pueden retrasar su absorción. Hay formulaciones de liberación inmediata (2 a 4 h de acción), de liberación prolongada (unas 6 a 8 h de acción), sistema OROS o Sistema Osmótico Oral de liberación controlada (de 12 h de acción) y parches transdérmicos (9 h de acción, no disponible en Argentina). Es recomendable comenzar con las formulaciones de liberación inmediata, iniciando con bajas dosis e ir incrementando lentamente hasta conseguir los efectos terapéuticos buscados. Luego se recomienda pasar a cualquiera de las otras formulaciones.

Las ventajas de las de liberación prolongada y controlada es que presentan un efecto mucho más uniforme, evitando las fluctuaciones conductuales, la necesidad de administración en varias dosis (que obligaría su toma en horario escolar, por ejemplo) y la euforia y potencial de abuso que pueden producirse por niveles de ocupación rápidos y altos de DAT (Transportador de DA). En otros países también se dispone de solución oral, lo cual resulta muy útil para personas que no pueden o no quieren ingerir comprimidos. Esto se ve en muchas ocasiones en TEA (Trastorno del Espectro Autista) y discapacidad intelectual (2).

Man et al. (52) realizaron un estudio donde se demuestra que el MPH disminuye la tasa de suicidios en población afectada de TDAH y la tasa de admisión en urgencias por traumatismos. Asimismo, Chang et al. (53) demostraron menor incidencia de trastorno por consumo de sustancias.

En nuestro país disponemos de comprimidos de liberación inmediata de 5, 10 y 20 mg (pueden partirse para su dosificación), de liberación prolongada de 18, 20, 27, 36 y 54 mg y sistema OROS de 18, 36 y 54 mg. La dosis recomendada es de 0,6 a 1 mg/Kg/día hasta un máximo de 100mg/ día o 108 del sistema OROS, en pacientes de más de 50 kg de peso (41, 44, 54, 55, 56, 57).

b) Anfetaminas: Inhiben la recaptación de DA y NA y aumentan su liberación. Es un inhibidor competitivo y pseudosustrato del DAT y del transportador de NA (NET). También inhibe en forma competitiva al transportador vesicular para DA y NA (VMAT2) y a la monoaminoxidasa. Como con el MPH, existen

Tabla 1

Puntos de corte para la escala SNAP-IV

Puntos de corte	Padres	Profesores
Inatención	<1.78	< 2.56
Hiperactividad / impulsividad	<1.44	<1.78
Total	< 1.67	< 2

formulaciones de liberación inmediata (unas 4 h de acción), intermedia (10 h) y extendida (13 h). La dosis máxima recomendada es de 40 mg/día. La lisdexanfetamina es un profármaco que, una vez absorbida por tracto gastrointestinal, se convierte en dextroanfetamina (forma activa) y l-lisina. Dosis máxima recomendada hasta 70 mg/ día. Las consideraciones generales son las mismas que para el MPH. No disponemos de anfetaminas en Argentina (41, 54, 55, 57, 58, 59).

Atomoxetina

Es un Inhibidor selectivo de la recaptación de NA. La inhibición del NET aumenta las concentraciones de DA y NA en CPF pero no en NAc, lo que explica la ausencia de potencial de abuso. Los efectos secundarios son frecuentes, sobre todo al inicio del tratamiento y ante aumentos de dosis: estreñimiento, disminución del apetito, somnolencia, cansancio, taquicardia, aumento de tensión arterial, sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, retención urinaria, disfunción sexual, irritabilidad, insomnio, mareos, aumento de enzimas hepáticas, *switch* maniaco/ hipomaniaco e ideación suicida (la FDA obligó a colocarlo como “advertencia de caja”). La efectividad es menor que los estimulantes (tamaño de efecto 0.8) y la tasa de efectos adversos mayor. Su vida media es de 4 a 19 h pero su efecto de 24 h, lo que permite su administración en una dosis diaria. La dosificación es de 0,5 a 1,4 mg/ día, hasta un máximo de 100 mg/día. Muy útil cuando hay comorbilidad con tics y trastornos de ansiedad. El 7 % de la población es metabolizadora lenta de la ATX.

Se presentan en cápsulas de 10, 18, 25, 60, 80 y 100

mg y solución de 4 mg/ml (estas 2 últimas presentaciones no disponibles en nuestro país).

Se recomienda no utilizar en afecciones cardíacas graves y en glaucoma de ángulo estrecho. Los efectos terapéuticos pueden demorar de 6 a 12 semanas (55, 57, 60, 61).

Agonistas alfa-2 adrenérgicos presinápticos

Incluyen a la clonidina y guanfacina, actualmente no disponibles en Argentina. Los receptores NA alfa 2-A están ampliamente distribuidos en corteza y locus ceruleus, siendo los principales mediadores de los efectos de la NA en CPF, donde su densidad es muy alta. La guanfacina es más selectiva para receptores alfa-2A, mientras que la clonidina actúa en forma no selectiva sobre receptores alfa-2 A, B y C (55).

La clonidina se metaboliza principalmente a través de CYP2D6 y se excreta por vía renal y hepática en proporciones iguales, y la guanfacina principalmente a través de CYP3A4, excretándose predominantemente por vía renal.

Actúan más sobre la hiperactividad/impulsividad que sobre la atención. Son muy efectivas para utilizarlas en comorbilidad con tics, insomnio (primario o secundario al uso de estimulantes) y ansiedad. Los efectos adversos más frecuentes son sequedad de boca, hipotensión, mareos, somnolencia, estreñimiento, cefaleas, impotencia y disminución de la libido, depresión y reacciones dérmicas (en uso transdérmico). Los mismos son más frecuentes con clonidina. Se indica evaluación cardiológica previa y control de tensión arterial durante el tratamiento.

Las dosis de clonidina son de 3 a 5 mcg/kg/día y la de guan-

Tabla 2

Recomendaciones de la Guía NICE (2018) para evaluación cardiológica pre medicación en TDAH

Antecedentes de cardiopatía congénita o cirugía cardíaca previa
Antecedentes de muerte súbita en un familiar de primer grado menor de 40 años que sugiera una cardiopatía
Dificultad para respirar al hacer ejercicio
Desmayos al hacer ejercicio o en respuesta a un susto o ruido
Palpitaciones rápidas, regulares y que comienzan y se detienen de repente
Dolor en el pecho que sugiera un origen cardíaco
Signos de insuficiencia cardíaca
Soplo al examen cardíaco
Presión arterial que se clasifica como hipertensiva en adultos

facina hasta 4 mg/día en niños de hasta 12 años de edad y 7 mg en mayores. La clonidina tiene una presentación en parches transdérmicos, que deben reemplazarse cada semana. Los efectos terapéuticos pueden demorar de 2 a 4 semanas (55, 57, 61, 63).

Antidepresivos tricíclicos

Los más indicados son la imipramina, desipramina y nortriptilina. Los efectos sobre el TDAH se deberían a su capacidad de inhibir la recaptación de NA. Si bien su utilidad ha sido demostrada, no tiene la aprobación de la FDA para su uso en TDAH. Son de bajo precio, pero con elevados índices de efectos adversos, derivados de sus múltiples blancos a nivel de distintos receptores: anticolinérgico, antihistamínico, bloqueo alfa-1 adrenérgico y de canales iónicos. Los efectos adversos más significativos son visión borrosa y diplopía, estreñimiento, retención urinaria, sequedad de boca, náuseas y vómitos, aumento de peso, disfunción sexual, sudoración, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, arritmias, muerte súbita, manía o hipomanía, aumento de enzimas hepáticas, disminución del umbral convulsivo. Se indica ECG al inicio del tratamiento y de control ante aumento de dosis, medición de presión intraocular, hepatograma y control del peso. La dosis va de 1 a 5 mg/kg/día, hasta un máximo de 200 mg/día. Útil en comorbilidad con enuresis (55, 57, 61, 64).

En un metaanálisis sobre 21 estudios controlados y 12 abiertos en niños y adolescentes, se encontró una tasa de respuesta de 91% (65).

Una revisión incluyó seis ensayos controlados aleatorios doble ciego con un total de 216 pacientes tratados con ADHD con desipramina, clomipramina y nortriptilina. Dos de los ensayos se realizaron en pacientes con comorbilidad con tic o síndrome de Tourette y en uno de ellos, la clonidina se comparó con la desipramina. De los 216 participantes, el 90% eran varones de áreas urbanas, con una edad media de 9,9 años (rango = seis a 17 años). Más de la mitad habían recibido previamente tratamiento con estimulantes. Los tricíclicos fueron más eficaces que el placebo en la mejora de los síntomas centrales del TDAH (odds ratio = 18,50; IC 95%). El número necesario para tratar fue de 2 (66).

Bupropion

Es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de DA y NA. Es útil sobre todo en comorbilidad con adicciones (tabaco en especial). El efecto adverso más importante es el descenso del umbral convulsivo. Otros efectos adversos son: insomnio, temblor, agitación, aumento de tensión arterial, cefalea, boca seca, estreñimiento, náuseas, gastralgia, disminución del apetito. Se presentan en comprimidos de liberación mantenida y extendida. No puede utilizarse en forma de liberación inmediata por el riesgo de convulsiones. Advertir siempre que los comprimidos no deben masticarse ni dividirse. No produce alteraciones en esfera sexual y la chance de viraje a manía / hipomanía es muy baja. La dosis es hasta 300 o 450 mg/día (55, 57, 60, 67).

Maneeton et al. (67) analizaron 4 estudios controlados, aleatorizados y randomizados, comparando bupropion con MPH (n: 146, comprendiendo niños, adolescentes y adultos). No mostraron diferencia estadísticamente significativa en su efectividad.

Modafinilo

Su probable mecanismo de acción sería el aumento de DA por inhibición del DAT. Esto desencadenaría la liberación de histamina desde el núcleo hipotalámico tubero-mamilar y de orexina en hipotálamo lateral. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, náuseas, sequedad de boca, insomnio, taquicardia. Se reportaron casos de reacciones dermatológicas graves (Stevens-Johnson y otros) que, aunque muy poco frecuentes, obstaculizaron su aprobación para su uso en TDAH a pesar de su efectividad. Su vida media es de 10 a 12 h. La dosis va de 50 a 200 mg/día, administrado en una sola toma por la mañana. En algunos casos se requieren dosis mayores. Como orientación se sugieren 5,5 mg/kg/día (55, 68, 69, 70).

En un metaanálisis sobre 5 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, modafinilo mejoró significativamente los síntomas de TDAH en el hogar (SMD, -0,77 [IC del 95%, -1,11 a -0,44] y en la escuela (SMD, -0,71 [IC del 95%: -0,96 a -0,47]). En cuanto a los efectos secundarios comúnmente observados, mostró una incidencia significativamente mayor de disminución del apetito e insomnio. No causó un aumento clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica ni la presión arterial diastólica (70).

Con respecto a las lesiones cutáneas, la farmacéutica Cephalon (71), registró un total de 18 efectos adversos graves en una cohorte de 933 niños y adolescentes tratados. De estos, sólo dos se notificaron como “probablemente” o “posiblemente” relacionado con modafinilo: una erupción maculopapular / morbiliforme y un caso de posible eritema multiforme / síndrome de Stevens-Johnson. Todas estas lesiones cutáneas se resolvieron sin secuelas.

Otros medicamentos

Hay varias medicaciones que demostraron efectividad en el TDAH en algunos estudios: reboxetina (con igual mecanismo de acción que la atomoxetina), venlafaxina (inhibidor dual de la recaptación de NA y serotonina), omega 3, antipsicóticos atípicos, vareniclina (72).

La Guía Australiana de Tratamiento del TDAH indica al bupropion, modafinilo, reboxetina y venlafaxina como fármacos de tercera opción en adultos (73).

La guía NICE (2018) recomienda antipsicóticos atípicos además de estimulantes para personas con TDAH y agresión generalizada coexistente, ira o irritabilidad. Desaconseja los suplementos de ácidos grasos.

Discusión

Como se dijo, el TDAH requiere de un abordaje multimodal que contemple factores bio-psico-sociales en forma integral.

Debemos tener en cuenta un buen interrogatorio, recabado de antecedentes y entrevistas familiar e individual. Siempre realizar examen físico, registrar percentiles de estatura, peso, tensión arterial y perímetro cefálico y solicitar exámenes médicos complementarios de rutina y/o específicos según el caso (el tema excede los límites de este artículo).

Más allá de la indicación de un tratamiento farmacológico de acuerdo a la patología, para establecerlo debemos tener en cuenta la máxima hipocrática de “primero no dañar”. De acuerdo a la premisa, tendremos en consideración muchos factores, entre ellos fiabilidad de los datos administrados por los informantes, grado de cohesión familiar, acuerdo del paciente y o los padres (dependiendo de la edad), aceptación del diagnóstico, opiniones y creencias de docentes, familiares, medios de comunicación y profesionales de la salud, confiabilidad en la administración del fármaco, adherencia, comor-

bilidades y enfermedades psiquiátricas (incluyendo trastornos de personalidad) en padres y/o cuidadores (desde ya que aquí no se agotan las opciones).

También es de destacar que por la disfunción ejecutiva propia del trastorno más comorbilidades como el negativismo desafiante, trastorno disocial, discapacidad intelectual, TEA, consumo de sustancias, de alimentación y de personalidad (especialmente del cluster B), el incumplimiento terapéutico es elevado.

Con respecto a los métodos diagnósticos auxiliares, son de muchísima utilidad para mediciones estandarizadas tanto individuales como del entorno. Esto último es de extrema importancia ya que siempre el consultorio se asemeja más a un ámbito de laboratorio que a la vida real. Se necesitan más investigaciones para encontrar marcadores específicos de enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. APA. (2023) DSM-5-TR Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5° edición revisada. Ed Médica Panamericana. Madrid.
2. Angemi J (2017). Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En PROAPSI (Programa de actualización en psiquiatría) Barembaum R et al. Bs As. Ed. Médica Panamericana.
3. Squillace M, Picón Janeiro J, Schmidt V (2011). El concepto de impulsividad y su ubicación en las teorías psicobiológicas de la personalidad. Revista Neuropsicología Latinoamericana Vol 3. No. 1, 8-18.
4. Swanson, J.; Nolan, W.; Pelham, W (1981). The SNAP rating scale for the diagnosis of attention deficit disorder. Paper presented at the meeting of the American Psychological Association; Los Angeles.
5. Swanson J, Schuck S, Porter M, Carlson C, Hartman C, Sergeant J et al. (2012). Categorical and Dimensional Definitions and Evaluations of Symptoms of ADHD: History of the SNAP and the SWAN Rating Scales. *Int J Educ Psychol Assess*. April; 10(1): 51–70.
6. Grañana N, Richaudeau A, Robles Gorriti C, O’Flaherty M, Scotti M, Sixto L et al. (2011). Evaluación de déficit de atención con hiperactividad: la escala SNAP IV adaptada a la Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 29(5).
7. Wolraich, M L., Feurer I, Hannah, J, Pinnock, T, Baumgaertel, A. (1998). Obtaining systematic teacher reports of disruptive behavior disorders utilizing DSM-IV. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 141–152.
8. Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, Posner M, Kennedy J, Barr C et al. (2001). Genes and attention-deficit hyperactivity disorder. *Clinical Neuroscience Research*. 1:207–216.
9. Lakes KD, Swanson JM, Riggs M (2011). The reliability and validity of the English and Spanish Strengths and Weaknesses of ADHD and Normal Behavior (SWAN) rating scales: Continuum measures of hyperactivity and inattention. *Journal of Attention Disorders*. Aug; 16(6):510-6.
10. Conners, C., Sitarenios, G., Parker, J. D., & Epstein, J.N. (1998). The revised Conners Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 257-268.
11. Sparrow E (2010). *Essentials of Conners Behavior Assessments*. Wiley & Sons. New Jersey. USA.
12. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, et al. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*, 35: 245-56.
13. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt D (2007). Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*; 16: 52-65.
14. Ramos-Quiroga J, Chalita P, Vidal R, Bosch R, Palomar G, Prats L, Casas M (2012). Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol*; 54 (Supl. 1):S105-S115.
15. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H (2000). Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *The British Journal of Psychiatry*. Dec, 177 (6) 534-539.
16. Weiss MD, Dickson R, Wasdell M et al. (2005). Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report (WFIRS-P). Presented at: American Psychiatric Association 158th Annual Meeting; Atlanta, GA, May 21–26.
17. Grajia K, Kosinski M, Sikirica V, Huss M, Livote E, Reilly K et al (2015). Psychometric validation of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report Form in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 13: 184.
18. Brod M, Johnston J, Able S, Swindle R (2006). Validation of the adult attention-deficit/hyperactivity disorder quality-of-life Scale (AAQoL): a disease-specific quality-of-life measure. *Qual Life Res*. Feb; 15(1):117-29.
19. CAADRA (Canadian ADHD Resources Alliance) (2011). *Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines)*. Third Edition.
20. Du Paul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R (2018). *Escala de evaluación TDAH-5 para niños y adolescentes*. Ed El Manual Moderno. México.
21. Fenollar-Cortés J (2020) e-TDAH. *Escala de Detección del TDAH y dificultades asociadas*. TEA Ediciones. Madrid.
22. Zulueta A, Iriarte Y, Díaz-Orueta U, Climent G (2013). *Aula Nesplora: avance en la evaluación de los procesos atencionales*. Estudio de la validez convergente con el test de percepción de diferencias “caras” (versión ampliada). *ISEP Sci*; 04:4–10.
23. Moreno-García I, Espinosa-Oneto N, Camacho-Vara C, Díaz-Orueta U (2015). Evaluación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad mediante realidad virtual. Comparación con escalas conductuales. *Comunicación y Pedagogía*, 287-288: 33-37.
24. Delgado-Mejía I, Palencia-Avendaño M, Mogoillón-Rincón C, Etchepareborda M (2014). Cociente theta/beta (NEBA) en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* Feb 24; 58 Suppl 1:S57-63.
25. Stein M, Snyder S, Rugino T, Hornig M (2016). Commentary: Objective aids for the assessment of ADHD - further clarification of what FDA approval for marketing means and why NEBA might help clinicians. A response to Arns et al. (2016). *J Child Psychol Psychiatry* Jun; 57 (6):770-1.
26. Golden C (2001). *STROOP. Test de colores y palabras*. Tercera Edición. TEA. Madrid.
27. Edwards M, Gardner E, Chelonis J, Schulz E, Flake R, Diaz P (2007). Estimates of the validity and utility of the Conners’ Continuous Performance Test in the assessment of inattentive and/or hyperactive-impulsive behaviors in children. *J Abnorm Child Psychol*. Jun; 35(3):393-404.
28. Rabinovici G, Stephens M, Possin K (2015).

- Executive Dysfunction. Continuum (Minneapolis, Minn); 21(3):646-659.
- 29. Greenberg L, Waldman I (1993). Developmental normative data on the test of variables of attention (TOVA). *J Child Psychol Psychiatry*; 34:1019-1030.
 - 30. Wechsler, D. (2012). WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección. Madrid: NCS Pearson, Inc.
 - 31. Wechsler, D (2007). WIS-IV. Escala Wechsler de inteligencia para niños-IV. Manual de aplicación (Traducción Padilla Sierra G). México. Ed El Manual Moderno.
 - 32. Tombaugh T (2004). "Trail Making test A and B: Normative Data Stratified by Age and Education". *Archives of Clinical Neuropsychology*. 19 (2): 203-214.
 - 33. Kramer J (2014). Special Series Introduction: NIH EXAMINER and the Assessment of Executive Functioning. *Journal of the International Psychological Society*, 20(1), 8-10.
 - 34. Weintraub S, Bauer P, Zelazo P, Wallner-Allen K, Dikmen S, Heaton R et al. (2013). NIH toolbox cognition battery (cb): introduction and pediatric data. *Monographs of the Society for Research on Child Development*; 78(4):1-15.
 - 35. Gioia G, Isquith P, Guy S, Kenworthy L (2017). BRIEF-2. Evaluación conductual de la Función Ejecutiva. (Versión española Maldonado Belmonte M et al.). TEA Ediciones. Madrid.
 - 36. Angemi J, Guibaud E (2020). Trastorno del espectro autista y funciones ejecutivas. *Psiquiatría* N° 41 | Septiembre – Octubre.
 - 37. Atkinson T, Konold T, Glutting J (2008). Patterns of memory: A normative taxonomy of the Wide Range Assessment of Memory and Learning – Second Edition (WRAML-2). *J Int Neuropsychol Soc*, Sep; 14(5):869-877.
 - 38. Ozonoff S, Cook I, Coon H, Dawson G, Joseph RM, Klin A et al. (2004). Performance on Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery subtests sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the Collaborative Programs of Excellence in Autism network. *J Autism Dev Disord*. Apr; 34(2): 139-50.
 - 39. Kaller, C. P., Unterrainer, J. M., Kaiser, S., Weisbrod, M., & Aschenbrenner, S. (2012). Tower of London-Freiburg Version. Modling: Schuhfried.
 - 40. Sanchez- Sanchez F, Solar M (2024). Atento. Cuestionario para la evaluación de las funciones ejecutivas y el TDAH. Hogrefe- TEA Ediciones. Madrid.
 - 41. Biederman J, Spencer T (2008). Psychopharmacological interventions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17:439-58.
 - 42. FDA (Food and Drugs Administration). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Informe actualizado sobre la seguridad de medicamentos usados para el tratamiento del Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés) en niños y adultos jóvenes. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm279011.htm>.
 - 43. Cooper W, Habel L, Sox C, Chan A, Arbogast P, Cheetham C et al. (2011). ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 365:1896-190.
 - 44. AACAP (American Academy of Child & Adolescent Psychiatry) (2007). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46(7):894-921.
 - 45. NICE (National Institute for Health and Care Excellence UK). (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline.
 - 46. Hennissen L, Bakker M, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M et al. (2017). Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs* 31:199-215.
 - 47. MTA Cooperative Group. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1015-1027, 2007.
 - 48. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R (2006). Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:415-421.
 - 49. Pliszka S, Crismon M, Hughes C, Corners C, Emslie G, Jensen P et al. (2006). The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention- deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:642-657.
 - 50. Vitiello B, Lazzaretto D, Yershova K, Abikoff H, Paykina N, James T et al. (2015). Pharmacotherapy of the Preschool ADHD Treatment Study (PATS) Children Growing Up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 54(7): 550-556.
 - 51. Wigal T, Greenhill L, Chuang S, McGough J, Vitiello B, Skrobala A et al. (2006). Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1294-1303.
 - 52. Man K, Coghill D, Chan E, Lau W, Hollis C, Liddle E et al. (2017). Association of Risk of suicide attempts with methylphenidate treatment. *JAMA Psychiatry* 74(10), 1048-1055.
 - 53. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S et al. (2013). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 55(8), 878-885.
 - 54. Faraone S, Biederman J, Spencer T, Aleardi M. (2006). Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Med Gen Med*; 8:4.
 - 55. Stahl S (2010). Mechanism of action of stimulants in attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 71:12-13.
 - 56. Abikoff H, Hechtman L, Klein R, Weiss G, Fleiss K, Etcovitch J (2004). Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Jul;43(7):802-11.
 - 57. Faraone, S (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87, 255-270.
 - 58. Arnsten A (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. Nov; 31(11):2376-83.
 - 59. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A (2022). Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics* 230 (2022) 107940.
 - 60. de Lucas Taracena, Montañés Rada F (2007). Atomoxetine: luces y sombras . *Psiquiatr Biol*; 14:13-23.
 - 61. Hazell P, Kohn M, Dickson R, Walton R, Gran- ger R, Wyk G (2011) Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord*. Nov; 15(8):674-83.
 - 62. Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda M, Abad L (2012). Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol*; 54 (Supl 3):S41-53.
 - 63. Avery R, Franowicz J, Studholme C, van Dyck C, Arnsten A (2000). The alpha-2A-adreno- ceptor agonist, guanfacine, increases regional ce- rebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology*. Sep; 23(3):240-9.
 - 64. Otasowie J, Castells X, Ehimare U, Smith C (2014). Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. Sep 19;(9):CD006997. doi: 10.1002/14651858. CD006997.pub2.
 - 65. Biederman J, Baldessarini R, Wright V, Knee D, Harmatz J (1989). A double blind placebo con- trolled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychia- try*; 28:777-784.
 - 66. Raleigh M, Garner K (2015). Tricyclic An- tidepressants for the Treatment of ADHD in Chil- dren and Adolescents. *Am Fam Physician*, Sep 1;92(5):352-353.
 - 67. Maneeton N, Maneeton B, Intaprasert S, Woot- tiluk P (2014). A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylpheni- date in the treatment of attention-deficit/hyperac- tivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Aug 1; 10:1439-49.
 - 68. Block J (2006). Serious adverse events and the modafinil augmentation study. *CNS Spect*
 - 69. Biederman J, Swanson J, Wigal S, Kratochvil C, Boellner SW, Earl C et al. (2005). Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, pla- cebo- controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*, 116:e777-84r; 11:340.
 - 70. Wang S, Han C, Lee S, Jun T, Patkar A, Ma- sand P et al. (2016). Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A me- ta-analysis. *J Psychiatr Res* 84:292-300.
 - 71. Cephalon, Inc. 2006. Modafinil (CEP- 1538) tablets Supplemental NDA 20-717/S-019 ADHD Indication: briefi ng document for Psychopharma- cologic Drugs Advisory Committee Meeting. Frazer, PA: Cephalon, Inc.
 - 72. Stahl S (2014). Psicofarmacología esencial de Stahl. Cuarta edición. Ed Grupo Aula Médica. Madrid.
 - 73. May T, Birch E, Chaves K, Cranswick N, Culnane E, Delaney J et al. (2023). The Austra- lian evidence-based clinical practice guideline for attention deficit hyperactivity disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. Vol. 57(8) 1101-1116.

Dra. Gabriela B. Acosta

Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT) - CONICET - Universidad Favaloro,
Fundación INECO.
Marcelo T. de Alvear 1632, C1021ABA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de recepción: 7 de noviembre de 2024
Fecha de aceptación: 2 de diciembre de 2024

Sinaptogénesis: haciendo caminos

Resumen

La sinaptogénesis es el proceso por el que se forman las conexiones entre neuronas, o entre una neurona y otra célula del sistema nervioso. Este proceso es fundamental para el desarrollo y aprendizaje, y se produce a lo largo de la vida de una persona. En el ser humano comienza al principio de la gestación, pero ocurre con mayor rapidez desde dos meses antes del nacimiento hasta dos años después del nacimiento.

Palabras clave

Sinaptogénesis – Neurodesarrollo – Etapa prenatal – Etapa perinatal – Plasticidad sináptica.

Acosta GB. "Sinaptogénesis: haciendo caminos". *Psicofarmacología* 2025;137:25-30.

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

Introducción

El desarrollo sináptico comienza en la etapa prenatal, específicamente durante el tercer trimestre de gestación. En este periodo, el cerebro del feto empieza a formar las primeras sinapsis, especialmente en áreas como la corteza cerebral y otras regiones subcorticales. Este inicio temprano de la sinaptogénesis es fundamental para preparar el cerebro para las funciones básicas y los estímulos sensoriales que recibirá al nacer.

La formación de sinapsis aumenta significativamente durante las últimas semanas del embarazo y se intensifica en el periodo perinatal y postnatal, alcanzando un pico durante los primeros dos años de vida, lo que permite un desarrollo cognitivo y motor rápido.

Fases de la sinaptogénesis: etapa prenatal y perinatal

1. Etapa prenatal

La sinaptogénesis comienza en el cerebro humano durante el desarrollo prenatal, específicamente en el

tercer trimestre de gestación. Este periodo es crítico para la formación inicial de sinapsis y la preparación del cerebro para el nacimiento.

Desarrollo inicial de sinapsis:

- **Corteza cerebral:** En el tercer trimestre, la corteza cerebral empieza a desarrollar un número significativo de sinapsis, lo cual es fundamental para la organización de las redes neuronales que controlan las funciones básicas, como la respiración y la actividad sensorial primaria (1).

- **Factores de crecimiento neuronal:** Durante esta etapa, factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro, más conocido por sus siglas en inglés BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), y el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) desempeñan funciones clave en la formación y estabilización de las sinapsis (2). El BDNF es una proteína, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 11, que resulta ser la neurotrofina que tiene mayor expresión en el cerebro de los mamíferos, en es-

pecial en la corteza cerebral y el hipocampo. El BDNF se enlaza con al menos dos receptores de la superficie de las células, los cuales son capaces de responder a este factor de crecimiento, son los receptores de tirosina quinasa B (TrkB) y el receptor de baja afinidad para el factor de crecimiento nervioso (LNGFR). El factor neurotrófico modula la actividad de varios receptores de neurotransmisores, incluyendo receptores nicotínicos.

- **Receptores de tirosina quinasa B (TrkB):** El TrkB está codificado por el gen NTRK2. La activación de la vía BDNF-TrkB es importante para el desarrollo de la memoria a corto plazo y el crecimiento neuronal (3).

- **LNGFR:** No se tiene muy clara cómo es la interacción entre el BDNF y el receptor LNGFR. Las investigaciones han apuntado que esta interacción es la que estaría detrás de la inhibición de la muerte neuronal (3).

Plasticidad prenatal:

- **Experiencias prenatales:** La actividad espontánea de las neuronas, junto con las señales que recibe el feto, contribuyen a la formación de las sinapsis. Aunque el entorno intrauterino está más protegido, se ha demostrado que factores como el estrés materno y la nutrición pueden influir en el desarrollo sináptico (4).

- **Plasticidad preparatoria:** Durante la etapa prenatal, la plasticidad cerebral permite la formación de sinapsis en preparación para los estímulos postnatales. Esto significa que el cerebro está “preconfigurado” para adaptarse rápidamente al ambiente externo tras el nacimiento.

2. Etapa perinatal

El periodo perinatal, que abarca las últimas semanas de gestación y las primeras semanas después del nacimiento, es crucial para la consolidación de las sinapsis y la preparación para las interacciones sensoriales y motoras inmediatas del recién nacido.

Aumento rápido de sinapsis:

- **Expansión sináptica:** La cantidad de sinapsis en el cerebro aumenta de manera drástica en las semanas justo antes y después del nacimiento. Este crecimiento es impulsado por la exposición a los estímulos sensoriales y la activación de redes neuronales específicas (5).

- **Interacciones sensoriales:** La llegada de estímulos auditivos y visuales tras el nacimiento potencia la formación de sinapsis en las áreas corticales correspondientes, lo que refuerza la conectividad sináptica y permite la rápida adaptación del cerebro a nuevas experiencias.

Factores de influencia:

- **Nutrición neonatal:** La disponibilidad de nutrientes, especialmente ácidos grasos esenciales como el ácido docosahexaenoico (DHA), es crucial para la sinaptogénesis. La lactancia materna, por ejemplo, está asociada con un mejor desarrollo sináptico debido a su contenido en ácidos grasos poliinsaturados (6).

- **Ambiente postnatal inmediato:** Las interacciones con los cuidadores y la exposición a un entorno enriquecido contribuyen a la estabilización y consolidación de sinapsis, lo que favorece el desarrollo de las capacidades cognitivas y emocionales.

Evidencia clínica y relevancia

Alteraciones en la Sinaptogénesis Prenatal y Perinatal:

- **Estrés materno y hormonas del estrés:** La exposición al cortisol y otras hormonas de estrés en el útero puede influir negativamente en la sinaptogénesis y aumentar el riesgo de trastornos del neurodesarrollo (7).

- **Desnutrición materna:** La deficiencia de nutrientes esenciales durante el embarazo, como el hierro y el ácido fólico, está relacionada con una menor densidad sináptica y con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo, incluidos el déficit cognitivo y conductual.

En el Cuadro 1 se detallan los factores genéticos, ambientales y nutricionales que influyen en la sinaptogénesis y sus implicancias clínicas.

La Figura 1 ilustra el incremento de la densidad sináptica desde el tercer trimestre de gestación hasta los primeros meses postnatales.

Desarrollo sináptico en la etapa prenatal

El desarrollo sináptico comienza en el **tercer trimestre de gestación** y es un proceso clave para la formación de las primeras conexiones neuronales. Durante este tiempo, el cerebro fetal establece sinapsis en regiones como la **corteza cerebral** y áreas subcorticales, preparando al sistema nervioso para las funciones motoras, sensoriales y cognitivas esenciales tras el

nacimiento. Inmediatamente después de nacer, se produce un incremento espectacular del número de conexiones o sinapsis en todo el cerebro humano. Al cumplir el primer año de vida, el cerebro de un niño tiene casi el doble de conexiones si se lo compara con el de un adulto (9, 10). Esta sobreabundancia de conexiones gradualmente decrece a lo largo de la infancia, a medida que muchos de ellas son “podadas” y desaparecen. Existen diversos factores que contribuyen a esta disminución, como por ejemplo la influencia de las experiencias tempranas en la vida. La actividad de un camino neural, determinada por la experiencia, decide si una conexión se debilitará o se estabilizará como parte de una red permanente. Éste es un factor clave para la “plasticidad” del cerebro en desarrollo: su adaptabilidad respecto a la experiencia, que le confiere un valor inestimable para la supervivencia

Evidencia del inicio de la sinaptogénesis prenatal

- **Desarrollo sináptico temprano:** Las primeras sinapsis aparecen en la corteza y otras regiones cerebrales hacia la semana 25-27 de gestación. Estas conexiones iniciales se desarrollan bajo la influencia de factores neurotróficos y señales de crecimiento neuronal (1).
- **Proliferación y diferenciación neuronal:** La sinaptogénesis se intensifica rápidamente a partir del tercer trimestre, contribuyendo al establecimiento de redes neuronales que soportarán las funciones básicas al nacimiento (5).

Factores que influyen en la sinaptogénesis prenatal

1. Factores genéticos y moleculares:
- Proteínas como las neurexinas y neuroligina juegan un papel esencial en la formación y estabilización de sinapsis (11).

Cuadro 1 Factores Críticos en la Sinaptogénesis Prenatal y Perinatal

Categoría	Factores clave	Impacto en la sinaptogénesis	Implicancias clínicas
Genéticos	Genes como Neurexina y Neuroligina, esenciales para la formación y estabilización de sinapsis.	Mutaciones en estos genes se asocian con trastornos del neurodesarrollo como TEA y esquizofrenia.	Trastornos del neurodesarrollo, dificultad en la comunicación neuronal y problemas de aprendizaje.
Ambientales	Estrés materno y exposición al cortisol, que afectan la plasticidad sináptica y la expresión de BDNF.	El estrés prenatal altera la regulación del eje HHA y reduce la densidad sináptica en áreas críticas como el hipocampo.	Mayor riesgo de ansiedad, depresión y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en la descendencia.
Nutricionales	Ácidos grasos esenciales (DHA), hierro y folatos, que son necesarios para la formación y mantenimiento de sinapsis.	Deficiencias nutricionales afectan la densidad sináptica, la plasticidad y la conectividad neuronal en el cerebro fetal.	Riesgo de retraso cognitivo, problemas conductuales y déficits de memoria en la infancia.

2. Factores ambientales y nutricionales:
- La nutrición materna adecuada, incluyendo nutrientes como el hierro y los ácidos grasos esenciales, es crucial para el desarrollo sináptico óptimo (12).
 - El estrés materno y la exposición a hormonas de estrés como el cortisol pueden afectar la sinaptogénesis y aumentar el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo (13, 4).

Importancia clínica

- La sinaptogénesis prenatal es esencial para la preparación del cerebro del recién nacido y su capacidad de responder a estímulos sensoriales. Alteraciones en este proceso pueden asociarse con trastornos del neurodesarrollo y afectan la capacidad cognitiva y conductual.
- **Impacto de la sinaptogénesis alterada:** La insuficiencia en la formación o estabilización de sinapsis durante el periodo prenatal puede contribuir a condiciones como la microcefalia y el retraso cognitivo (1).

- **Prevención y cuidados prenatales:** Mantener un adecuado estado nutricional y minimizar el estrés materno son estrategias importantes para optimizar la sinaptogénesis prenatal y reducir el riesgo de trastornos del desarrollo (12).

Mecanismo de influencia de factores neurotróficos y señales de crecimiento

1. Factores neurotróficos y su función:
- **Definición y ejemplos:** Los factores neurotróficos son proteínas que promueven la supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las neuronas. Se incluyen el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) y las Neurotrofinas (NT-3, NT-4/5).

- **Mecanismo de acción:** Estos factores se unen a receptores específicos en la superficie neuronal, como los receptores Trk (receptores de tirosina quinasa), desencadenando cascadas de señalización intracelular. Esta señalización activa vías como la MAPK/ERK y la PI3K/AKT, promoviendo la supervivencia celular y la formación de sinapsis estables (14).

2. Acción sobre la sinaptogénesis:

- **Crecimiento axonal y dendrítico:** Los factores neurotróficos estimulan el crecimiento y la ramificación de axones y dendritas, facilitando que las neuronas encuentren y establezcan contacto con sus células diana.

- **Estabilización sináptica:** Tras la formación inicial del contacto sináptico, la presencia continua de factores como el BDNF refuerza la sinapsis mediante la potenciación a largo plazo (LTP), promoviendo la plasticidad sináptica y la consolidación de las conexiones (15).

3. Señales de crecimiento neuronal:

- **Guía axonal:** Moléculas como las ephrinas, semaforinas y netrinas guían el crecimiento axonal mediante señales de atracción o repulsión. Estas señales actúan sobre los conos de crecimiento de los axones, estructuras dinámicas en las puntas de los axones que detectan y responden a estas señales para dirigir el axón hacia su objetivo correcto (16).

- **Formación de contactos sinápticos:** Una vez que los axones alcanzan sus objetivos, se forman contactos sinápticos que son inicialmente inestables. Las señales de contacto y las interacciones con moléculas de adhesión, como cadherinas y protocadherinas, facilitan la estabilización de estas conexiones (17).

4. Cascadas de señalización intracelular:

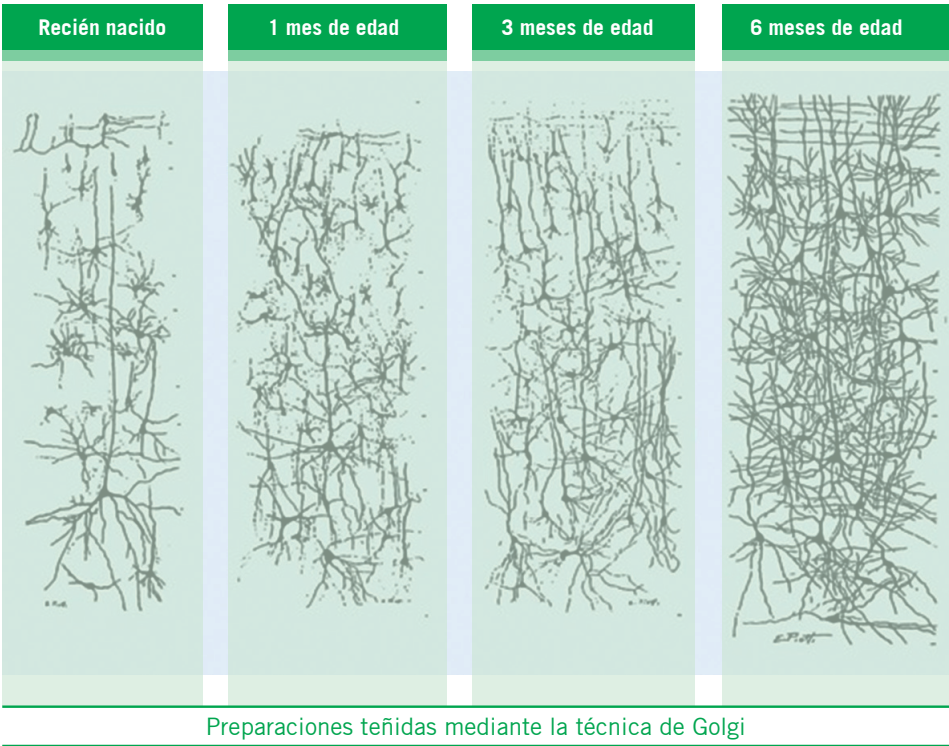
- **Vías de señalización MAPK/ERK y PI3K/AKT:** Estas vías son fundamentales para la traducción de las señales externas en respuestas celulares internas. La activación de la vía MAPK/ERK contribuye a la expresión de genes que promueven la síntesis de proteínas sinápticas, mientras que la vía PI3K/AKT favorece la supervivencia neuronal y la plasticidad (14).

Relevancia del mecanismo en el desarrollo prenatal

El equilibrio y la disponibilidad de estos factores neurotróficos y señales de crecimiento son críticos para un desarrollo sináptico adecuado. Una deficiencia en la expresión o función de estos factores puede resultar en una menor cantidad de sinapsis o en sinapsis disfuncionales, contribuyendo a trastornos del desarrollo neurológico como el autismo y la esquizofrenia (18).

Figura 1

Aumento de la densidad sináptica



Modificado de Conel (8).

La **proliferación y diferenciación neuronal** son procesos que preceden y acompañan a la sinaptogénesis, asegurando que el cerebro tenga la cantidad adecuada de neuronas y que estas estén preparadas para establecer conexiones funcionales. La sinaptogénesis se intensifica rápidamente en el tercer trimestre de gestación, coincidiendo con un período crítico de proliferación y diferenciación neuronal que contribuye al establecimiento de redes neuronales funcionales.

Proliferación neuronal

- **Definición y contexto:** La proliferación neuronal es el proceso mediante el cual las células progenitoras se dividen y generan nuevas neuronas en la zona ventricular del tubo neural. Este proceso es especialmente activo en el segundo trimestre y continúa en menor medida hasta el tercer trimestre.

- **Importancia en la sinaptogénesis:** La proliferación de neuronas proporciona la base necesaria para la formación de sinapsis. A medida que se generan nuevas neuronas, estas migran a sus destinos específicos en el cerebro y comienzan a desarrollar dendritas y axones, preparándose para la sinaptogénesis (19).

Diferenciación neuronal

- **Proceso de diferenciación:** Durante la diferenciación, las células neuronales adquieren características específicas que les permiten realizar funciones especializadas. Este proceso implica la expresión de proteínas específicas y el desarrollo de los componentes estructurales de la neurona, como las dendritas y axones, que son necesarios para la formación de sinapsis.

- **Influencia en la sinaptogénesis:** La diferenciación permite a las neuronas formar conexiones funcionales. Las neuronas que alcanzan sus posiciones finales en la corteza cerebral y otras áreas del cerebro comienzan a formar sinapsis con otras células cercanas, creando las bases de las redes neuronales que sostendrán funciones cognitivas y motoras básicas al nacimiento (5).

Intensificación de la sinaptogénesis en el tercer trimestre

- **Aumento de la sinaptogénesis:** En el tercer trimestre, la sinaptogénesis se intensifica significativamente debido al aumento de la actividad neuronal y al ambiente enriquecido intrauterino. Durante este periodo, las neuronas recién formadas y diferenciadas establecen rápidamente conexiones sinápticas en respuesta a las señales neurotróficas y al crecimiento general del cerebro.

- **Formación de redes neuronales:** Las sinapsis formadas durante esta etapa permiten que se desarrollen circuitos neuronales básicos que serán esenciales para la función del recién nacido. Por ejemplo, los reflejos básicos y las respuestas sensoriales comienzan a consolidarse en esta etapa, preparándose para la adaptación al entorno externo tras el nacimiento.

Mecanismos moleculares implicados

- **Factores de crecimiento y neurotrofinas:** Proteínas como el BDNF y el NGF no solo apoyan la supervivencia de las neuronas, sino que también promueven la diferenciación y la sinaptogénesis. Estas moléculas actúan sobre los receptores de tirosina quinasa (Trk), activando cascadas de señalización que estimulan la extensión de axones y la formación de sinapsis (14).

- **Plasticidad dependiente de la actividad:** Durante el tercer trimestre, la actividad eléctrica espontánea de las neuronas también juega un papel crucial en la estabilización de las sinapsis. Las sinapsis que reciben más actividad se fortalecen, mientras que las que tienen menor actividad pueden ser eliminadas posteriormente durante la poda sináptica postnatal.

Relevancia para el desarrollo postnatal

El establecimiento de redes neuronales sólidas durante el tercer trimestre es crucial para la preparación del cerebro para el nacimiento. Estas conexiones iniciales permiten que el recién nacido tenga respuestas básicas a estímulos sensoriales y pueda iniciar un rápido aprendizaje y adaptación en el entorno postnatal.

- **Desarrollo cognitivo y sensorial inicial:** Las sinapsis formadas en esta etapa contribuyen a la capacidad del recién nacido para procesar información sensorial y responder a ella, sentando las bases para el desarrollo cognitivo y motor temprano (5).

- **Potencial de adaptación postnatal:** Un cerebro con una sinaptogénesis adecuada en el tercer trimestre tiene una mayor capacidad de adaptación y aprendizaje tras el nacimiento, facilitando la plasticidad cerebral y el desarrollo de funciones más complejas durante la infancia y la niñez.

Las **neurexinas** y **neuroligina** son proteínas clave que desempeñan un papel fundamental en la formación, estabilización y función de las sinapsis, lo que es crucial para el desarrollo y la plasticidad cerebral. A continuación, se explica su importancia en el proceso de sinaptogénesis:

Función de las neurexinas

- **Definición y estructura:** Las neurexinas son proteínas de membrana que se encuentran en la terminal presináptica de las neuronas. Existen en múltiples isoformas (neurexinas α y β), que se generan mediante un complejo proceso de "splicing" alternativo (18).

- **Rol en la formación sináptica:** Las neurexinas actúan como moléculas de adhesión que median la interacción entre la neurona presináptica y la postsináptica. Estas proteínas son esenciales para organizar la maquinaria sináptica en la terminal presináptica, facilitando la liberación de neurotransmisores (11, 18).

- **Interacciones con Neuroligina:** Las neurexinas forman complejos con las neuroligina en la hendidura sináptica, lo que ayuda a estabilizar la sinapsis y a mantener la alineación adecuada entre las neuronas pre y postsinápticas (11).

Función de las neuroligina

- **Definición y Estructura:** Las neuroligina son proteínas de membrana localizadas en la superficie postsináptica de las neuronas. También presentan diversas isoformas que se asocian con tipos específicos de sinapsis, como las sinapsis excitatorias e inhibitorias.

- **Estabilización de la sinapsis:** Las neuroligina se unen a las neurexinas para formar un puente de adhesión sináptica. Esta interacción contribuye a la diferenciación de la sinapsis, asegurando que las proteínas receptoras y las proteínas de señalización estén correctamente posicionadas en la membrana postsináptica.

- **Regulación de la función sináptica:** Las neuroligina no solo estabilizan las sinapsis, sino que también participan en la modulación de la eficacia sináptica. Las interacciones neurexina-neuroligina son fundamentales para la plasticidad sináptica y la capacidad del cerebro para adaptarse a nuevas experiencias.

Mecanismo de acción en la formación y estabilización de sinapsis

- **Interacción neurexina-neuroligina:** Durante la formación de una nueva sinapsis, las neurexinas en la membrana presináptica

se unen a las neuroligina en la membrana postsináptica. Esta unión induce la acumulación de proteínas de andamiaje, como PSD-95 en la sinapsis excitatoria, que ayuda a anclar los receptores de neurotransmisores (como los receptores de glutamato).

- **Señalización bidireccional:** La interacción neurexina-neuroligina facilita una señalización bidireccional que activa cascadas de señalización intracelular en ambas neuronas. Esta señalización conduce a cambios en la organización del citoesqueleto y la estabilización de la sinapsis, promoviendo su maduración y funcionalidad (20).

Relevancia clínica

- **Trastornos del neurodesarrollo:** Mutaciones en los genes que codifican las neurexinas y neuroligina se han asociado con diversos trastornos del neurodesarrollo, como el Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la esquizofrenia. Estas alteraciones pueden llevar a un desequilibrio en la proporción de sinapsis excitatorias e inhibitorias, afectando la comunicación neuronal y la función cerebral global (11).

- **Implicaciones terapéuticas:** La comprensión de las interacciones neurexina-neuroligina ha abierto nuevas vías para el desarrollo de tratamientos que modulen la formación y estabilización de sinapsis, lo que podría tener aplicaciones en la intervención de trastornos como el TEA y otras condiciones relacionadas con la conectividad sináptica.

Referencias bibliográficas

1. I. Kostovic, G. Sedmak, M. Judas, Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. *Neuroimage*. 2019 (188) 743-773.
2. B. Lu, BDNF and activity-dependent synaptic modulation, *Lern. Mem.* 10 (2003) 86-98.
3. C. Qi, L.D. Luo, I. Feng, S. Ma, Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front Synaptic Neurosci.* 14 (2022) 939793.
4. C. Monk, C. Lugo-Candela, C. Trumpff, Fetal programming of infant behavioral reactivity, *Neuropsychopharmacology*, 37(2012) 195-206.
5. P.R. Huttenlocher, Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging, *Brain Res.* 163(1979)195-205.
6. S. Asadi, F.H. Bloomfield, J.E. Harding JE, Nutrition in late preterm infants, *Semin Perinatol.* 43 (2019) 15116.
7. C. Buss, S. Entringer, J.M. Swanson, P.D. Wadhwa, The role of stress in brain development: The gestational environment's long-term effects on the brain, *Cerebrum* (2012) 4.
8. J.L. Conel, The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex, Cambridge, MA, Harvard University Press (1939-1967)
9. P.R. Huttenlocher, C. de Courten, The development of synapses in striate cortex of man, *Human Neurobiology*, 6 (1987) 1-9.
10. P.R. Huttenlocher, A.S. Dabholkar, Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex, *Journal of Comparative Neurology* 387 (1997) 167-78.
11. T.C. Sudhof, Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 455(2008) 903-911.
12. S.M. Schulzke, S.K. Patole, K. Simmer K, Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants, *Database Syst Rev.* 16 (2011) CD000375.
13. M. Galbally, S.J. Watson, M. Lappas, E.R. de Kloet, E. van Rossum, C. Wyrwoll, P. Mark, A.J. Lewis. Fetal programming pathway from maternal mental health to infant cortisol functioning: The role of placental 11beta-HSD2 mRNA expression, *Psychoneuroendocrinology* 127 (2021):105-197.
14. E.J. Huang, L.F. Reichardt LF, Trk receptors: roles in neuronal signal transduction, *Annu Rev Biochem.* 72 (2003) 609-642.
15. H. Park, M.M., Neurotrophin regulation of neural circuit development and function, *Nat Rev Neurosci.* 14(2013) 7-23.
16. A. Vallstedt, K. Kullander, Dorsally derived spinal interneurons in locomotor circuits. *Ann N Y Acad Sci.* 1279 (2013)32-42.
17. H. Togashi, K. Abe, A. Mizoguchi, K. Takaoka, O. Chisaka, M. Takeichi, Cadherin-mediated cell-cell adhesion and signaling, *Biochem Biophys Res Commun.* 296(2002)1095-1101.
18. B. Kolb, R. Mychasiuk, A. Muhammad, Y. Li, D. O. Frost, R. Gibb, Experience and the developing prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 (2012)186-93.
19. P. Rakic, Specification of cerebral cortical areas, *Science* 198;241(4862):170-176.
20. A.M. Craig, Y. Kang, Neurexin-neuroligin signaling in synapse development, *Curr Opin Neurobiol.* 17(2007) 43-52.