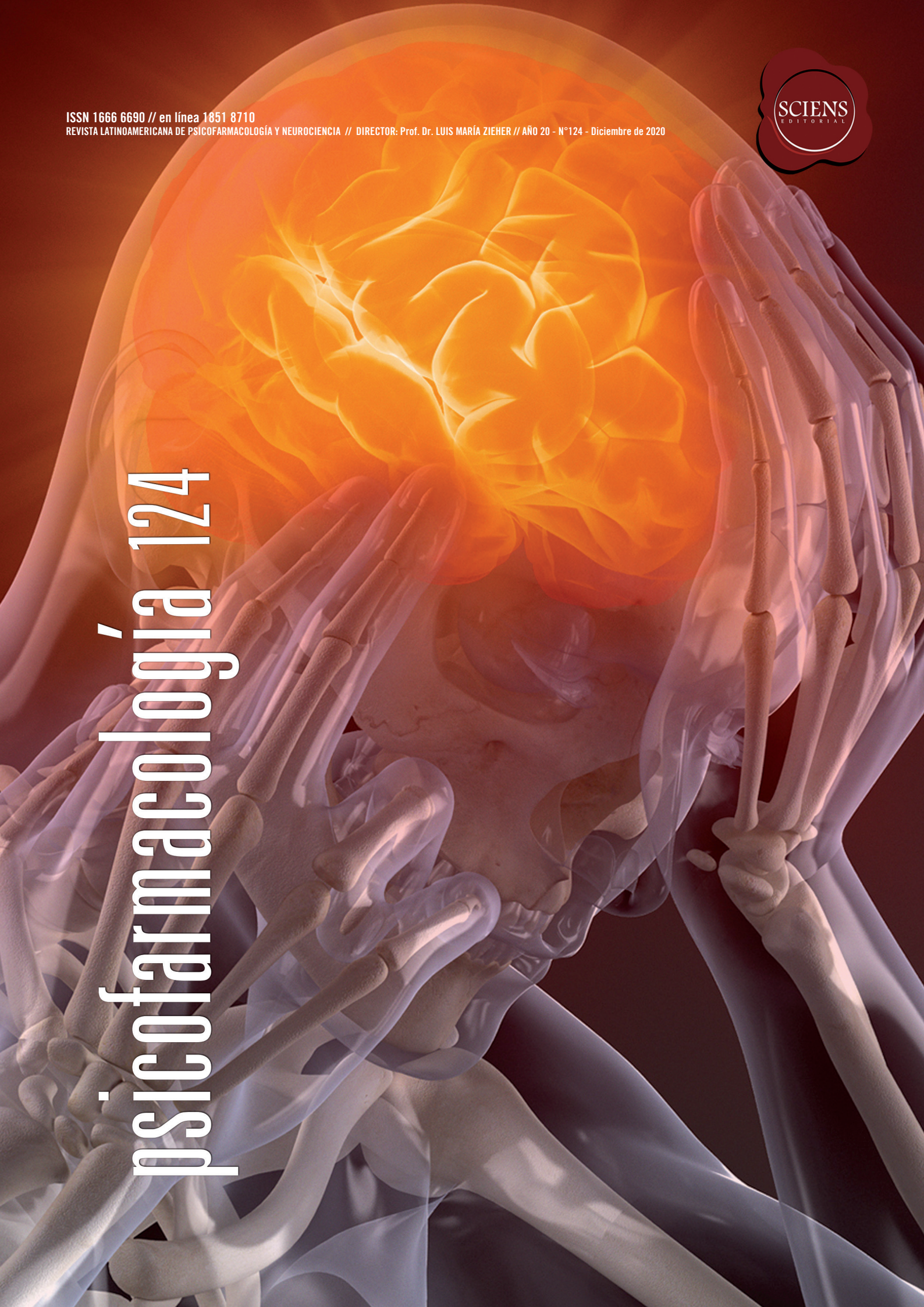


ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 20 - N°124 - Diciembre de 2020

SCIENS
EDITORIAL

psicofarmacología 124



Psicofarmacología

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

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher

Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

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

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Como impacta el aislamiento social en el cerebro humano

Dr. André S Blake

09 | Fragilidad cognitiva, microbiota y envejecimiento

Dra. Alicia Beatriz Kabanchik

18 | Intervenciones neuropsicofarmacológicas en los trastornos parafílicos

Dr. Martín Mazzoglio y Nabar, Dr. Daniel Silva

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

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

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

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

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

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

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

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

Dra. Laura Sarubbo

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

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brió María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martín J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

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

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

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

Médico.

Especialista Universitario en Psiquiatría.

Especialista Universitario en Salud Pública.

Profesor de Psiquiatría Clínica, en la carrera de especialista de Psiquiatría de la Universidad Maimónides.

Profesor de Neuropsiquiatría, en el Doctorado de Neurociencia Cognitiva Aplicada de la Universidad Maimónides.

Exdirector Nac. de Salud Mental.

Cómo impacta el aislamiento social en el cerebro humano

Resumen

En el mundo de la hipercomunicación e interconexión nos vemos obligados al aislamiento social y restricciones como nunca antes. Esta situación sin precedentes debido al brote de la COVID-19 está mostrando que las personas necesitamos el contacto social.

Los resultados psicológicos para quienes han sido puestos a la cuarentena ha mostrado prevalencia de síntomas emocionales relacionados con la depresión, estrés, alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad, insomnio, entre otros. También se observaron cambios de conducta a mediano plazo como aumento de compulsiones, actitud vigilante, agorafobia, anhedonia o conducta evitativa. La cuarentena parece tener consecuencias psicológicas importantes y disfuncionales en la salud mental del individuo a corto y mediano plazo.

La importancia de la interacción social se manifiesta en todo lo que hacemos. Estamos inmersos en las relaciones sociales, enseñamos, aprendemos, conversamos, jugamos, festejamos, engañamos, etcétera, siempre con otro. Estamos constantemente interactuando con personas y anhelamos los contactos con ellas. Tanto es así que el aislamiento siempre se ha usado como castigo (“ve a tu cuarto” o “no irás con tus amigos”), y más dramática y cruelmente como mecanismo de tortura (destierros, calabozos o celdas de encierro).

Entonces, ¿cuál es el mecanismo cerebral para que esto pase?

Palabras clave

Empatía – Neuronas espejo – Aislamiento social – Teoría de la mente – Cognición social – Soledad.

Blake A. “Cómo impacta el aislamiento social en el cerebro humano”. *Psicofarmacología* 2020;124:4-8.

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

La COVID-19, enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, está generando cambios significativos en la humanidad. Ha demostrado el impacto de la contaminación por parte del hombre. Ha mostrado la necesidad de invertir en los sistemas de salud, ha generado un avance compulsivo en la digitalización de las sociedades. Pero por sobre todas las cosas ha expuesto a algo que en apariencia no sería tan com-

plicado, el aislamiento y distanciamiento social obligatorio agudo (ASOA), **la cuarentena**. En Argentina, por ejemplo, se sostendrá una cuarentena por más de 90 días.

¿Por qué esta condición debería resultarnos difícil a los humanos? Algunas respuestas son obvias, las condiciones del lugar del encierro, la SITUACIÓN económica, el temor a perder

el trabajo, entre otras. Sin embargo, hay una que nos interesa indagar en especial ¿Hay alguna condición que nos genere vulnerabilidad en esta circunstancia?

Yuval Noah Harari, el filósofo israelí, explica muy claramente cuál ha sido la condición significativa para que los humanos controláramos el planeta. Somos los únicos animales que pueden cooperar flexiblemente y en masa, simultáneamente.

Hay otras especies, como las abejas, que pueden cooperar en masa, pero lo hacen de un modo extremadamente rígido. La colmena funciona de una única forma. No pueden intercambiar funciones, ni adaptarse a cambios imprevistos, y mucho menos reorganizar su estructura social. La abeja reina es la que se encarga de la reproducción, los zánganos están sólo para copular con la reina, luego se los desecha, y las obreras, estériles, realizan el cuidado de la colmena, las crías y búsqueda de alimentos. Si una “epidemia” termina con absolutamente todas las abejas reinas, no habrá abejas obreras que las reemplacen. Otros animales como los chimpancés pueden cooperar con mayor flexibilidad, pero lo hacen sólo en grupos de hasta poco más de 50 individuos. Superado un número, su grupo se convierte en caos. Los humanos hemos logrado cooperar a gran escala y reorganizándonos de acuerdo a las necesidades y exigencias del medio.

A partir de nuestra gran capacidad de interacción social surge una pregunta ante esta emergencia global que no pone la pandemia. ¿Cómo afectaría el “aislamiento social obligatorio colectivo” en nuestra condición gregaria?

Esta pregunta se la han formulado en el *Institute for Brain Research*, M.I.T., realizando una investigación al respecto, y que ha sido publicada en línea en marzo de este año.

Ya se había estudiado y documentado cómo el aislamiento social crónico y la soledad (ASC) se asocian con una mala salud física y mental. Pero lo que este grupo se propuso, ha sido evaluar las consecuencias del aislamiento social obligatorio agudo (ASOA), que sería la condición a la que nos ha expuesto la COVID-19.

Veamos primero de dónde surge y cómo es beneficioso el lazo y la interacción social

Si bien puede resultar evidente la importancia de interactuar con otras personas, sólo a finales del siglo XX la neurociencia comenzó a experimentar en este campo.

La importancia de la interacción social se manifiesta en todo lo que hacemos. Estamos inmersos en las relaciones sociales, enseñamos, aprendemos, conversamos, jugamos, festejamos, engañamos, etcétera, siempre con otro. Estamos constantemente interactuando con personas y anhelamos los contactos con ellas. Tanto es así que el aislamiento siempre se ha usado como castigo (“ve a tu cuarto” o “no irás con tus

amigos”), y más dramática y cruelmente como mecanismo de tortura (destierros, calabozos o celdas de encierro).

Según un metaanálisis del 2015, el aislamiento social y la soledad son factores de riesgo para una mayor mortalidad (Holt-Lunstad et al.).

En la interacción con otros, recibimos inconscientemente señales sociales. Expresiones, gestos, posturas, acciones y entonación. Estas situaciones y otras más llevaron al desarrollo de la “hipótesis del cerebro social”, presentada por Robin Dunbar, quien sugiere que las demandas que provocan las interacciones sociales producen un aumento en el neocórtex para poder procesar la mayor información que genera el vivir en grupos. Y es ese mayor requerimiento el que ha impulsado la evolución del cerebro humano.

La interacción social requiere que observemos las conductas de otros e interpretemos sus acciones. Es así como las relaciones sociales y el tamaño del grupo, se convierten en un lugar de aprendizaje y estimulación de la inteligencia en general, lo que es imprescindible para el desarrollo de nuestro cerebro (Dunbar y Shultz, 2007; Dunbar, 1998).

Es así como dentro de la neurociencia, se desarrolló el área de la “neurociencia social” que busca comprender cómo los estímulos sociales, tareas y contextos influyen en la función del cerebro.

En esta área de la neurociencia se han encontrado trabajando disciplinas como la antropología, arqueología, biología, psicología y sociología, entre otras, para estudiar e intentar comprender la cognición y conducta humana, y es así como se ha llegado a dar origen al concepto de la “teoría de la mente” (ToM) (Frith, 2007; Frith y Frith, 2012).

La ToM es la capacidad que nos permite entender y tener en cuenta los estados mentales de otros, interpretándolos como producto del otro individuo con quien interactuamos y que no son ni nuestras ideas ni pensamientos. Cuando hemos desarrollado la ToM podemos atribuir ideas, deseos y creencias a los demás. Es una capacidad heterometacognitiva, ya que un sistema cognitivo logra conocer o interpretar los contenidos de otro sistema cognitivo.

La experiencia clínica y la bibliografía señalan que las lesiones del hemisferio derecho producen alteraciones del uso pragmático del discurso, afectación del lenguaje no verbal, incapacidad para comprender el sarcasmo o la ironía e incapacidad para empatizar. Todas aquellas capacidades que implican inferir o atribuir intención al otro. Esta habilidad para comprender y predecir la conducta de los demás, sus conocimientos, sus intenciones, sus creencias, nos permite relacionarnos con facilidad y adecuadamente. La interpretación de emociones básicas, la capacidad de comprender el

discurso metafórico, la mentira, la ironía, la comprensión de las emociones sociales complejas a través de la mirada y la empatía nos acerca o aleja según el caso, a la otra persona. A esto llamamos cognición social.

En 1991, hubo un suceso muy significativo, que dio sustento neural, para entender cómo logra esto nuestro cerebro. Un equipo de neurobiólogos italianos, dirigidos por G. Rizzolatti, de la universidad de Parma, encontró unos datos inesperados en el transcurso de una investigación. Estaban trabajando en la actividad motora en simios (tomar objetos específicos), sobre la corteza premotora, que planea los movimientos. Pero inesperadamente, se registró actividad sin que el simio realizase ningún movimiento. Las neuronas del animal se activaban cuando otro sujeto realizaba tal acción. Luego de comprobaciones y de descartar posibles errores se concluyó que se había identificado un tipo de neuronas desconocidas hasta ese momento, las denominaron neuronas especulares o espejo, que se activaban como si representaran el propósito ligado al movimiento (Iacoboni, 2008; Rizzolatti, 2005; Rizzolatti & Craighero, 2004).

Las neuronas espejo forman parte de un sistema de redes neuronales que posibilitan la percepción-ejecución-intención-emoción. La simple observación de movimientos de la mano, pie o boca activa las mismas regiones específicas de la corteza motora, como si el observador estuviera realizando esos mismos movimientos. Pero además, y esto es muy significativo, el sistema produce la integración en sus circuitos neuronales de lo que sería la atribución/percepción de las intenciones de los otros, en otras palabras, la teoría de la mente (ToM) (Blakemore & Decety, 2001; Gallese, Fadiga, Fogassi & Rizzolatti, 1996; Gallese, Keysers & Rizzolatti, 2004; Iacoboni, 2008; Rizzolatti & Sinigaglia, 2006).

El estudio de la ToM nos sitúa, además, en el controvertido tema de la inteligencia emocional y social, y la inteligencia cognitiva.

El concepto de inteligencia emocional y social recoge, básicamente, los siguientes componentes

- La capacidad de ser conscientes y de expresar las emociones propias.
- La habilidad de ser conscientes de los sentimientos de los otros y de establecer relaciones interpersonales.
- La capacidad para regular los estados emocionales.
- La posibilidad de solventar los problemas de naturaleza personal e interpersonal que se nos planteen.

La capacidad de interactuar con el entorno para generar emociones positivas que nos sirvan como automotivadoras hace referencia a la inteligencia emocional, la que va unida a la inteligencia social y esta a su vez comparte algunos aspectos con la ToM.

Las interacciones sociales positivas en sí mismas parecen ser necesidades humanas básicas, análogas a otras necesida-

des básicas como el consumo de alimentos o el sueño. Si es así, la ausencia de interacción social positiva puede crear un deseo que desencadene un comportamiento para obtenerla. Y sabemos que las señales asociadas con la interacción social positiva (por ejemplo, caras sonrientes) activan los sistemas de recompensa cerebrales.

En el cerebro, la motivación (la sensación de “querer” algo), está asociado a las vías de la dopamina (DA) en el “circuito de recompensa cerebral”. Las áreas principales de estos circuitos de recompensa comprenden el mesencéfalo dopaminérgico, la mayoría de las neuronas DA del mesencéfalo que se encuentran en la parte compacta de la sustancia negra (SN) y el área tegmental ventral (VTA) y el cuerpo estriado. Tanto en animales como en humanos, los circuitos de recompensa dopaminérgicos se activan por recompensas inesperadas, que conducen a la activación por fases de las neuronas que liberan DA en el mesencéfalo.

Dos estudios más recientes se centraron en los sentimientos de “unión” durante el movimiento improvisado. Este es un fenómeno de sincronización muy frecuente para muchos bailarines, músicos y actores que deben trabajar en grupos coordinadamente (Hart et al., 2014; Noy et al., 2015). Hart y colaboradores (Hart et al., 2014) notaron que aunque los individuos tienen sus propias características de patrones de velocidad y movimiento (que usan mientras actúan como solistas), cuando se encuentran como parte del elenco, o coro, estos patrones de movimientos son diferentes, no son de ninguno de los participantes, ni son patrones promedio o intermedios, sino diferente de los patrones individuales. Esto llevó a pensar a los investigadores que, durante las acciones conjuntas, los participantes construyen patrones de movimientos más sencillos y simples de ejecutar en grupo y de ese modo más fáciles de imitar.

De acuerdo con estos hallazgos experimentales, y otros, se estableció la “Hipótesis del cerebro interactivo (IBH) de Di Paolo y De Jaegher (Di Paolo y De Jaegher, 2012). Esta IBH supone que la experiencia interactiva y las habilidades interactivas juegan un papel beneficioso para el desarrollo de las funciones sociales del cerebro. Si IBH resultara ser acertada, el comportamiento humano estaría dado por la percepción y la acción.

Como vemos el desarrollo de las capacidades sociales son un hecho evolutivo que supone ventajas tanto para el individuo como para el grupo.

Probablemente estos procesos hayan comenzado cuando los homínidos nos hicimos cazadores, siendo nuestra especie, dentro de todas las especies de homínidos, la que logró el mejor modo de colaboración mutua y directa en la búsqueda y captura de la presa, así como también un cierto nivel de especialización para, por ejemplo, la elaboración de instrumentos de uso práctico, la caza, la crianza entre otras actividades.

Haciendo esta cooperación de modo flexible y masivamente.

Ahora bien ¿cómo impacta entonces el ASOA?

El grupo de investigación de formado por Tomova L, Wang K, Thompson T, Matthews G, Takahashi A, Tye K, Saxe, R, de los *Dep. of Brain and Cognitive Sciences*, M.I.T, *Mc Govern Institute for Brain Research*, MIT, *Salk Institute for Biological Studies* y *Center for Brains, Minds and Machines*, MIT, diseñaron un experimento para observar el impacto del **ASOA** en humanos.

El grupo de investigación consideró las experiencias previas realizadas en roedores como el trabajo destacado de Gillian A. Matthews, del I.M.T., y colaboradores que ya habían demostrado en ratones la presencia de una red neuronal alojada en el núcleo del rafe dorsal como la encargada de generar el deseo de interacción social en un trabajo publicado en la revista *Cell*.

En sus investigaciones, Gillian, observó cómo esa red neuronal se sensibilizaba ante las situaciones de soledad provocadas en los roedores. Además, la ausencia de contacto comunitario ocasionaba un fuerte deseo de establecer vínculos sociales.

El experimento de Gillian, consistió básicamente en aislar a algunos ratones y examinar las consecuencias que ese aislamiento provocaba en su cerebro. En ese experimento se pudo observar que cierta red neuronal alojada en el núcleo del rafe dorsal presentaba conexiones mucho más fuertes que en aquellos animales que habían continuado en sociedad.

También se observó que cuando un ratón incomunicado se encontraba con otro que nunca había sido aislado, el núcleo del rafe dorsal del roedor aislado incrementaba considerablemente su actividad; mientras que en aquellos ratones que nunca habían estado aislados no se observaban cambios.

Finalmente, también se demostró que la inhibición de ese grupo neuronal causaba la supresión del afán de socializar.

En el cerebro, la sensación de “querer algo” (motivación), está mediado por un sistema de recompensa compuesto por un conjunto de vías neuronales que permiten el flujo de información entre las diferentes estructuras involucradas en el procesamiento de las recompensas. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral modulan el flujo de información a través de proyecciones al núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal y el globo pálido ventral. Cada uno de estos sistemas tienen proyecciones superpuestas al núcleo accumbens, donde todo se integra bajo la influencia moduladora de la dopamina (Grace et al, 2007). La trayectoria de los axones dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral (VTA) y se proyectan hacia el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, que corresponde al

sistema dopaminérgico mesolímbico (Bear et al, 2008).

Tanto en animales como en humanos, el circuito de recompensa se activa ante gratificaciones inesperadas, que conducen a la activación por etapas de las neuronas que liberan DA en el mesencéfalo.

La activación del mesencéfalo y el cuerpo estriado se asocia con sentir deseo en los humanos, en especial como respuesta a imágenes de alimentos si se tiene apetito. Situación que también experimentan las personas con adicción ante imágenes relacionadas con las drogas.

En los animales gregarios, las interacciones sociales actúan como recompensas primarias, inherentemente placenteras y motivan el comportamiento de búsqueda en ausencia de cualquier otra recompensa. Como ya hemos mencionado, un breve período agudo de aislamiento social en roedores induce una mayor motivación para la posterior interacción social. Esta mayor sociabilidad depende de las neuronas DA mesencefálicas, como los otros tipos de deseo.

Lo novedoso de la investigación hecha en el *Department of Brain and Cognitive Sciences*, M.I.T. es que se basó en humanos.

Partieron de la hipótesis de que las situaciones de aislamiento forzoso son un ayuno social; equiparable a un ayuno de alimentos.

Los científicos le pidieron a un grupo de voluntarios que se mantuvieran en su habitación sin contacto de ningún tipo (real o virtual) con nadie y sin salir por un lapso de 10 hs.

Les hicieron completar un autoinforme antes y después del aislamiento. Y analizaron con resonancia magnética funcional la actividad cerebral del grupo aislado y la compararon con un grupo que había guardado ayuno durante todo el día. Al grupo aislado les mostraban imágenes de personas socializando (hablando, paseando, etc.) mientras que al grupo “ayuno” les mostraban imágenes de comidas.

Las vías dopaminérgicas son esenciales para la motivación, y nos impulsan a obtener satisfacción a través de comportamientos relacionados con nuestra subsistencia. En primer lugar, comer, pero también sostener relaciones sexuales (subsistencia de la especie) y adquirir información del entorno (subsistencia del individuo). Por ese motivo no resultó sorprendente, y era lo esperado, que en los sujetos que habían ayunado, la observación de alimentos activara el área tegmental ventral y la sustancia negra, donde están las neuronas dopaminérgicas.

Lo significativo ha sido que el grupo de “los aislados”, ante la visión de personas socializando producía exactamente la misma activación que el grupo “ayuno” al observar imágenes

de comida, una intensa actividad del área tegmental ventral y de la sustancia negra.

Esto estaría mostrando que la socialización es tan importante, motivacionalmente, como el estímulo de comer.

También podemos inferir, por estudios previos en animales que, del mismo modo que pasa ante la falta de alimento que se tiende a ingerir mayor cantidad, la carencia de recompensa social produciría una tendencia a buscar compensación. Y en caso de no poder satisfacerla con interacción social habría una tendencia a compensarlo ingiriendo mayor cantidad de alimento, u otros estímulos que activen estos circuitos de recompensa, como alcohol u otras sustancias, (estudios en animales han demostrado que tienden a ingerir drogas en un dispositivo experimental). Poniendo el aislamiento social agudo, a las personas en riesgo de adicción.

Pero, además, la vía dopaminérgica, cuando la situación se prolonga, sufre una desensibilización del sistema de recompensa y el deseo se debilita, produciendo una disminución de la motivación, que nos lleva a una situación de anhedonia (incapacidad para sentir placer) que es una de las características de la depresión.

¿Cómo estimular nuestra resiliencia ante esto? También se sabe que la falta de alimentos nos impulsa a desarrollar herramientas nuevas u ocultas que les permite a nuestros organismos buscar alternativas para subsistir. Si continuamos homologando el aislamiento social con el ayuno, este aislamiento puede fortalecer capacidades de comunicación o interacción social no exploradas hasta ahora, estimulando y forzando nuestros recursos psíquicos para ello.

Finalmente, los investigadores se plantean una pregunta para el futuro, cuánto y qué tipos de interacción social positiva son suficientes para satisfacer esta necesidad básica y, por lo tanto, eliminar la respuesta de *craving* social.

Y nosotros nos podemos preguntar también ¿Cómo es la acción de la psicoterapia en el cerebro social?, ¿Cómo influyen los antidepresivos en nuestra sociabilización?, aunque sea especulativamente. ¿El miedo y la incertidumbre juegan en contra?, ¿Cómo influyen los medios de comunicación y la difusión de las noticias?

Y finalmente ¿nuestro “cerebro social” tiene la suficiente capacidad plástica para readaptarse a estas circunstancias?

Dra. Alicia B. Kabanchik

Médica psiquiatra.
Dra. en Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Directora de la carrera de Especialista en Psicogeriatría, Universidad Maimónides.

Fecha de recepción: 9 de septiembre de 2020
Fecha de aceptación: 2 de noviembre de 2020

Fragilidad cognitiva, microbiota y envejecimiento

Resumen

Se explicita la definición de *fragilidad cognitiva*, la clasificación, los factores protectores y de riesgo, su prevalencia, criterios clínicos, evaluación y la importancia de considerar el aspecto preventivo; asimismo, se plantea la posible implicación de la microbiota en la fragilidad cognitiva. La disbiosis en el envejecimiento es frecuente y constituye un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas, depresión y estrés, las cuales, a su vez, pueden generar disbiosis intestinal.

Palabras clave

Fragilidad – Cognición – Deterioro cognitivo – Microbiota – Vejez.

Kabanchik Alicia B. "Fragilidad cognitiva, microbiota y envejecimiento". *Psicofarmacología* 2020;124:9-17.

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

– *¿Lograremos un día curar el alzhéimer, el párkinson, la demencia senil...?*

– *Curar... Lo que lograremos será frenar, retrasar, minimizar todas esas enfermedades.*

– *¿Cuál es hoy su gran sueño?*

– *Que un día logremos utilizar al máximo la capacidad cognitiva de nuestros cerebros.*

Rita Levi Montalcini (2012)

Introducción

La población mundial está envejeciendo. Según datos y cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre el 2015 y el 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará y pasará del 12 % al 22 %. Actualmente, por primera vez en la historia, la mayor parte de la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. Para 2050, se espera que la población mundial en esa franja etaria llegue a los 2000 millones, un aumento de 900 millones con respecto a 2015. Hoy en día, hay 125 millones de personas con 80 años o más (1). Más del 46 % de las personas mayores de 60 años o más tienen discapacidades (2). Más de un 20 % de las personas que pasan de los 60 años sufren algún trastorno mental o neural (1). Es probable que, luego de la pandemia por coronavirus, las cifras varíen.

Este incremento de la tasa poblacional generó investigaciones acerca de cómo lograr un envejecimiento saludable, así como de las patologías más frecuentes, la depresión y los deterioros cognitivos. En el *Informe mundial sobre envejecimiento y salud* (3) se amplió el concepto de *envejecimiento saludable* definido como:

... el proceso de desarrollar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez. La capacidad funcional comprende los atributos relacionados con la salud que le permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella. Se compone de la capacidad intrínseca de la persona, las características del entorno que afectan esa capacidad y las interacciones entre la persona y esas características. La capacidad intrínseca es la combinación de todas las capacidades físicas y mentales con las que cuenta una persona.

Fragilidad física

Una de las características del envejecimiento es la heterogeneidad. No se envejece de igual manera biológica, psicológica ni socialmente. Entre el 4,9 % y el 27,3 % de los adultos mayores que viven en la comunidad (4) y el 50 % de los mayores de 80 años, con prevalencia femenina (5), presentan un síndrome médico con múltiples causas y factores que contribuyen a su desarrollo, caracterizado por la disminución de la fuerza, la resistencia y las funciones fisiológicas reducidas, que aumentan la vulnerabilidad de un individuo en el desarrollo de la dependencia funcional o su muerte. A ello se lo denomina *fragilidad física*, un síndrome que condiciona al paciente y a su familia. Consenso de Fragilidad de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriátrica (IAGG) (6). En los países de América Latina y del Caribe (ALC), con alta prevalencia de enfermedades crónicas e incapacitantes, uno de cada cinco adultos mayores se considera frágil (7).

La fragilidad física es un concepto fisiopatológico que podría explicar las diferencias entre el envejecimiento satisfactorio y el acelerado, lo que posibilitaría un trabajo preventivo. El diagnóstico se realiza mediante la aplicación de varios criterios, entre los que se destacan los propuestos por Linda Fried (8), en los que se considera su existencia ante la presencia de tres o más de los criterios siguientes:

- Pérdida de peso no intencionada de más de 5 kg o 5 % del peso corporal en un año.
- Debilidad muscular. Fuerza prensora de menos del 20 % del límite de la normalidad ajustado a sexo y por el índice de masa corporal (IMC).
- Cansancio o baja resistencia a pequeños esfuerzos.
- Lentitud de la marcha mayor al 20 % del límite de la normalidad ajustado a sexo y altura, al recorrer 4,5 m.
- Nivel bajo de actividad física. Cálculo del consumo de calorías semanales por debajo del quintil inferior ajustado por sexo.

Según la OMS (9), los indicadores de fragilidad en el anciano son:

- 1 - patología crónica,
- 2 - ictus con secuelas,
- 3 - infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca hace menos de seis meses,
- 4 - enfermedad de Parkinson,
- 5 - enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
- 6 - patología osteoarticular degenerativa,
- 7 - caídas,
- 8 - déficit visual severo,
- 9 - hipoacusia severa,
- 10 - enfermedad terminal,
- 11 - toma de tres fármacos con efectos secundarios importantes,
- 12 - prescripción en el último mes de antihipertensivos, antidiabéticos o sedantes,
- 13 - ingreso hospitalario en los últimos doce meses,
- 14 - necesidad de atención sanitaria en el domicilio una vez al mes,
- 15 - incapacidad funcional por otras causas,
- 16 - deterioro cognitivo,
- 17 - depresión,
- 18 - ser mayor de 80 años,
- 19 - vivir solo,
- 20 - viudez inferior a un año,
- 21 - cambio de domicilio hace menos de un año,
- 22 - situación económica precaria.

Se diagnostica a través de una evaluación clínica geriátrica y a través del uso de escalas de valoración geriátrica integral (VGI), y, por ejemplo, la Escala FRAIL (6) para valoración de fragilidad en atención primaria en población adulta mayor que

vive en comunidad y la Escala Rockwood (10), de aplicación en adultos mayores con discapacidad y no institucionalizados, además del Indicador de Fragilidad de Tilburg (11), que evalúa los dominios físicos, psicológico y sociales, entre otras escalas.

Factores protectores y de riesgo

Factores psicológicos: el bienestar psicológico en la edad adulta mayor puede proteger contra el desarrollo de la fragilidad física. Los niveles más altos de neuroticismo y los niveles más bajos de extraversión y conciencia se asociaron con una mayor fragilidad en el seguimiento de dos años, aproximadamente (12).

El estrés y la depresión pueden contribuir a la iniciación y progresión de la fragilidad física mediante un aumento de la producción de citoquinas, que pueden inducir sarcopenia y caquexia, con sensación de pérdida de energía como un síntoma inicial del síndrome de fragilidad (13). La liberación del cortisol, posiblemente, por la neuroinflamación, causa daño hipocampal y se la ha relacionado con la atrofia del hipocampo y con el posterior deterioro cognitivo leve (MCI) (14). En mujeres adultas mayores, los síntomas depresivos y el uso de antidepresivos se asociaron con la fragilidad después de tres años de seguimiento (15).

Factores sociodemográficos: la edad avanzada, género femenino, pobreza, bajo nivel educativo contribuyen a la fragilidad (16).

Factores somáticos de riesgo: enfermedades cardiovasculares, sarcopenia, resistencia a la insulina, desnutrición, inflamación crónica, desregulación hormonal hipovitaminosis (17).

Fragilidad cognitiva

En el 2013, la Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA) y la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria (IAGG) en Toulouse (Francia) definieron el concepto de *fragilidad cognitiva* (18) como la presencia de:

- 1- Fragilidad física y cognitiva. Deterioro (CDR = 0,5).
- 2- Exclusión de demencia.

La *fragilidad física* es definida como “el agotamiento de las reservas fisiológicas asociado con la edad, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad a los factores de estrés” (8).

El *deterioro cognitivo* (DSM-5) se define como la alteración en uno o más de los dominios cognitivos (atención compleja, memoria de aprendizaje, lenguaje, función ejecutiva, funciones perceptuales y psicomotoras, y cognición social) respecto al desempeño esperado para la edad y para el nivel educativo, reconocida por el paciente, la familia o por observación propia del médico. El *deterioro cognitivo leve* (DCL) es definido por el DSM-5 como la alteración de uno o más dominios cognitivos que no interfieran en la funcionalidad. El consenso quiso identificar una condición de deterioro cognitivo leve causado por la condición física.

La fragilidad física y cognitiva se interrelacionan. La primera favorece la segunda y viceversa. Es considerada un nuevo síndrome geriátrico. Puede representar un precursor de los procesos neurodegenerativos y podría constituir un nuevo objetivo modificable en el deterioro cognitivo temprano.

Se clasifica en:

- Fragilidad cognitiva reversible / PRE-MCI cognitiva subjetiva. CDR: 0

Tabla 1

Escala de Hughes	CDR 0.5
Memoria	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos “benignos”.
Orientación	Completamente orientado.
Juicio y resolución de problemas	Solo deterioro dudoso en la resolución de problemas. Similitudes/diferencias.
Vida social	Deterioro dudoso o leve, si es que existe, en estas actividades.
Hogar y aficiones	Vida doméstica, aficiones, intereses intelectuales se mantienen bien, solo ligeramente deteriorados.
Cuidado personal	Totalmente capaz de cuidar de sí mismo.

- Fragilidad cognitiva potencialmente reversible fragilidad física / -MCI. CDR: 0,5.

La identificación del riesgo de deterioro cognitivo derivado de causas físicas se convierte en un punto de relevancia importante debido a su potencial de reversibilidad (19).

La prevalencia de fragilidad cognitiva oscila entre el 1 % al 5 % (20). La prevalencia de deterioro cognitivo leve (DCL) en adultos de 65 años o más es del 10 % al 20 %. El riesgo aumenta con la edad y los hombres parecen tener un riesgo mayor que las mujeres (21).

Criterios clínicos

- Preocupación cognitiva con un cambio en la cognición informada por el paciente o los cuidadores.
- Evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos, incluida la memoria, en pruebas neuropsicológicas.
- Preservación de la independencia en habilidades funcionales.
- Falta de evidencia de demencia.

Evaluación de la cognición

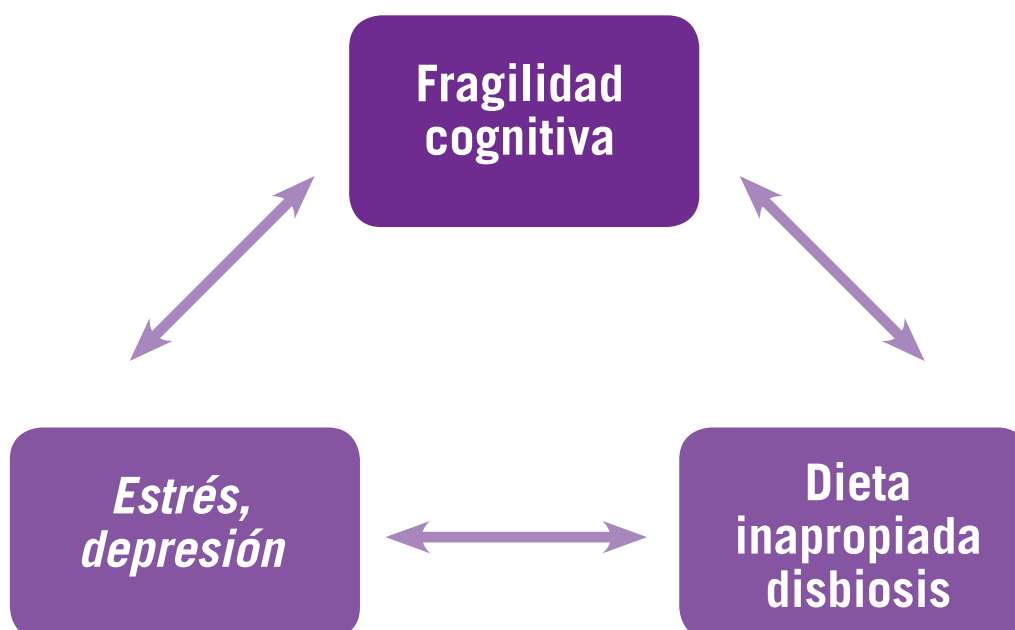
El panel de expertos de IAGG/IANA recomiendan las siguientes pruebas para la evaluación cognitiva integral:

- Funciones Ejecutivas Evaluación Cognitiva de Montreal (Moca).
- Mini Examen del Estado Mental (MMSE).
- Subescala Cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (Adas-Cog).
- Procesamiento de velocidad para identificar la fragilidad cognitiva.

En el Ensayo Preventivo de la Enfermedad de Alzheimer Multidominio (MAPT) 2016 N11617, los mayores de 70 años presentaban al menos uno de los tres siguientes criterios clínicos: quejas de memoria informadas espontáneamente a un médico de cabecera, limitación en una actividad instrumental de la vida diaria, marcha lenta. Hallaron que los individuos con fragilidad cognitiva tuvieron un desempeño ejecutivo y de atención peor que los individuos con deterioro cognitivo y sin fragilidad física. Presentaban un patrón cognitivo subcortico-frontal diferente al de la enfermedad de Alzheimer.

Figura 1

El estrés y la depresión pueden generar fragilidad cognitiva. A su vez, la fragilidad cognitiva puede generar estrés, depresión y deterioro cognitivo.



Para identificar la fragilidad cognitiva, los autores sugirieron que los sujetos frágiles debían realizar pruebas de evaluación frontal (22).

Fragilidad cognitiva. Factores de incidencia

La incidencia de sintomatología depresiva o fragilidad, o su coocurrencia, fue superior al 10 % en adultos mayores de 55 años y estas tasas de prevalencia variaron ampliamente (23).

Vinculación entre fragilidad física y déficit cognitivo

La fragilidad física y el déficit cognitivo tienen una relación estrecha. Resulta que el deterioro de un componente puede afectar al otro e iniciar un ciclo de eventos adversos, como la discapacidad funcional, la alteración de la calidad de vida, la demencia y la evolución a la muerte (20).

Vinculación fragilidad física y depresión

La depresión y la fragilidad en la vejez comparten varios mecanismos fisiopatológicos. Uno de esos mecanismos superpuestos es la enfermedad cerebrovascular subclínica. La hipótesis de la depresión vascular postula que la regulación del estado de ánimo alterada y la disfunción cognitiva en los ancianos se deben a una isquemia cerebrovascular subclínica que altera los circuitos neurales frontoestriales (24).

Fragilidad física, deterioro cognitivo, ansiedad y depresión

En el estudio transversal N263 en pacientes de atención primaria mayores de 60 años en el este de Croacia, en 2018, la fragilidad física, el deterioro cognitivo, la ansiedad y la depresión se evaluaron utilizando el modelo fenotípico de Fried, el Mini-Examen del estado mental (MMSE), la Escala de ansiedad (GAS) y la Escala de depresión geriátrica (GDS). Se clasificaron en cuatro grupos: relativamente sanos (61,22 %) y tres grupos patológicos, que consistían en sujetos con deterioro cognitivo leve (23,95 %), fragilidad cognitiva (7,98 %) y fragilidad física (6,85 %).

Un menor rendimiento en las tareas mnésicas determinaba significativamente la inclusión en los tres grupos patológicos. La función no mnésica, la atención, se asoció específicamente con el deterioro cognitivo, mientras que los síntomas psicológicos de ansiedad y disforia se asociaron con la fragilidad física (25).

Factores preventivos y de riesgo

Factores psicopatológicos

La función cognitiva, incluida la memoria, se ve alterada significativamente por el estrés en humanos y animales no humanos (26).

La vulnerabilidad al estrés tiene una estrecha asociación con la fragilidad física y con el deterioro cognitivo, lo que sugiere la presencia de mecanismos subyacentes comunes compartidos entre ellos y un fuerte vínculo con factores de riesgo cardiovascular, inflamación crónica, problemas nutricionales, accidente cerebro vascular, enfermedad de Alzheimer u otra

patología neurodegenerativa (12).

El aumento de la edad influye fuertemente en sujetos con fragilidad cognitiva (23).

Pronóstico: tienen mayor riesgo de discapacidad funcional, peor calidad de vida y mayor de demencia, hospitalización y mortalidad.

Eje microbiota cerebro intestino

Dos grandes proyectos estudian la estructura y la funcionalidad de la microbiota humana, y su relación con los estados de salud y enfermedad. Dentro de los objetivos está llegar a desarrollar nuevos medicamentos o tratamientos no invasivos para las enfermedades mentales. Estos proyectos son:

1 - *The Human Microbiome Project* (<http://hmpdacc.org>), del *National Institute of Health* de Estados Unidos en 2007.

2 - Proyecto Meta HIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) (www.metahit.eu), de la Unión Europea (2008-2012).

La comunicación cerebro-intestino es dinámica y bidireccional, a través de las vías nerviosas y hemática. La microbiota desempeña un papel importante en esto (27). El intestino posee un ecosistema propio, la microbiota intestinal, con 100 billones de microorganismos y un sistema nervioso propio (SNE) de más de 500 millones de neuronas. Se llama a este SNE el *pequeño cerebro*, el *minicerebro*, el *cerebro abdominal*, el *cerebro digestivo* o el *segundo cerebro*. El SNE es la única parte del cuerpo que puede rechazar o ignorar un mensaje que llega desde el cerebro craneal. Se describen cinco vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro:

- 1) la red neuronal del cerebro-intestino nervio vago.
- 2) eje neuroendocrino-HPA.
- 3) sistema inmune intestinal.
- 4) algunos neurotransmisores y reguladores neurales sintetizados por bacterias intestinales.
- 5) barreras gastrointestinales y hematoencefálica.

La disbiosis intestinal puede afectar la funcionalidad del cerebro. Esta implica el aumento de la permeabilidad intestinal, la producción de citosinas proinflamatorias y quimosinas, y la síntesis de compuestos tóxicos, neurotóxicos y sus respectivos precursores. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea y a la barrera hematoencefálica. En consecuencia, se genera una posible afectación en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación (28).

Microbiota y fragilidad cognitiva

Estudios observacionales han demostrado que, en personas mayores, la fragilidad y la demencia de tipo alzhéimer están asociadas con la disbiosis de la microbiota fecal, es decir, la reducción de la biodiversidad y la sobreexpresión de patobiontes. Los principales mecanismos posibles del eje intestino-cerebro en la modulación de la función cognitiva incluyen efectos sobre la neurotransmisión, la neuroinflamación y el depósito de amiloide (29).

Los principales factores implicados, posiblemente, en la aparición de la fragilidad cognitiva son rasgos específicos de personalidad, estrés, depresión, disfunción cardíaca, enfermedades cardiovasculares, sarcopenia, dislipidemia, resistencia a la insulina, desnutrición y su precursora, anorexia del envejecimiento, inflamación crónica y desregulación hormonal, incluyendo hipogonadismo e hipovitaminosis D. La mayoría de estos factores se han asociado con alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (30).

Se han reportado cambios taxonómicos importantes y una disminución constante en la riqueza y diversidad microbiana en personas de 65 años o más, y estos cambios se asociaron con un empeoramiento del estado de salud y la fragilidad. La fragilidad es, posiblemente, el mayor problema asociado con el envejecimiento de la población y se vincula con la composición del microbioma intestinal en personas mayores y dependientes de cuidados (31).

Algunos estudios preclínicos han sugerido la eficacia de la modulación de la microbiota intestinal en la mejora de condiciones como la depresión y las enfermedades neurodegenerativas (32).

Hubo una asociación negativa sorprendente entre la fragilidad y la diversidad de la microbiota intestinal, respaldada por asociaciones taxonómicas específicas (33).

Estrés, depresión, deterioro cognitivo y eje cerebro-microbiota

El estrés psicológico es común y propicia muchos problemas de salud física y mental. El estrés agudo puede tener algunos beneficios metabólicos, inmunológicos y cognitivos. El estrés psicológico crónico produce, con mayor frecuencia, deficiencias en la salud y una amplia gama de enfermedades (34).

El estrés crónico puede causar deterioro cognitivo, efectos adversos en el hipocampo y predisponer a enfermedades neurodegenerativas, ya sea directamente o mediante mediadores del estrés, incluida la carga alostática (35).

El efecto negativo del estrés psicológico sobre la función cognitiva puede ser mayor con el envejecimiento (36). La reserva cognitiva, una medida de qué tan bien funciona el cerebro (37), puede ser un aspecto de la resiliencia a los efectos del estrés en la cognición.

El adulto mayor está expuesto a múltiples estresores: jubilación, magros ingresos, pérdidas de conyugue y de amigos, enfermedades, síndrome de nido vacío, aislamiento, soledad, discapacidades, entre otras. Los estresores psicosociales pueden alterar la composición de la microbiota entérica de una manera que se correlaciona con un aumento prolongado de

citocinas proinflamatorias después del final de la exposición al estrés (38).

Viera Silva *et al.* (39) hallaron que los géneros de bacterias *Coprococcus* y *Dialister* estaban reducidos en la microbiota de las personas deprimidas, los *Flavonifractor* habían aumentado en los pacientes con depresión mayor y la presencia de *Butyricoccus* estaba asociada con el tratamiento con antidepresivos.

Haiyin Jiang *et al.* (40) hallaron que los pacientes con depresión mayor tenían niveles elevados de *Enterobacteriaceae* y *Alistipes*, pero niveles reducidos de *Faecalibacterium*. Observaron la correlación negativa entre *Faecalibacterium* y la gravedad de los síntomas depresivos. Las alteraciones en la composición de la microbiota, incluyendo las especies presentes y su abundancia relativa, podrían contribuir a la depresión, y, en segundo lugar, los estados depresivos podrían inducir la modificación de especies específicas de la microbiota intestinal y, eventualmente, contribuir a hacer más grave la depresión.

Un estudio reciente mostró un incremento de *Escherichia Shigella spp.*, que se caracterizaron como microorganismos proinflamatorios, y un descenso de *Eubacterium rectale*, caracterizado como antiinflamatorio en la microbiota fecal de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La disbiosis podría incrementar los depósitos cerebrales de amiloide y la neuroinflamación (41).

La disbiosis intestinal puede aumentar los lipopolisacáridos, las citocinas proinflamatorias, las células T auxiliares y los monocitos, lo que provoca un aumento de la permeabilidad intestinal y de la BHE. A través del eje microbiota-intestino-cerebro, se produce la acumulación de proteínas mal plegadas, daño axonal y desmielinización neuronal, lo que facilita la patogenia de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica (42).

Los glucocorticoides también inducen atrofia del hipocampo, que es un sello distintivo visto en varias enfermedades acompañadas de un alto nivel crónico de cortisol, como el síndrome de Cushing, la depresión mayor y el trastorno de estrés posttraumático. El estrés crónico podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, especialmente, cuando existen antecedentes genéticos y otras influencias ambientales (43), al igual que los estresores que no pueden ser elaborados psíquicamente por déficits de mentalización asociados con factores genéticos, de historia personal y ambientales (44).

Alimentación, nutrición/desnutrición, hábitos alimentarios

Definiremos algunos conceptos:

Alimentación: consumo habitual de productos comestibles vegetales y animales, de acuerdo con las preferencias, hábitos culturales y posibilidades económicas.

Nutrición: conjunto de funciones fisiológicas y bioquímicas que se realizan en nuestro organismo. En este proceso, intervienen una serie de factores biológicos, psicológicos y sociales. Un estado nutricional adecuado contribuye a mantener las funciones corporales y a dar calidad de vida.

Dieta: el concepto proviene del griego *diáita*, que significa “modo de vida”. La dieta, por lo tanto, resulta un **hábito** y constituye una forma de vivir.

Hábitos alimentarios: son comportamientos conscientes, colectivos y repetitivos, que conducen a las personas a seleccionar, consumir y utilizar determinados alimentos o dietas, en respuesta a influencias sociales y culturales.

Modificación de hábitos alimentarios en adultos mayores

Causas biológicas

Disminución de los sentidos de la vista, gusto y olfato; disminución de secreciones salivales y sequedad en la boca; pérdida de piezas dentarias y uso de prótesis dentales, dificultades en la masticación, en la deglución, disminución de la sensación de sed.

Causas físicas

Discapacidad física para comprar por trastornos en la marcha, no poder levantar peso, deformaciones por artrosis, dificultades para cocinar, lavar utensilios, mareos.

Patologías psiquiátricas

Depresión, deterioro cognitivo, alcoholismo, psicosis, síndrome confusional.

Causas sociales

Pobreza, aislamiento social, residir en zonas alejadas de los centros de abastecimiento y falta de soporte social.

Malnutrición

Según la OMS, se trata del grupo nutricionalmente más vulnerable y más infradiagnosticado, con un riesgo de desnutrición del 11 % a 19 %, y se estima que un 35 % a 40 % de los ancianos presenta algún tipo de alteración nutricional. La malnutrición incluye la pérdida o el exceso de peso y la hipoalbuminemia, que, asociada con la polifarmacia, genera toxicidad por mayor fracción de droga libre.

Dietas

Existen varias dietas que apuntan a ser factores de protección cerebral; por ejemplo, la dieta mediterránea (protectoras de eventos cardiocerebrales); la dieta NU-AGE, que consistía en una dieta mediterránea; la dieta oriental, entre otras.

Investigaciones sobre la dieta en adultos mayores

Ensayo Predimed Informa (2013)

Este fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, que tuvo como objetivo evaluar

los efectos de una dieta de tipo mediterráneo en las enfermedades cardiovasculares (ECV). El objetivo de este estudio fue comparar en un ensayo aleatorizado los efectos de dos dietas mediterráneas versus una dieta baja en grasas sobre el riesgo de depresión después de, al menos, tres años de intervención. N = 7447 participantes, hombres entre 55 y 80 años, y mujeres entre 60 y 80 años sin ECV previamente documentada, pero que tenían un alto riesgo cardiovascular. Los resultados de este análisis sugirieron un efecto beneficioso de una intervención a largo plazo con la dieta mediterránea sobre la depresión en pacientes con diabetes tipo 2DM2.

El Ensayo Nu-Age 2018 N

Una población de 1296 participantes de 65 a 80 años de cinco centros de la UE fue asignada aleatoriamente a un grupo de dieta NU-AGE o a un grupo de control. El grupo de dieta siguió un año de intervención dietética NU-AGE, especificando el consumo de quince grupos de alimentos más el uso de un suplemento de vitamina D.

La intervención dietética NU-AGE, basada en recomendaciones dietéticas para adultos mayores –que consiste en asesoramiento dietético individual, alimentos saludables gratuitos y un suplemento de vitamina D–, puede ser una estrategia factible para mejorar la ingesta dietética en una población europea que envejece.

Dieta oriental

Se basa en arroz, verduras muy variadas y en gran cantidad, algas, pescado, soja y derivados, repartidas en pequeñas comidas a lo largo del día. No pasa de las 2300 calorías diarias para los hombres y de 1950 para las mujeres. Utilizan técnicas culinarias, también, bajas en grasa, como es el vapor, el crudo o el salteado en wok.

Prevención

Cuidar la salud física, diagnosticar y tratar el estrés y la depresión, evitar el aislamiento, mantener vínculos familiares y sociales, mantenerse autoválido y activo, realizar actividades físicas y lúdicas, tomar sol, realizar actividades que le gustan o hubiese querido hacer y no pudo, dieta saludable, dormir bien, evitar la polifarmacia, no fumar y el bajo consumo de alcohol.

Abordajes terapéuticos multidominio

- Diagnóstico y abordaje terapéutico de las patologías clínicas y cardiovasculares.
- Diagnóstico y abordaje terapéutico del estrés y de la depresión con psicoterapia individual o grupal, entrevistas familiares, psicofármacos, psicomotricidad, talleres.
- Intervenciones en el estilo de vida, como el asesoramiento en prácticas dietéticas saludables.
- Actividad física.

- Actividad lúdica.

Estudios

FINGER2018

Estudio finlandés de intervención geriátrica de dos años para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad (FINGER), multidominio de intervención en el estilo de vida. La población era de 1260 personas de la población general finlandesa (60-77 años) con riesgo de demencia. La intervención multidominio (dieta, ejercicio, cognición y manejo del riesgo vascular) y asesoramiento de salud regular demostró efectos beneficiosos sobre la cognición.

Dieta mediterránea y fragilidad

León-Muñoz *et al.* (45). Este estudio examinó la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea (DM) y el riesgo de fragilidad en adultos mayores.

Fue un estudio de cohorte prospectivo con 1815 personas residentes en la comunidad mayores de 60 años reclutadas en 2008-2010 en España. Entre los adultos mayores que viven en la comunidad, una mayor adherencia a la DM se asoció con una disminución del riesgo de fragilidad.

Valls-Pedret *et al.* (46). Es un ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos de 447 voluntarios cognitivamente sanos de Barcelona, España (233 mujeres [52,1 %]; edad media, 66,9 años), con alto riesgo cardiovascular, que se inscribieron en la nutrición de prevención con la dieta mediterránea. Este ensayo tuvo su intervención desde el 1 de octubre de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2009. Todos los pacientes se sometieron a una evaluación neuropsicológica en el momento de la inclusión y se les ofreció repetir la prueba al final del estudio.

La dieta con frutos secos fue más eficaz para mejorar la memoria, mientras que la de aceite de oliva influyó de forma favorable en la cognición frontal y en la función ejecutiva.

Una dieta bien equilibrada puede modular la proliferación de bacterias específicas dentro de la microbiota intestinal, lo que se ha relacionado con un mejor estado de salud de los ancianos.

Actividad física

La actividad física juega un papel esencial en el mantenimiento de un cuerpo sano, pero también proporciona benefi-

cios únicos para los sistemas vascular y celular que sano al mantienen cerebro.

Una mayor actividad física puede proteger la salud del cerebro en la edad avanzada a través de una serie de mecanismos complementarios:

- regular al alza los factores en las vías neurotróficas que favorecen la supervivencia y mejoran la plasticidad sináptica;
- apoyar la cerebrovasculatura, que mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica;
- aumentar el aclaramiento glifático y la degradación proteolítica de las especies beta amiloideas;
- regular la activación de la microglía.

Los estudios preclínicos demuestran que el ejercicio inicia diversas y poderosas vías neuroprotectoras que pueden converger para promover la salud cerebral continua en la vejez (47).

Existe un estudio metanalítico para examinar la hipótesis de que el entrenamiento aeróbico mejora la vitalidad cognitiva de los adultos mayores sanos pero sedentarios. El entrenamiento físico más importante tiene beneficios sólidos pero selectivos para la cognición, y los mayores beneficios inducidos por el estado físico se producen en los procesos de control ejecutivo.

Los adultos mayores de 65 años que participaron en ejercicio regular (por ejemplo, caminar, caminar, andar en bicicleta, hacer pesas, estirarse u otros) obtuvieron una puntuación más alta en las pruebas de memoria comunes y un riesgo reducido de demencia y deterioro (48).

Bienestar emocional

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *bienestar emocional* es un “estado de ánimo en el cual la persona se da cuenta de sus propias aptitudes, puede afrontar las presiones normales de la vida, puede trabajar productiva y fructíferamente y es capaz de hacer una contribución a la comunidad”.

El bienestar emocional, el cuidado de salud psíquica y física, la sana nutrición y la actividad física regular se constituyen en los factores protectores más investigados de la fragilidad cognitiva.

Referencias bibliográficas

- 1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva: Envejecimiento y salud Ginebra: OMS; 2018.
- 2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial de discapacidad. Ginebra: OMS; 2011
- 3. Organización Mundial de la Salud. Informe

mundial sobre envejecimiento y salud. Ginebra: OMS; 2015.

- 4. Choi J, Ahn A, Kim S, Won Won CH. Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly With National Population-Based Surveys. J Am Med Dir Assoc 2015; 16(7): 548-50.
- 5. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude

Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. JAGS 2012; 60: 1487-1492.

- 6. Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(6):392-7.
- 7. Mata FAFd, Pereira PPdS, Andrade KRCd,

- Figueiredo ACMG, Silva MT, Pereira MG. Prevalencia de la fragilidad en América Latina y el Caribe: revisión sistemática y metanálisis. *PloS Uno*. 2016; 11(8).
- 8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
- 9. OMS (2007).
- 10. Rockwood K, Song X, MacKnight CH, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people *CMAJ*. 2005; 173(5): 489-495.
- 11. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(5):344-355.
- 12. Gale CR, Möttus R, Deary IJ, Cooper C, Aihie Sayer A. Personality and Risk of Frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Ann Behav Med*. 2017; 51(1): 128 1.
- 13. Leng SX, Xue QL, Tian J., et al. Inflammation and frailty in older women. *Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 864-871.
- 14. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(2): 98-116.
- 15. Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, Goveas JS, et al. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(5): 854-61.
- 16. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, Fang X, Hu, Ch Jin S, Raat H. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017; 12(6).
- 17. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, et al. Different Cognitive Frailty Models and Health and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3): 993 1012.
- 18. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. IANA / IAGG Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17(9): 726-34.
- 19. Miyamura K, Silva Fhon JR, de Assis Bueno A, Fuentes-Neira WL, de Campos Pereira Silveira RC, Partezani Rodrigues RA. Síndrome de fragilidad y deterioro cognitivo en los adultos mayores: una revisión sistemática de la literatura. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* vol. 27 Ribeirão Preto 2019.
- 20. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2018; 34(4): 667-75.
- 21. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA*. 2014; 312(23): 2551-61.
- 22. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ, et al. Neuropsychological Profile of "Cognitive Frailty" Subjects in MAPT Study (2016). *J Prev Alzheimers Dis*. 2016 Jun; 3(3): 151-159.
- 23. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 1947-1958.
- 24. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (9): 963-974.
- 25. Majnaric LT, Bekic S, Babic F, Pusztová L, Paralic J. Cluster Analysis of the Associations among Physical Frailty, Cognitive Impairment and Mental Disorders. *Med Sci Monit*. 2020; 15-26.
- 26. McEwen BS, Sapolsky RM. Estrés y función cognitiva. *Curr Opin Neurobiol*. 1995; 5: 205-16.
- 27. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203.
- 28. Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 1): S109-14.
- 29. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019; 22(1): 4-12.
- 30. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation *Cell*. 2018; 8;172(6): 1198-1215.
- 31. Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 2(5): 53.
- 32. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res*. 2018;129: 329-336.
- 33. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016; 8(1): 8.
- 34. Oken, B. S., Chamine, I., & Wakeland, W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research*. 2015; 282, 144-154.
- 35. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10: 434-445.
- 36. Stawski RS, Sliwinski MJ, Smyth JM. Stress-related cognitive interference predicts cognitive function in old age. *Psychol. Aging*. 2006; 21(3), 535-544.
- 37. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J INT NEUROPSYCH SOC*. 2002; 8: 448-460.
- 38. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017; 64: 208-219.
- 39. Vieira-Silva S, Falony G, Darzi Y. et al. Species-function relationships shape ecological properties of the human gut microbiome. *Nat Microbiol*. 2016; 1: 16088.
- 40. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48(1): 86-94.
- 41. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Quesada-Medina J, Sánchez-Samper EP, Martínez-González AE. Candida spp. en la microbiota intestinal de las personas con autismo: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2019; 68: 1-6.
- 42. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neuro-degenerative disorders. *J Neuroimmunol*. 2019; 328: 98-104.
- 43. Tatomir A, Micu C, Crivii C. The impact of stress and glucocorticoids on memory. *Clujul Med*. 2014; 87(1): 3-6.
- 44. Kabanchik A. Factores psicológicos asociados las demencias degenerativas tardías. Tesis doctoral. 1996. Fac. Medicina, UB.
- 45. León Muñoz LM, Guallar Castillón P, López García E, Rodríguez Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(12): 899-903.
- 46. Valls Pedret C, Sala Vila A, Serra Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez González MÁ. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA. Intern Med*. 2015 ;175(7): 1094-1103.
- 47. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubertthe I. Neuroprotective Effects Of Exercise: Maintaining A Healthy Brain Throughout Aging *Brain Plast*. 2018; 4(1): 17-52.
- 48. Colcombe S, Kramer A. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A Meta-Analytic Study *Psychol Sci*. 2003; 14 (2): 125-30.

Dr. Martín Mazzoglio y Nabar¹, Dr. Daniel Silva²

1. Médico. Especialista en Psiquiatría. Especialista en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría, UBA. Magister en Neurociencia y Biología del Comportamiento, Universidad de Murcia. Magister en Psicofarmacología, NeuroscienceEducationInstitute. Magister en Neuropsicofarmacología Clínica, Universidad Barceló. Docente Autorizado de Facultad de Medicina en Departamentos de Psiquiatría y de Farmacología, UBA. Jefe Sección Psiquiatría, CPFCABA, Servicio Penitenciario Federal. Médico de Planta, Hospital Alvear. Secretario General del CIDIF (Centro Interdisciplinario de Investigaciones Forenses), Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Vicepresidente de SANEPSI. mazzoglioynabar@yahoo.com.ar

2. Médico. Doctor en Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, UBA. Especialista en Medicina Legal, Especialista en Psiquiatría, Especialista en Toxicología, UBA. Profesor del Departamento de Medicina Legal, Facultad de Medicina, UBA. Académico Titular, Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires.

Fecha de recepción: 24 abril de 2020
Fecha de aceptación: 18 mayo de 2020

Intervenciones neuropsicofarmacológicas en los trastornos parafílicos

Resumen

El trastorno parafílico es una patología que a partir del DSM 5 tiene una entidad propia y diferencial de las parafilias como eran concebidas. Tiene múltiples atravesamientos desde los cuales ha sido estudiado, descripto, interpretado y hasta justificado su abordaje en distintos contextos clínicos. En el presente artículo se abordarán las estrategias neuropsicofarmacológicas aplicadas a este trastorno, sus bases neurobiológicas y el marco clínico actual con focalización en las características semiológicas y conductuales. Se analizarán las publicaciones referidas al tema y propuestas de tratamiento farmacológico con especial atención en sus bases biológicas de intervención.

Palabras clave

Trastornos parafílicos – Parafilia – Neuropsicofarmacología – Riesgo.

Martín Mazzoglio y Nabar, Daniel Silva. "Intervenciones neuropsicofarmacológicas en los trastornos parafílicos". *Psicofarmacología* 2020;124:18-30.

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

Introducción

La conducta sexual humana está atravesada por componentes biológicos, psicológicos, sociales, culturales y antropológicos. Es subjetiva para cada persona humana –en tanto su autopercepción– al tiempo que se asienta sobre un soporte biológico dentro de un contexto psicosocial y, si bien se reconocen etapas o fases, la duración y contenido de estas son heterogéneas.

Esta conducta sexual, según Masters y Johnson, consta de distintas fases en las que se involucran neurotransmisores y hormonas que ejercen su acción tanto a nivel central como periféricos. Distintas áreas del cerebro humano se activan para dar una respuesta frente a los estímulos diversos y heterogéneos. En el gráfico 1 se especifican las características conductuales y neuroquímicas del ciclo de la respuesta sexual

humana con su diferencia entre los hombres y las mujeres. Esta diferencia descripta en el ciclo de la conducta sexual hace décadas, fue ratificada y ampliada por estudios de neuroimagen funcional que estudiaron mediante resonancia magnética funcional el cerebro de distintos sujetos según género y discriminaron el procesamiento de imágenes sexuales en zonas distintas (Gráfico 1).

En relación con la fase de excitación sexual, y desde un punto de vista neurobiológico, Redouté et al. (2000) plantearon un modelo neuroconductual con 4 componentes: **cognitivo, emocional, motivacional y autonómico**. El componente cognitivo se encarga de la categorización y evaluación del estímulo con aumento de la atención hacia el estímulo sexual, sus procesos se relacionan con las regiones de las cortezas prefrontal orbitaria y parietal superior; el componente emocio-

nal se asocia con la cuantificación hedónica del estímulo en displacer o placer y se correlaciona con las cortezas somatosensorial secundaria, insular anterior, el complejo nuclear amigdalino que evalúa el contenido emocional del estímulo sexual y el procesamiento general de las emociones, así como con la modulación que ejerce la corteza prefrontal dorsal y medial; el componente motivacional se asocia con las regiones caudales del giro cingulado anterior (que mediante las proyecciones con el estriado ventral focalizan la atención ejecutiva y se relacionan con zonas del componente cognitivo); y el componente autonómico relacionado con los efectos sobre aparatos cardiovascular y respiratorio, y está asentado en la activación de las zonas mediales del hipotálamo, cortezas insulares posteriores y las porciones rostrales del giro cingulado anterior.

Las parafilias se caracterizan por la excitación sexual como respuesta a objetos o situaciones sexuales que no forman parte de los estímulos adecuados, normativos, o convencionales y que, en diversos grados, pueden interferir con la aptitud para una actividad sexual efectiva recíproca.

La palabra fue acuñada por el psiquiatra y psicoanalista austriaco Wilhelm Stekel –quien fuera considerado como el mejor discípulo de Freud (Wittels, 1924)– y deriva del griego antiguo. La etimología se referencia en los términos παρά (pará), “al margen de” o “al lado de” y φιλία (philía), “amor” sustantivo que hace referencia a aquello por lo cual el individuo se siente atraído convirtiéndolo en un objeto de amor.

A partir del DSM 5 se establece una importante distinción en lo que concierne a las parafilias puesto que establece una distinción entre la **parafilia** y el **trastorno parafílico**; no obstante, el manual divide los trastornos relacionados con la conducta sexual en “disfunciones sexuales”, “trastornos parafílicos” y “disforia de género”.

Las **parafilias** no son ipso facto trastornos mentales, si bien una **parafilia** es condición necesaria pero no suficiente para tener un **trastorno parafílico**. Una parafilia per se no justifica automáticamente la intervención clínica o no la requiere, por su parte el trastorno parafílico es una parafilia que **causa malestar o deterioro en el sujeto, o cuya satisfacción supuso un daño personal o riesgo de daño ajeno**. Los sujetos que presentan estas ideaciones (que muchas veces quedan en el plano de la fantasía) o conductas que les generan deterioro, riesgo personal o a terceros, no presentan conciencia de enfermedad que lleven la problemática a consulta para un tratamiento toda vez que concurren para realizarlo cuando los actos conllevan conflictos con la sociedad o con la ley.

El **objetivo** del presente artículo es **actualizar sobre las intervenciones farmacológicas de los trastornos parafílicos**, con especificación de la distinción surgida en el DMS 5 sobre la clasificación de esta conducta sexual humana devenida en trastorno, entendido como “*un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo, que refleja una disfunción de los procesos psicológicos, bio-*

lógicos o del desarrollo que subyacen en su función mental y que habitualmente van asociados a un estrés significativo o una discapacidad, ya sea social, laboral o de otras actividades importantes”.

Desarrollo

Delimitación clínica

Como hemos señalado, los trastornos parafílicos son una patología codificada en el DSM 5 como F65.xe implican la excitación sexual ante objetos, situaciones y/o destinatarios atípicos para las convenciones socio-culturales del entorno como ser niños (trastorno de pedofilia), objetos o situaciones (trastorno de fetichismo), roces (trastorno de froteurismo), exhibiciones (trastorno de exhibicionismo), los actos de humillar, golpear, atar o generar sufrimiento en otro/s (trastorno de masoquismo sexual con o sin asfixiofilia), o los cuadros clasificados como trastornos parafílicos no especificados que incluyen cadáveres (necrofilia), animales (zoofilia), entre otros. Cabe destacar que algunas prácticas que pueden parecer inusuales a otras personas o al personal sanitario no constituyen un trastorno parafílico simplemente porque sean inusuales y que los sujetos pueden tener intereses parafílicos, pero no cumplen los criterios para el trastorno.

Las fantasías parafílicas son recurrentes e intensas de excitación sexual, con comportamientos sexuales angustiosos o incapacitantes y que involucran dichos objetos o personas sin consentimiento, o el sufrimiento o la humillación de la misma persona o de la/s pareja/s (*partenaire* sexual) con probabilidad de causar daño. Pero se debe aclarar dos puntos cruciales:

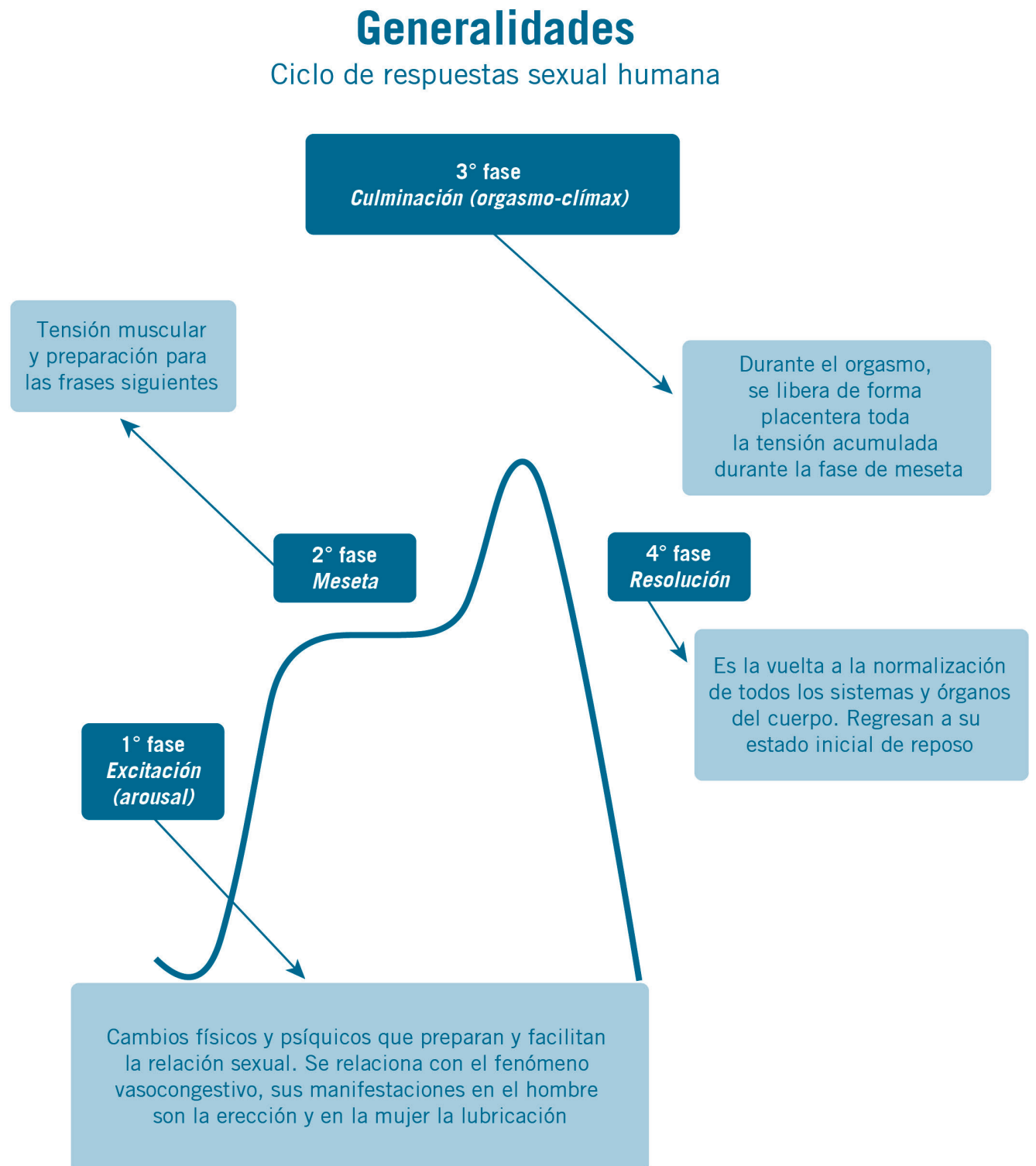
- las conductas sexuales no convencionales per se no son una desviación o constituyen una parafilia, más aún si son aisladas, existe una elasticidad lúdica dentro de la sexualidad que es característica natural de la función erótica;
- si el comportamiento sexual (convencional o no) no es nocivo para los participantes y es llevado a cabo por adultos que consienten sin ninguna clase de coerción y no visto por terceros, se debe considerar como un comportamiento privado y personal.

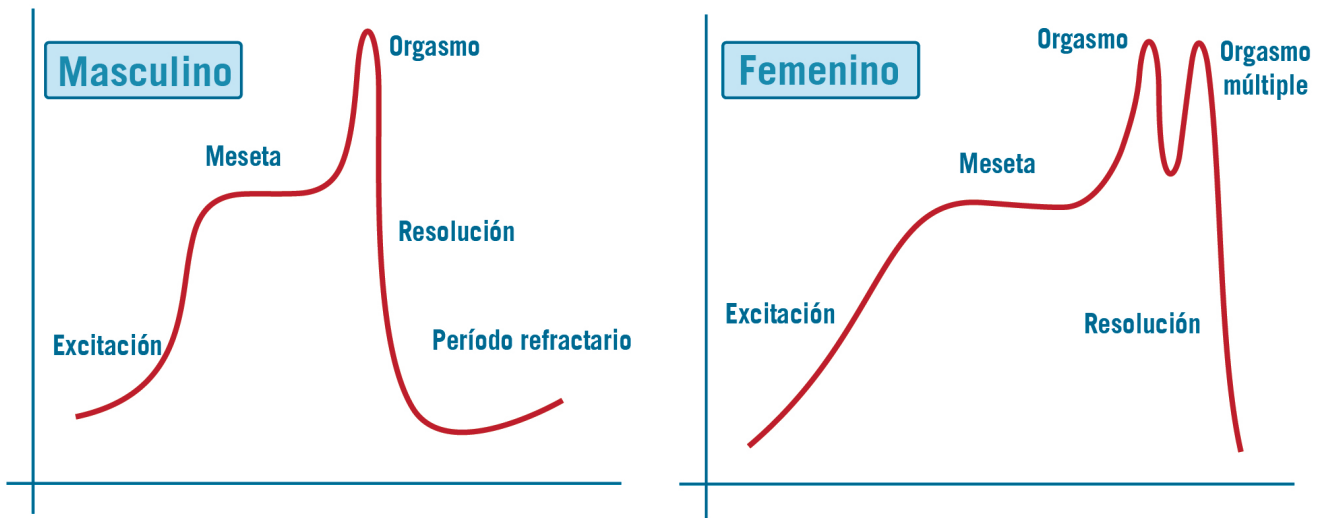
Como características semiológicas se resaltan que estas fantasías deben ser intensas y persistentes, así como provocar angustia o deterioro significativo en áreas sociales, etc. o tienen el potencial de dañar a otros. Muchas veces el capital imaginativo de la fantasía parafílica genera sentimientos de culpa y vergüenza, así como disforia hasta que no es concretada. Asimismo, pueden tener una alteración en la capacidad de sentir afecto y mantener intimidad emocional sexual recíproca, como entre otros aspectos

Existe controversia en torno a la etiología del trastorno parafílico. Si bien la mayoría de las explicaciones actuales asocian procesos a psicodinámicos, con el advenimiento del avance de las neurociencias, mediante neuroimágenes se hallaron alteraciones en el funcionamiento y la anatomía cerebral de alguno de los trastornos como en los sujetos con trastorno de pedofilia.

Figura 1

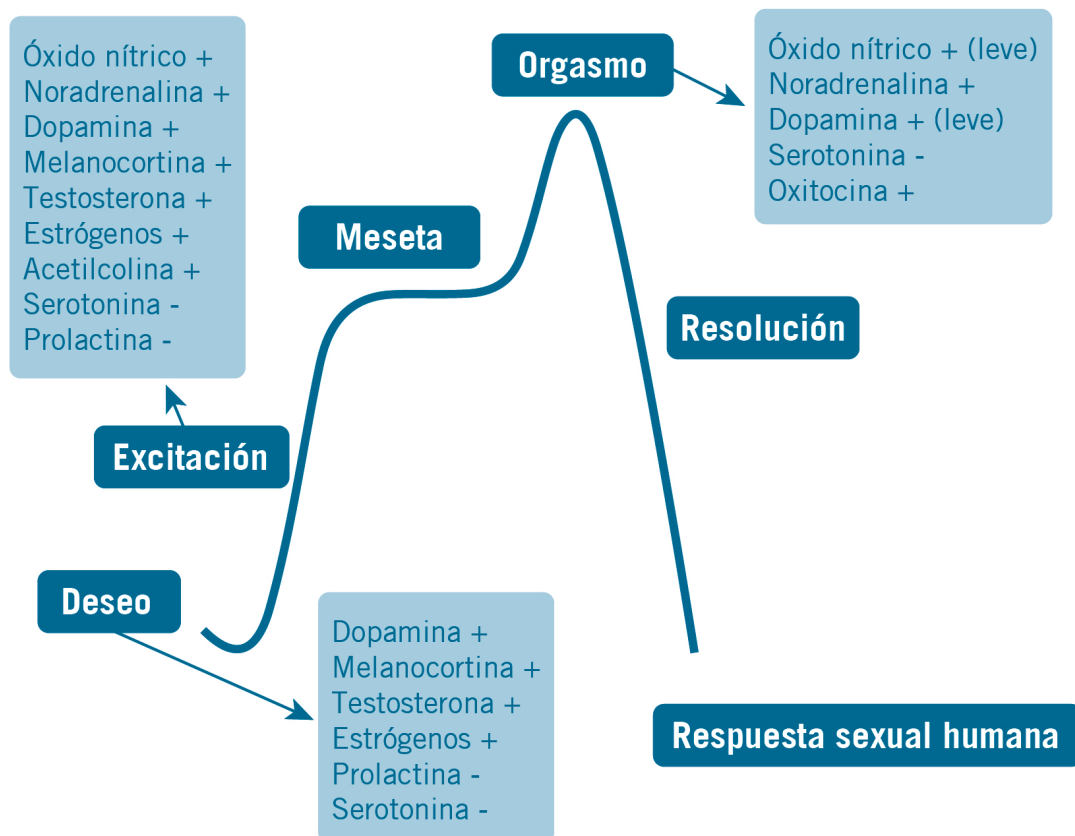
Fases de la conducta sexual según modelo de Masters y Johnson, con especificación de características clínicas, del género y aspectos bioquímicos intervinientes.





Generalidades

Bases neuroquímicas



Existen tres grados de manifestación de las conductas parafilicas:

- mínima, donde la expresión erótica fantaseada es placentera para el individuo y aparece espontáneamente sin perturbar actividades sexuales convencionales y/o cotidianas del sujeto;
- acentuada, donde la expresión erótica es fantaseada o actuada, placentera para el sujeto, pero el mismo busca insistentemente concretarla para satisfacer las actividades sexuales cotidianas del individuo y afecta las actividades de la vida diaria u otros órdenes de la vida;
- predilecta o dependiente, aquí la expresión erótica interfiere la actividad sexual convencional y/o cotidiana del sujeto reemplazándola en forma electiva, preferencial (prevalente) o única (exclusiva).

El grado mínimo de la conducta parafilica corresponde a lo denominado parafilia y el grado dependiente al trastorno parafilico dado el deterioro que causa. En el caso de la acentuada requiere de un profundo examen semiológico para valorar si la conducta constituye el trastorno.

Por último, no es infrecuente que en un mismo individuo se presenten varias parafilias, los trabajos de investigación publicados por Freund et al (1998), Abel y Osborn (1992) y Marshall (2007) lo ratifican con distintos porcentajes de prevalencia. Además, la comorbilidad entre el trastorno parafilico con diagnósticos psiquiátricos del eje I (muchas veces la causa de consulta) como los trastornos depresivos, del espectro bipolar, fobias, por déficit de atención y por uso problemático de sustancias que pueden ascender hasta el 70% de los casos. Y los profesionales deben evaluar con especial atención a la comorbilidad con las conductas psicopáticas dado que se constituye un factor de riesgo asociado con conductas delictivas y criminales.

Tabla 1

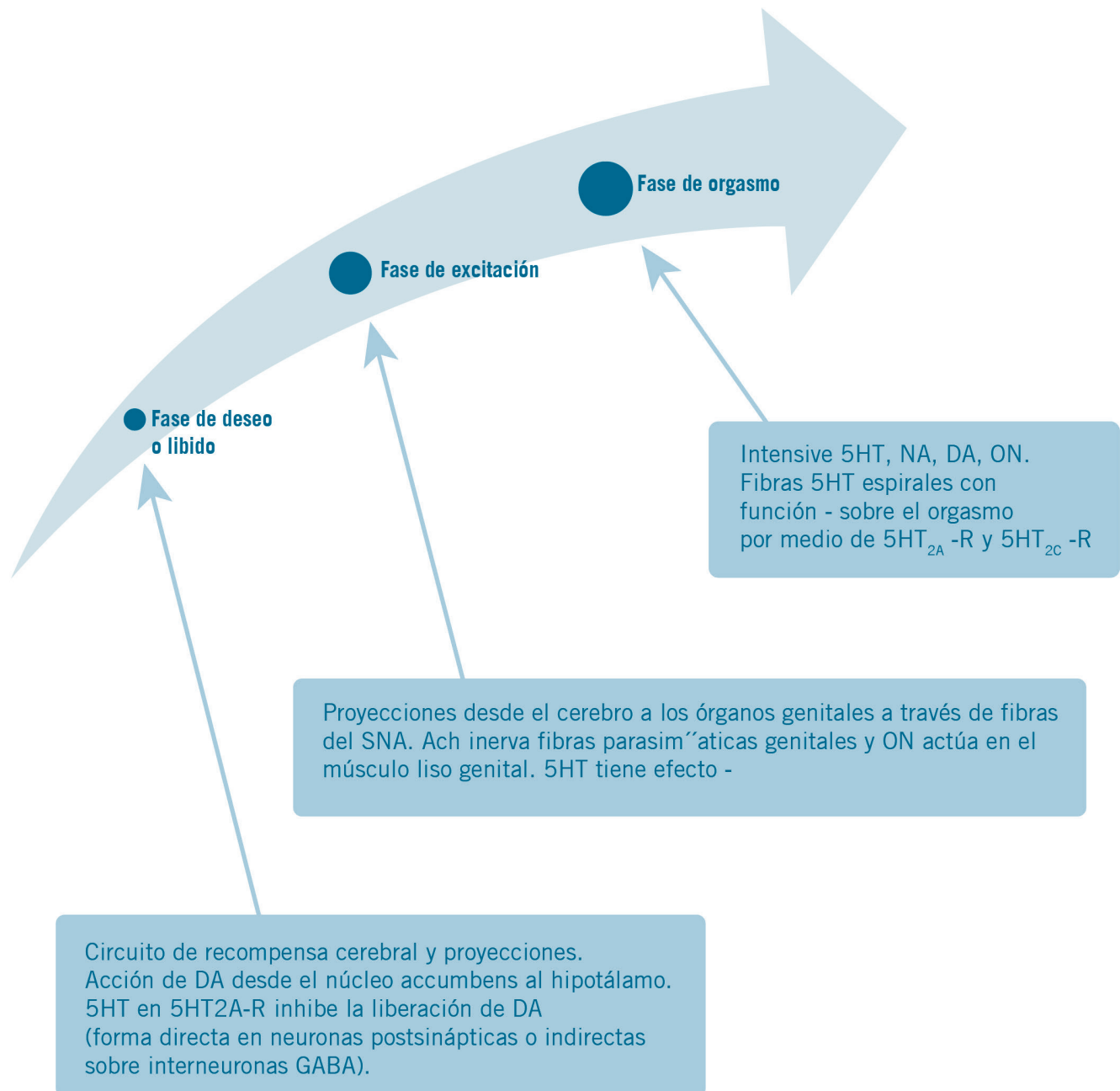
Algoritmo de tratamiento de las parafilias y los trastornos parafilicos según la WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*).

Nivel	Descripción	Recomendación
1	Parafilias que no afectan las actividades sexuales convencionales ni cotidiana del sujeto.	Psicoterapia de tipo cognitivo-conductual.
2	Casos leves de trastornos parafilicos que no pasan al acto con bajo riesgo de violencia sexual.	Antidepresivos IRSS.
3	Trastornos parafilicos llevados al acto con caricias pero sin penetración y fantasías sexuales parafilicas sin sadismo sexual.	Antidepresivos IRSS con bajas dosis de antiandrógenos.
4	Riesgo moderado y alto de violencia sexual son sadismo sexual.	Dosis máxima de análogos esteroideos sintéticos.
5	Alto riesgo de violencia sexual y trastornos parafilicos severos.	Análogos de GnRH de larga duración.
6	Casos de extrema violencia.	Análogos de GnRH con análogos esteroideos sintéticos, se puede utilizar IRSS de forma conjunta.

Mews et al., 2017.

Figura 2

Fases de la respuesta sexual humana desde el punto de vista psicofarmacológico.



5HT= serotonina, Ach= acetilcolina, GABA= ácido γ -aminobutírico, NA= noradrenalina, DA= dopamina, ON= óxido nítrico, ⊖= función inhibitoria, SNA= sistema nervioso autónomo, 5HT_{2A}-R= receptor de serotonina tipo 2A, 5HT_{2C}-R= receptor de serotonina tipo 2C.

Psicofarmacología aplicada a la respuesta sexual humana

Desde el punto de vista psicofarmacológico, se pueden considerar 3 fases de la respuesta sexual en humanos, en función de los neurotransmisores implicados en cada una. Las fases son: fase de deseo o libido, fase de la excitación o *arousal* y fase del orgasmo. El conocimiento de estas fases junto con sus neurotransmisores y moduladores, basadas en un modelo lineal y esquemático, permitirá comprender las bases para las intervenciones neuropsicofarmacológicas (Gráfico 2).

La **fase de deseo o de la libido** es la primera y se relaciona con el impulso sexual. Aquí intervienen tanto neurotransmisores como hormonas y recuerdos de experiencias pasadas, motivo por el cual es una red psiconeuroendocrinológica que ejerce función de forma equilibrada para lograr un fin. En esta fase el circuito de recompensa cerebral humano tiene un lugar preponderante, y su neurotransmisor principal (dopamina) es limitante para las funciones que se llevan a cabo. El circuito de recompensa cerebral se ubica en estructuras del encéfalo, subcorticales cerebrales y extra-cerebrales, y tiene distintas áreas que lo modulan como la amígdala, la corteza hipocámpal y zonas de la corteza prefrontal. Su localización central se asienta en las proyecciones entre el núcleo accumbens (perteneciente al estriado ventral, ubicado por debajo de la comisura anterior y con zonas caudales del cuerpo estriado) con el área tegmental ventral (o llamada área A10, ubicada en la zona rostral del mesencéfalo superior). La dopamina del núcleo accumbens ejerce su acción en diversas zonas del hipotálamo para regular el deseo sexual como el área preóptica medial (relacionada con la motivación sexual en modelos de animales), el núcleo paraventricular (controla la respuesta genital) y el núcleo ventromedial (relacionado con conductas defensivas y sexuales). Además de la dopamina, intervienen la serotonina, la testosterona, los estrógenos, la melanocortina, la prolactina.

En relación con la serotonina, tiene una injerencia negativa sobre el deseo y motivación sexual dado su acción inhibitoria en la liberación de dopamina. Los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{2A} influyen en la liberación de dopamina ya sea de forma directa o a través de neuronas gabaérgicas, pero tienen acciones opuestas. Los receptores 5HT_{2A} actúan como freno dopaminérgico dado que cuando la serotonina se une en las neuronas postsinápticas se inhibe la liberación de dopamina. Asimismo, cuando la serotonina se une a este receptor ubicado en las interneuronas gabaérgicas genera la liberación del GABA que inhibe la liberación de dopamina. Por su parte, la prolactina tiene una acción negativa en el deseo sexual y su implicancia en las disfunciones sexuales no está completamente descrita. De esta forma, los fármacos antagonistas del receptor 5HT_{2A} estimulan la liberación de dopamina e inhiben la de prolactina.

La **fase de excitación**, con su impacto a nivel genital, comienza en el cerebro y para alcanzar los órganos diana recorre la médula espinal y discurre por las fibras del sistema nervioso autónomo (simpáticas y parasimpáticas) hasta los tejidos de los órganos genitales. Aquí intervienen 2 neurotransmisores

principalmente, la acetilcolina que inerva fibras parasimpáticas genitales y el óxido nítrico que actúa en el músculo liso genital; así como otros neurotransmisores que modulan la excitación sexual que son la serotonina (ejerce un efecto negativo), la noradrenalina, la melancortina, los estrógenos y la testosterona.

En la **fase del orgasmo** intervienen la serotonina, noradrenalina, la dopamina y el óxido nítrico. Las fibras serotoninérgicas espinales descienden y tienen una función inhibitoria sobre el orgasmo al actuar en los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}.

En los casos de pacientes con conductas sexuales compulsivas, y desde una perspectiva neurobiológica, se hipotetiza que estarían asociados con una actividad anómala del circuito de recompensa y sus moduladores, puesto que existiría un déficit en la inhibición desde áreas de la corteza prefrontal sobre el estriado ventral que respondería a una hiperactivación y reactividad del cuerpo amigdalino y el área tegmental ventral.

Estrategias terapéuticas neuropsicofarmacológicas

Uno de los principales autores que iniciaron publicaciones científicas a partir de estudios relacionados con esta temática fue Freund en la década de 1980.

• Inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos

En la literatura científica no existen trabajos de investigación realizados a doble ciego, randomizados, contra placebo del uso de IRSS en pacientes con trastornos parafilicos (Thibaut et al, 2010; Hall et al., 2007; Briken & Kafka, 2007), pero el uso *off-label* (fuera de indicación, en relación con las indicaciones aprobadas por autoridades regulatorias de un país) de los antidepresivos IRSS en el tratamiento de los trastornos parafilicos se constituyó como una indicación en la práctica clínica. Dado el mecanismo de acción de los IRSS, se considera que son útiles parcialmente para su tratamiento, puesto que disminuyen el deseo sexual mediante el aumento de la serotonina (Osborn & Wise, 2005). Sus efectos adversos incluyen la disfunción eréctil, alteraciones en la eyaculación y la disminución de la libido.

El descenso del deseo sexual y la prolongación para alcanzar el orgasmo son los efectos secundarios de tipo adverso más prevalentes de estas moléculas, menos frecuente es la disfunción eréctil y con mucha menor prevalencia, la anorgasmia. Cabe destacar que su prevalencia es estudiada en estudios piloto es baja debido al sub-reporte que tiene el efecto de los IRSS en la esfera sexual, debido a que la metodología empleada a través de autoreporte y se ponen en juego cuestiones de personalidad y vergüenza en los pacientes; pero se han descrito tasas de hasta el 80 % de incidencia de impacto sexual debido al uso de estas moléculas (Hu et al. 2004). Cabe destacar que los estudios más nuevos señalaron que el uso crónico de antidepresivos IRSS afecta la fertilidad en los varones por su efecto en la concentración y movilidad de espermatozoides; pero estos cambios son reversibles luego de discontinuado el tratamiento.

No sólo los antidepresivos con efecto serotoninérgico pue-

den tener un efecto a nivel de la esfera sexual, también los antidepresivos no serotoninérgicos fueron asociados con un retardo eyaculatorio. Un estudio multicéntrico que comparó varios antidepresivos IRSS halló que la paroxetina causaba un mayor retardo eyaculatorio y/o impotencia que la fluoxetina sertralina o fluvoxamina (Montejo-González et al., 1997). Estos autores describieron que la disfunción sexual inducida por los IRSS era un fenómeno dosis-dependiente. Waldinger et al. (2001, 2003) reportó que 20 mg de paroxetina por día tenían más efecto que 20 mg de citalopram para el retraso eyaculatorio. El estudio de Kennedy et al. (2000), de tipo prospectivo, comparó paroxetina, sertralina, venlafaxina y moclobemida; hallaron que los hombres presentaban mayor afectación en la fase del deseo o libido que las mujeres, pero sin diferencias de género en las demás fases. Tanto la venlafaxina como la moclobemina y la duloxetina presentaron menor incidencia de disfunción sexual que los IRSS (en especial paroxetina) (Delgado et al., 2005).

Los antidepresivos IRSS, en la fase del deseo, disminuyen la libido por la estimulación de receptores $5HT_{2A}$ en los centros mesocorticales y mesolímbicos relacionados con el placer sexual que generan una hipoactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas a nivel de la corteza prefrontal y del núcleo accumbens, lo cual genera una ausencia en la estimulación del circuito de recompensa y de los núcleos hipotalámicos. A nivel de la fase de excitación puede afectar la respuesta genital, pero en la fase del orgasmo inhiben los reflejos espinales de la eyaculación y orgasmo mediante la estimulación de receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ en la médula espinal porción dorsal.

Los antidepresivos IRSS más estudiados para el tratamiento de los trastornos parafílicos son la sertralina y la fluoxetina, y demostraron eficacia farmacoclínica en altas dosis (Kakfa y Prentky, 1992; Garcia et al, 2013; Assumpcao et al., 2014).

Los consensos de expertos recomiendan su uso clínico en los trastornos parafílicos leves o moderados en población adolescente, en los casos que se presenta comorbilidad con trastornos obsesivos, del control de los impulsos y depresivos (Thibaut et al, 2010; Assumpcao et al., 2014). Asimismo, existen asociaciones internacionales y protocolos de abordaje terapéutico que los recomiendan como intervención para disminuir la excitación sexual.

La base para su uso en estos trastornos se basa en su modulación de las fases del ciclo sexual descritas, principalmente en el deseo sexual (libido) y en las conductas impulsivas y compulsivas asociadas con estos trastornos.

Los estudios clínicos y preclínicos vincularon a las conductas agresivas, impulsivas y violentas con una deficiencia del neurotransmisor serotonina (5-HT). Por ende, estos sujetos podrían beneficiarse con tratamientos farmacológicos dirigidos a la inhibición de los transportadores de 5-HT (como los IRSS), a la activación de los receptores $5-HT_{1A}$ (como lo realiza la bupropiona) o al bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ (como lo generan los antipsicóticos de segunda generación). Se postuló que el tratamiento agudo con estos fármacos induciría

cambios fásicos en la función serotoninérgica que estarían asociados con sus efectos anti-agresivos transitorios. Por su parte, el tratamiento crónico con estas moléculas promovería cambios neuroadaptativos que no han sido todavía descritos totalmente como la desensibilización del autoreceptor que se asocia con la aparición de efectos terapéuticos. Los trabajos publicados también reportaron que la activación de los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{2A/C}$ en áreas mesocorticales y límbicas reduce las conductas agresivas, así como el agonismo de los receptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B}$ en la corteza de la región prefrontal medial incrementaría la conducta agresiva (Takahashi A, et al., 2012).

La serotonina y su receptor no son los únicos implicados, sino blancos diana que tienen funciones asociadas y limitantes para que se puedan generar este tipo de conductas; no se deben interpretar los resultados de las investigaciones desde un punto de vista determinístico ni menos aún lineal dado que existen muchos factores para tener en cuenta (neurodesarrollo, medio ambiente, niveles cognitivos, recursos interpersonales, socialización, entre otros)

Cabe destacar que, pese a la generalización del uso de los antidepresivos IRSS, al antidepresivo tricíclico clomipramina también fue utilizado con éxito clínico y su eficacia fue atribuida a la significativa inhibición en la recaptación serotoninérgica (Osborn & Wise, 2005).

No todos los neuropsicofármacos antidepresivos afectan por igual la función sexual. En el gráfico 3 se los divide en dos grupos.

• Psicoestimulantes

Un estudio abierto de 3 años de duración que utilizó el psicoestimulante metilfenidato, bloqueante de la recaptación de noradrenalina y dopamina a nivel de la corteza prefrontal, como coadyuvante en el tratamiento con antidepresivos IRSSs, reportó una disminución en la signo-sintomatología del trastorno parafílico y en las escalas implementadas, así como en el tiempo empleado durante el día para la realización de dicho comportamiento (Guay, 2009).

• Antipsicóticos de segunda generación

Este grupo de fármacos se asociaría con alteraciones en la función sexual por medio del bloqueo $5HT_{2A}$ a nivel postsináptico y debido al aumento de la prolactinemia. En el estudio CATIE los pacientes con esquizofrenia presentaron similares tasas de alteraciones sexuales con el uso de los antipsicóticos de primera y de segunda generación, sin distinción de los niveles de prolactina. Un metaanálisis reportó la incidencia de alteraciones sexuales y evidenció que la tioridazina y clozapina fueron los que registraron mayores alteraciones, mientras que la ziprasidona y la quetiapina las menores. El aripiprazol y la ziprasidona causan el efecto más leve a nivel de la fase del deseo sexual, mientras que el aripiprazol y la quetiapina tienen el menor efecto en la fase del orgasmo (Serretti y Chie-sa, 2011).

- **Estabilizadores del ánimo**

Existen reporte de caos que describen la anorgasmia y alteraciones en la fase de la libido, asociadas con el uso de divalproato de sodio, efecto de tipo dosis dependiente, usualmente junto con el uso de otras medicaciones y sin respuesta con efecto clínico positivo frente a las reducciones en la dosis. Un estudio con más de 100 pacientes determinó que el uso de litio como monoterapia se asociaba con un 14 % de disfunciones sexuales, pero si se lo asociaba con benzodiacepinas la incidencia de las disfunciones llegaba al 49 % (Ghadirian et al., 1992).

Los efectos adversos secundarios inciden tórpidamente en

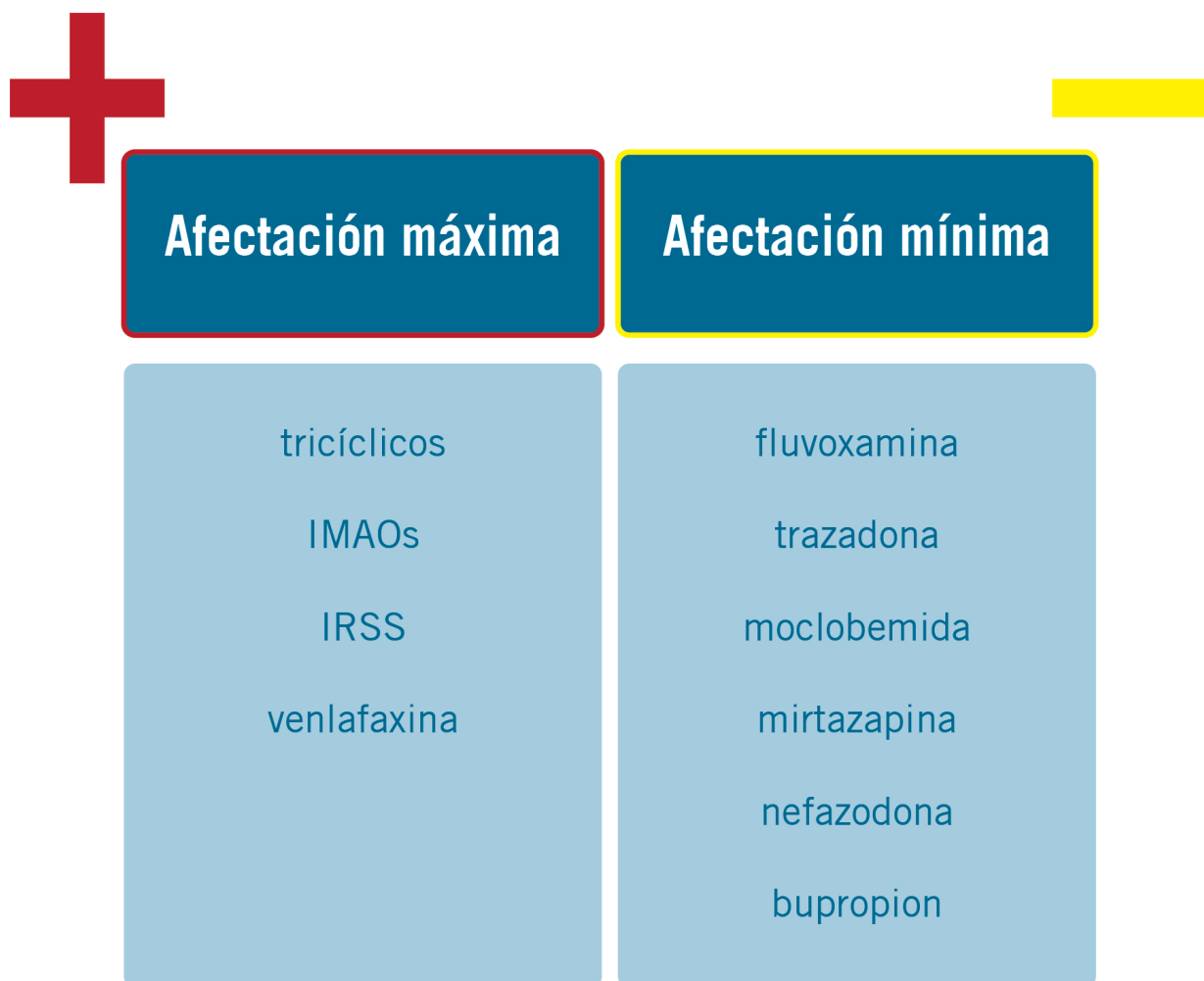
la adherencia terapéutica de los pacientes y pueden motivar el abandono del tratamiento. Asimismo, así existiera un fármaco sin efectos secundarios, ello no constituiría el éxito terapéutico por la finalización de los trastornos parafílicos y menos aún los actos parafílicos, dado que entre los componentes del trastorno se imbrican otros factores más allá de los neurobiológicos que son igual de importantes.

- **Tratamiento hormonal**

Las terapias con estrógenos ya no son utilizadas, pese a su eficacia para el tratamiento de los trastornos parafílicos, debido al riesgo de cáncer de mama y episodios tromboembólicos

Figura 3

Grados de afectación de neuropsicofármacos antidepresivos.



entre otros efectos adversos.

El deseo sexual se asocia en gran medida con los niveles de concentración de andrógenos, así como otras fases de la respuesta sexual humana como la erección en mucho menor medida. Pero la testosterona como la dihidrotestosterona son andrógenos implicados en la conducta sexual y también en las conductas agresivas. Se han reportado niveles elevados de testosterona en ofensores sexuales. Los antiandrógenos esteroideos reducen los niveles de testosterona mediante un *feed-back* inhibitorio del eje hipotálamo-pituitario e inhibición de la liberación de la hormona luteinizante (LH en inglés). El tratamiento basado en antiandrógenos incluye el acetato de ciproterona, progesterona, acetato de medroxiprogesterona, el factor liberador de la hormona luteinizante (LHRH) y los análogos del factor liberador de hormona gonadotrofina (GnRH) como el acetato de leuprolide (Krueger & Kaplan, 2002; Hall & Hall, 2007; Briken et al., 2003, 2004; Rosler & Witztum, 1998). Estos fármacos actúan mediante la reducción de los niveles de testosterona, con disminución del deseo sexual y de la respuesta excitatoria.

La *medroxiprogesterona* (acetato de medroxiprogesterona) fue la primera en ser estudiada para los pacientes con trastornos parafílicos. Además de la inhibición hipotálamo-pituitaria, incrementa el metabolismo y la excreción de la testosterona por medio de la activación de la enzima testosterona-5- α -reductasa a nivel hepático durante el proceso de eliminación, no obstante, altera el proceso de síntesis de la testosterona a nivel testicular. La medroxiprogesterona se une a la globulina fijadora de testosterona, por lo cual modula el desligamiento de la testosterona de la proteínaligadora de este esteroide para hacerla disponible y así disminuye la testosterona libre. La dosis oral utilizada en los reportes de casos, a doble ciego y cruzados, osciló entre 100 y 400 mg vía oral, pero la práctica clínica fue más favorable con el uso de administración intramuscular de liberación controlada (300-400 mg) cada 10 días. Demostró eficacia en la reducción del deseo sexual, de las conductas sexuales desviadas llevadas en actocomo de las fantasías sexuales desviadas luego de 1 a 2 meses de tratamiento (Thibaut et al, 2010; Assumpcao et al., 2014). Este fármaco fue discontinuado en Europa debido a la relación entre beneficios y riesgos, justamente uno de los efectos adversos graves es la embolia pulmonar.

El *acetato de ciproterona* es un esteroide sintético que se une a los receptores cerebrales de andrógenos y actúa como un inhibidor competitivo de la testosterona. Es uno de los productos más utilizados para el control hormonal de los trastornos parafílicos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de la hormona luteinizante (LH), así como un efecto de bloqueo específico de los andrógenos. Genera una desregulación de los receptores de andrógenos que bloquean la recaptación intracelular de la testosterona, impidiendo su unión a los receptores y bloqueando el metabolismo intracelular de los mismos. Tiene distintas formas farmacéuticas y de dosificación: intramuscular de liberación controlada (200-

400 mg/semana) cada 2 semanas, u oral 50-200 mg diarios. Según Freund (1980), 50 mg diarios generan una reducción del impulso sexual, 100 mg diarios producen una reducción significativa en el 80 % de los casos y sólo el 20 % de los pacientes requieren dosis de 200 mg diarios. Presentó eficacia a las 4-12 semanas por medio de la reducción de las fantasías sexuales y de la actividad en conductas parafílicas en el 80-90 % de los sujetos reclutados de distintos estudios (Thibaut et al., 2010; García et al., 2013). En el caso de los sujetos que recayeron en las conductas, los investigadores lo asociaron con un mal cumplimiento del tratamiento.

Tanto con el *acetato de medroxiprogesterona* como el de ciproterona reducen los niveles de testosterona de forma efectiva, pero esto no se asocia correlativamente con igual magnitud con la disminución del impulso sexual, de las fantasías parafílicas y menos aún del pasaje al acto. La eficacia farmacoclínica de ambos fármacos no está totalmente fundamentada puesto que no hay suficientes estudios a doble ciego y controlados, excepto el de Bradford (1998); se destaca que el poder realizar con metodología a doble ciego controlado contra placebo este tipo de estudios en una población con trastorno parafílico presenta muchas limitaciones desde lo ético dado quienes reciban el placebo tienen mayor probabilidad de pasaje al acto y/o delinquir relacionado con su ideación parafílica.

Los análogos del factor liberador de hormona gonadotrofina provocan un *down regulation* de la secreción de hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante por medio de la unión a los receptores pituitarios. Durante la primera semana de tratamiento, puede inducir un aumento del comportamiento parafílico debido a la liberación de hormona luteinizante y el aumento inicial de testosterona. La ciproterona ha sido utilizada para el aumento de testosterona. El uso crónico de este tipo de moléculas provoca una rápida desensibilización de los receptores de GnRH, debido a la disminución de hormona luteinizante. Los análogos de la GnRH incluyen otras moléculas, algunas son inyectables y pueden ser administradas mensualmente, excepto la triptorelina que se administra trimestralmente.

Un estudio de 2012 realizado de manera multicéntrica en hospitales psiquiátricos, basado en estudios clínicos a doble ciego llevados a cabo en Alemania, sugirieron que la combinación de triptorelina con psicoterapia disminuía las fantasías sexuales desviadas, impulsos y conductas en pacientes con parafilias (Briker y Berner, 2012). La duración del tratamiento con análogos de la GnRH permaneció abierta. Las guías de tratamiento sugirieron una mínima duración del tratamiento de 3 a 5 años para los casos de trastornos parafílicos severos con alto riesgo de violencia sexual (Thibaut et al., 2010; García y Thibaut, 2011). La eficacia fármaco-clínica se mantuvo siempre que la terapia antiandrogénica se mantuviese con adherencia. El mayor seguimiento registrado fue a 7-10 años (García et. al., 2013).

Debido a que el tratamiento hormonal con antiandrógenos genera hipoandrogenismo, se producen efectos colaterales

que incluyen ginecomastia, feminización, astenia, sofocos, disminución del vello en el cuerpo y la cara, disminución del volumen testicular, aumento de peso, cambios en la tensión arterial, alteraciones en la tolerancia a la glucosa, dolor eyaculatorio episódico, síntomas depresivos, desmineralización ósea y dolor en el sitio de la inyección. Estos efectos adversos requieren tratamiento con suplementos de calcio o de vitamina D; los bifosfonatos son efectivos para tratar las alteraciones óseas en pacientes que reciben antiandrógenos. Las contraindicaciones para el uso de antiandrógenos incluyen alteraciones tromboembólicas, pacientes en etapa de la pubertad, embarazadas, mujeres en periodo de amamantamiento, hipertensión no controlada, enfermedad renal y/o cardíaca, alteraciones hepáticas, depresión severa, osteoporosis, enfermedades de la glándula pituitaria y alergia al compuesto. Algunas investigaciones han hallado que las terapias complementarias con pequeñas dosis de testosterona mejoran la osteoporosis y la disfunción eréctil en los pacientes, sin recaídas o reactivación de los pensamientos parafilicos (Briken et al., 2003).

Las guías de tratamiento recomiendan previamente los chequeos del peso corporal, tensión arterial, electrocardiograma, densidad mineral ósea, hemograma y hepatograma completos, glucosa, función renal, dosaje de FSH, LH, testosterona y prolactina. Los síntomas depresivos deben ser evaluados mensualmente y las enzimas hepáticas trimestralmente, los demás valores semestralmente, excepto los niveles de testosterona que deberán ser evaluados con menor frecuencia para valorar la adherencia al tratamiento (Thibaut et al., 2010).

Thibaut propuso un algoritmo de tratamiento farmacológico para los trastornos parafilicos basado en las historias clínicas de pacientes tratados por su grupo de trabajo, y sobre la base de variables significativas de seguimiento como la respuesta y adherencia al tratamiento, el riesgo de violencia sexual e intensidad de la fantasía parafilica y/o pasaje al acto. El algoritmo usa la clasificación por niveles del 1 al 6: en nivel 1 recomienda la terapia cognitivo-conductual para pacientes con bajo riesgo de violencia sexual; en nivel 2 recomienda el tratamiento con altas dosis de antidepresivos IRSS para los casos de trastornos parafilicos moderados o aquellos que no respondieron a la terapia cognitivo-conductual; del nivel 3 al nivel 6 recomiendan el tratamiento hormonal. En todos los niveles, el grupo de Thibaut recomienda para todos los trastornos parafilicos el tratamiento con psicoterapia.

• Otros fármacos

Junto con los antidepresivos y/o la terapia hormonal, existen otras moléculas que pueden ser útiles en algunos pacientes con trastorno parafilico.

Los fármacos antiepilépticos, como el topiramato, pueden ser beneficiosos para el tratamiento de este trastorno, en especial para el fetichismo (Shiah et al., 2006), como también para otros trastornos parafilicos no especificados según el DSM 5 que se caractericen por conductas adictivas en la esfera sexual y compulsivas (Fong et al., 2005; Khazaal y Zullino, 2006). El mecanismo de acción se basaría en el bloqueo

de los canales de sodio voltaje-dependientes, la potenciación gabaérgica (inhibitoria) y el bloqueo de los receptores glutamatergicos para AMPA/kainato que son excitatorios.

En la publicación de Rubenstein y Engel sobre reporte de caso, utilizaron litio combinado con antidepresivo tipo IRSS para el tratamiento de un paciente con trastorno parafilico de tipo fetichista luego de una mala respuesta con el uso de sólo antidepresivos que también había sido tratado con ansiolíticos y antipsicóticos (Rubenstein y Engel, 1996). Si bien los autores descartaron la presencia de trastornos del espectro bipolar, adicionaron el litio para potenciar los efectos del IRSS. La respuesta obtenida fue favorable en cuanto a la disminución y eliminación de las conductas parafilicas, sin efecto en las fantasías y sin efectos adversos significativos. Los autores describieron que la adición del litio sobre el mecanismo del IRSS actuaría como un sinergismo en dicho bloqueo de la recaptación, con efecto a nivel de otras vías químicas como la dopaminérgica y mediante la depleción del inositol en las zonas donde existiría una mayor concentración de neurotransmisores basado en las consideraciones neurobiológicas del trastorno evidenciadas por estudios funcionales.

Las medicaciones simpático miméticas también serían útiles en los pacientes con trastorno parafilico que presenten comorbilidad con un trastorno por déficit de atención (Rubenstein y Engel, 1996; Kafka y Hennen, 2000).

También los fármacos con potente acción anticolinérgica y/o bloqueante de los receptores $\alpha 1$ alteran el proceso de excitación sexual.

Una publicación donde se utilizó naltrexona, un antagonista opiáceo, fue útil para el abordaje de un grupo de adolescentes con causas relacionadas con ofensas sexuales. Este fármaco bloquea los receptores opioides μ y de esta forma evita que otro ligando (exógeno o endógeno) genere efectos placenteros con la reducción de conductas compulsivas por disminución de la ideación previa a éstas. La eficacia postulada fue asociada con la disminución referida de las fantasías sexuales y de la actividad masturbatoria (Ryback, 2004). Fedoroff publicó otro caso con buena respuesta farmacoclínica de un paciente con trastorno parafilico fetichista tratado con buspirona, un ansiolítico no benzodiacepínico (Fedoroff, 1988).

En el caso de los fármacos que actúan mediante el antagonismo dopaminérgico, como la clorpromazina que tiene varios reportes, los resultados han sido contradictorios.

Varela y Black reportaron un caso que respondió positivamente con carbamacepina y clonazepam para un cuadro de trastorno parafilico de pedofilia. La carbamacepina modifica la excitabilidad de la membrana por su acción sobre los canales iónicos de sodio, potasio y calcio, y según estudios de neuroimagen funcional en este trastorno existe una hiperfunción anómala de zonas cerebrales subcorticales en respuesta a imágenes de niños. Presentó respuesta farmacoclínica en sus síntomas de ansiedad y disforia asociada con las conductas pedófilas, y el paciente no presentaba ningún otro trastorno comórbido. Los pensamientos y conductas fueron disminuyendo y pudo mantenerse con buena performance hasta 1 año

(cuando fuera publicado) (Varela y Black, 2002).

Si bien los casos reportados son individuales o de pequeños grupos, sirven como una evidencia para delinear el tratamiento conjunto neuropsicofarmacológico y psicoterapéutico. Se necesita mucha más investigación basada en evidencias, con formatos de estudios clínicos controlados y aleatorizados que provean más información sobre los beneficios y limitaciones de las intervenciones neuropsicofarmacológicas en los trastornos parafílicos, toda vez que debemos partir de la premisa que son una de las distintas intervenciones para abordar clínicamente el trastorno dentro del equipo interdisciplinario.

Estrategias terapéuticas no farmacológicas

Estas intervenciones incluyen a la terapia cognitivo-conductual con sus distintas técnicas de abordaje según fase, gravedad y tipología de la conducta. Dado que no es el objetivo del presente artículo desarrollar estas estrategias, sólo se mencionará que usualmente se desarrollan en grupo y los profesionales deben evaluar profundamente características de la personalidad de los sujetos. Se debe detectar la comorbilidad con trastornos de personalidad tipo narcisista y límite, así como aquellos con rasgos psicopáticos. En el caso de sujetos con rasgos psicopáticos, los profesionales deberán conformar los grupos terapéuticos donde no deberían estar en el mismo grupo dos sujetos con esta comorbilidad para que se pueda atenuar la tendencia oposicionista, disruptiva y manipuladora de éstos.

El objetivo general de esta terapia consiste en modificar el interés sexual parafílico del sujeto y sustituirlo por otros mediante “intervenciones de reacondicionamientos” con diferentes técnicas, así como la detección de factores de riesgo,

comprender qué busca el sujeto con la conducta parafílica y qué interés satisface, y la detección de señales de alerta.

Históricamente han sido descritas otras intervenciones, como las castraciones físicas (orquiectomía o neurocirugía estereotáxica) y químicas, que no sólo afectan derechos humanos de los sujetos y son antiéticas, sino que pueden tener efecto criminógeno. Hay casos descritos de sujetos que, al no poder utilizar sus genitales para satisfacer sus impulsos violentos, utilizan otros objetos e instrumentos y realizan conductas más violentas. Estos datos comprueban que las intervenciones biológicas no tienen una respuesta completa para el trastorno puesto que la génesis y bases de este son de tipo multifactorial.

Conclusiones

El trastorno parafílico es una entidad clínica con múltiples atravesamientos en su etiología y evolución que requieren un abordaje multidisciplinario. Su abordaje en contexto asistencial interpela a los profesionales a realizar una profunda semiología del trastorno valorando antecedentes médicos, personales y medioambientales, así como posibles indicadores de violencia y criminalidad. Es fundamental una correcta y minuciosa semiología del trastorno para luego poder evaluar indicadores de respuesta a las intervenciones clínicas durante su evolución. Las intervenciones neuropsicofarmacológicas en el trastorno parafílico presentan bajo nivel de evidencia científica, son diseñadas para cada paciente en función de su signo-sintomatología y son una de las distintas intervenciones (psicoeducativa, psicoterapéutica) con las que se puede abordar esta patología.

Bibliografía

- Abel GG, Osborn C. The Paraphilias: The Extent and Nature of Sexually Deviant and Criminal Behavior. *Psychiatric Clinics of North America* 1992; 15(3):675-87.
- Assumpcao AA, Garcia FD, Garcia HD, Bradford JM, Thibaut F. Pharmacologic treatment of paraphilias. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37(2):173-81.
- Bradford JM (1998). Treatment of men with paraphilia. *NEJM* 338(7):464-465.
- Briken P, Berner W. P278 study group. Double-blind, controlled, clinical trial planned in Germany to investigate the efficacy of psychotherapy combined with triptorelin in adult male patients with severe pedophilic disorders: presentation of the study protocol. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2012;49(4):306-13.
- Briken P, Hill A, Berner W. A relapse in pedophilic sex offending and subsequent suicide attempt during luteinizing hormone-releasing hormone treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65(10):1429.
- Briken P, Hill A, Berner W. Pharmacotherapy of paraphilias with long-acting agonists of luteinizing hormone-releasing hormone: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):890-7.
- Briken P, Kafka MP. Pharmacological treatments for paraphilic patients and sexual offenders. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(6):609-13.
- Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 6):33-7.
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinkrodt CH, et al. Sexual function in a double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:686-92.

- Fedoroff JP. Buspirone hydrochloride in the treatment of transvestic fetishism. *J Clin Psychiatry* 1988;49(10):408-9.
- Fong TW, de la Garza R, Newton TF. A case report of topiramate in the treatment of nonparaphilic sexual addiction. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):512-4.
- Freund K (1980). Therapeutic sex drive reduction. *Act Psychiatric Scand* 62 (Suppl 287).
- Freund K, Seto MC. Preferential rape in the theory of courtship disorder. *Arch Sex Beh* 1998; 27: 433-43.
- Garcia FD, Delavenne HG, Assumpcao Ade F, Thibaut F. Pharmacologic treatment of sex offenders with paraphilic disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(5):256.
- Garcia FD, Thibaut F. Current concepts in the pharmacotherapy of paraphilias. *Drugs* 2011;71(6):771-90.
- Ghadirian AM, Annable L, Bélanger MC. Lithium, benzodiazepines and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:801-5.
- Guay DR. Drug treatment of paraphilic and non paraphilic sexual disorders. *Clin Ther* 2009;31(1):1-31.
- Hall RC, Hall RC. A profile of pedophilia: definition, characteristics of offenders, recidivism, treatment outcomes, and forensic issues. *Mayo Clin Proc* 2007;82(4):457-71.
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side-effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake-inhibitor treatment for depression: a patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004;65:959-65.
- Kafka MP, Hennen J. Psychostimulant augmentation during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in men with paraphilia-related disorders: a case series. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):664-70.
- Kafka MP, Prentky R (1992). Fluoxetine treatment of non paraphilic sexual addictions and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 53(10):351-8.
- Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:276-81.
- Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate in the treatment of compulsive sexual behavior: case report. *BMC Psychiatry* 2006;6:22.
- Krueger RB, Kaplan MS. Behavioral and psychopharmacological treatment of the paraphilic and hypersexual disorders. *J Psychiatr Pract* 2002;8(1):21-32.
- Marshall WL. Diagnostic issues, multiple paraphilias, and comorbid disorders in sexual offenders: The incidence and treatment. *Aggression and Violent Behavior* 12 (2007) 16-35.
- Mews A, DiBella L, Purver M. Impact evaluation of the prison-based Core Sex Offender Treatment Program. Ministry of Justice Analytic Series. London: Crown; 2017.
- Montejo AI, Llorce G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F, et al. Incidence of sexual dysfunction associated to different antidepressants. A prospective and multicentric study in 1022 patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 3):10-21.
- Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998;81:424-31.
- Osborn C, Wise TN. Hand book of sexual dysfunction. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
- Redouté J, Stoléru S, Grégoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF. Brain Processing of Visual Sexual Stimuli in Human Males. *Human Brain Mapping* 2000;11:162-177.
- Rosler A, Witzum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1998;338(7):416-22.
- Rubenstein EB, Engel NL. Successful treatment of transvestic fetishism with sertraline and lithium. *J Clin Psychiatry* 1996;57(2):92.
- Ryback RS. Naltrexone in the treatment of adolescent sexual offenders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(7):982-6.
- Serreti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130-140.
- Shiah IS, Chao CY, Mao WC, Chuang YJ. Treatment of paraphilic sexual disorder: the use of topiramate in fetishism. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(4):241-3.
- Takahashi A, Quadros IM, Almeida RMM de, Miczek KA. Behavioral and Pharmacogenetics of Aggressive Behavior. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 12: 73-138.
- Thibaut F, de la Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JM. WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(4):604-55.
- Varela D, Black DW. Pedophilia treated with carbamazepine and clonazepam. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1245-6.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Oliver B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:467-70.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Oliver B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-60.
- Wittels, F Sigmund Freud: su personalidad, su enseñanza y su escuela. Londres, 1924, p. 17.