

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Argentina // Año 26 - N°140 - Abril de 2026
ISSN 1666-6690 (impresa)
ISSN 1851-8710 (en línea)



Psicofarmacología 140

Psicofarmacología - Nº 140

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Año 26. Abril 2026 Nº 140

ISSN 6690-1666 (impresa)

ISSN 8710-1851 (en línea)

Periodicidad: publicación cuatrimestral (tres números anuales).

Todos los manuscritos recibidos son sometidos a evaluación por pares externos bajo la modalidad doble ciego.

Este suplemento forma parte integrante de la revista Psicofarmacología y comparte ISSN, políticas editoriales y dirección científica central.

Director Honorario:

Luis María Zieher (†)

Director Científico

Héctor Alejandro Serra

Director Ejecutivo:

Pablo Terrens

Editor:

Alexis Mejías Delamano

Comité Científico

Gabriela Acosta – Argentina • Fabián Allegro – Argentina • Romina Capellino – Argentina • Diego Cohen – Argentina • Pedro Forcada – Argentina • Silvina Gobbi – Argentina • Alicia Kabanchik – Argentina • Lorena Keller – Argentina • Martín Mazzoglio y Nabar – Argentina • María Teresa Pereira – Uruguay • Paola Ríos – España • Adriana Sánchez Toranzo – Argentina • Débora Serebrisky – Israel • Edith Serfaty – Argentina • Gustavo Tamosiunas – Uruguay

Comité Editoriales Regionales

Argentina: Pablo Germán Díaz • Santiago Alfredo Muñoz • Luciana Roperti Deguisa - **Uruguay:** Ana Kmaid • Rodolfo Ferrando Castañeto • María Teresa Pereira • Laura Sarubbo (Coordinadora Editorial) • Gustavo Tamosiunas

Misión Editorial

Psicofarmacología es una publicación científica latinoamericana dedicada al estudio de la psicofarmacología y las neurociencias clínicas, promoviendo el uso racional y basado en evidencia de los psicofármacos. Como señalara Luis María Zieher, la psicofarmacología debe comprenderse sobre bases neurocientíficas, integrando la clínica con la biología de los sistemas, en una aproximación rigurosa y racional al tratamiento farmacológico.

Declaración Editorial

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad exclusiva de sus autores y no reflejan necesariamente la posición de la Dirección ni de la Editorial.

La mención de productos o servicios no implica recomendación por parte de la revista.

Entidad Editora

Sciens SRL

Juan Francisco Seguí °2 ,3569 C

C1425 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

www.sciens.ar

contacto@sciens.com.ar

Susana E. Nahabedian

Susana E. Nahabedian
Médica especialista en Clínica Médica y Neumonología
Docente Adscripta a Neumonología UBA
Especializada en Tabacología

Neurobiología de la adicción a la nicotina: receptores nicotínicos, neuroadaptaciones y circuitos de recompensa y aversión

Resumen

La adicción a la nicotina constituye uno de los trastornos por uso de sustancias más prevalentes y persistentes a nivel global, con una elevada carga de morbilidad. Su base neurobiológica se sustenta en la interacción entre la farmacocinética de la nicotina, la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y una serie de neuroadaptaciones que afectan múltiples circuitos cerebrales.

La nicotina actúa principalmente sobre receptores nAChR de alta afinidad, en particular el subtipo $\alpha 4\beta 2$, modulando la actividad de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral y promoviendo la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Este mecanismo constituye el núcleo del refuerzo positivo asociado al consumo. Sin embargo, la evidencia actual indica que la adicción a la nicotina no puede explicarse exclusivamente por la activación dopaminérgica, sino que involucra una interacción compleja entre sistemas de recompensa y aversión, incluyendo circuitos mediados por la habenula medial y el núcleo interpeduncular.

La exposición crónica a nicotina induce procesos de neuroadaptación, tales como la desensibilización y regulación positiva de los nAChR, alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y gabaérgica y cambios en la plasticidad sináptica, que favorecen la transición desde el consumo ocasional hacia la dependencia.

Desde una perspectiva psicofarmacológica, el conocimiento de estos mecanismos ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a los nAChR, como los agonistas parciales y la terapia de reemplazo nicotínico. No obstante, las tasas de recaída continúan siendo elevadas, lo que refleja la complejidad de los procesos neurobiológicos involucrados.

El presente artículo revisa de manera integrada y actualizada los mecanismos moleculares, celulares y circuitales implicados en la adicción a la nicotina, destacando su relevancia clínica y terapéutica.

Palabra clave

Nicotina; adicción; receptores nicotínicos; dopamina; neuroadaptación; psicofarmacología

INTRODUCCIÓN

La adicción a la nicotina constituye uno de los trastornos por uso de sustancias más prevalentes a nivel global y una de las principales causas de morbilidad evitable. A pesar de décadas de investigación y de la implementación de políticas de control del tabaco, el consumo de nicotina —tanto en productos combustibles como en dispositivos electrónicos— continúa representando un desafío significativo para la salud pública y la práctica clínica [1].

Desde una perspectiva neurobiológica, la adicción a la nicotina resulta de la interacción entre propiedades farmacocinéticas que facilitan su rápido acceso al sistema nervioso central, la activación de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y una serie de neuroadaptaciones que afectan múltiples circuitos cerebrales implicados en la recompensa, la motivación, el aprendizaje y el control inhibitorio [2,3].

Clásicamente, el modelo explicativo se ha centrado en la activación del sistema dopaminérgico mesolímbico, particularmente en la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens. Este mecanismo subyace al refuerzo positivo asociado al consumo. Sin embargo, la evidencia reciente indica que este modelo es incompleto y que la adicción debe entenderse como el resultado de una interacción dinámica entre circuitos de recompensa y de aversión, incluyendo estructuras como la habenula medial y el núcleo interpeduncular, que modulan la respuesta negativa al consumo y la abstinencia [3,4].

Asimismo, la exposición crónica a nicotina induce procesos complejos de neuroadaptación, tales como la desensibilización y regulación positiva de los nAChR, alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y gabaérgica y cambios en la plasticidad sináptica que favorecen la transición desde el consumo ocasional hacia la dependencia y la recaída [2,5]. Estos procesos no son homogéneos y se encuentran modulados por factores individuales, incluyendo la vulnerabilidad genética, la edad de inicio del consumo y variables relacionadas con el sexo biológico [6].

En este contexto, la comprensión de los mecanismos neurobiológicos de la adicción a la nicotina adquiere una relevancia central para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces. Si bien intervenciones como la terapia de reemplazo nicotínico y los agonistas parciales de los nAChR han demostrado eficacia clínica, las tasas de recaída continúan siendo elevadas, lo que refleja la complejidad de los mecanismos involucrados [1,7].

El presente artículo tiene como objetivo revisar de manera integrada y actualizada los mecanismos moleculares, celulares y circuitales implicados en la adicción a la nicotina, con especial énfasis en el papel de los receptores nicotínicos, las neuroadaptaciones inducidas por el consumo crónico y su relevancia en la práctica psicofarmacológica.

Farmacocinética de la nicotina y acceso al sistema nervioso central

La farmacocinética de la nicotina constituye un determinante central de su potencial adictivo, ya que condiciona la velocidad,

intensidad y duración de su acción sobre el sistema nervioso central. A diferencia de otras sustancias psicoactivas, la nicotina presenta una absorción extremadamente rápida cuando es inhalada a través del humo del tabaco, alcanzando el cerebro en aproximadamente 10 a 20 segundos tras cada inhalación [1,2].

Esta rápida distribución está facilitada por su alta liposolubilidad y su capacidad para atravesar eficientemente la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, se generan picos rápidos de concentración arterial que favorecen un patrón de refuerzo intermitente altamente eficaz, similar al observado con otras drogas de abuso de acción rápida [2,3].

Una vez en el sistema nervioso central, la nicotina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), activándolos de manera transitoria pero repetida con cada inhalación. Este patrón de administración pulsátil resulta clave para el desarrollo de la dependencia, ya que promueve fenómenos de aprendizaje asociativo y refuerzo conductual vinculados a señales ambientales y contextuales [3].

La vida media plasmática de la nicotina es relativamente corta, aproximadamente de 2 horas, lo que contribuye a la aparición de síntomas de abstinencia en períodos breves tras el cese del consumo. Este descenso rápido en los niveles plasmáticos favorece la administración repetida a lo largo del día para mantener la ocupación de los receptores y evitar el malestar asociado a la abstinencia [1,4].

El principal metabolito de la nicotina es la cotinina, cuya vida media más prolongada (aproximadamente 16–20 horas) la convierte en un biomarcador útil de exposición tanto en fumadores activos como en individuos expuestos al humo de tabaco ambiental [4].

Desde una perspectiva psicofarmacológica, la combinación de un inicio de acción rápido, una vida media corta y un patrón de administración repetitivo configura un perfil farmacocinético altamente reforzante. Este perfil favorece la transición desde el consumo experimental hacia la dependencia, al potenciar los mecanismos de refuerzo positivo y negativo que sostienen la conducta adictiva [2,3].

Asimismo, la velocidad de administración influye en la intensidad del efecto reforzador. Formas de consumo que permiten una absorción más lenta, como la terapia de reemplazo nicotínico, generan niveles plasmáticos más estables y menores picos de concentración, lo que reduce su potencial adictivo y explica su utilidad terapéutica en la cesación tabáquica [5].

Receptores nicotínicos de acetilcolina: subtipos, función y regulación

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son canales iónicos activados por ligando pertenecientes a la familia de receptores ionotrópicos pentaméricos, cuya activación permite el flujo de cationes —principalmente sodio y calcio— generando despolarización neuronal y facilitando la liberación de neurotransmisores [2,8].

Estos receptores se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso central y periférico, donde desempeñan un papel fundamental en la modulación de la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y los procesos cognitivos. En el contexto de la adicción a la nicotina, los nAChR constituyen el principal blanco molecular responsable de sus efectos psicoactivos [2,3].

Subtipos de nAChR y relevancia funcional

Los nAChR centrales están formados por combinaciones de subunidades α ($\alpha 2$ – $\alpha 10$) y β ($\beta 2$ – $\beta 4$), cuya composición determina sus propiedades farmacológicas, cinéticas y funcionales. Entre los distintos subtipos, los receptores de alta afinidad que contienen las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ ($\alpha 4\beta 2$) son los más relevantes en la neurobiología de la adicción, ya que median gran parte de los efectos reforzadores de la nicotina [2,8].

Estos receptores se expresan densamente en regiones clave del sistema de recompensa, incluyendo el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal. Su activación por nicotina incrementa la frecuencia de descarga de las neuronas dopaminérgicas y promueve la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, constituyendo un mecanismo central del refuerzo positivo [3,8].

Otros subtipos también cumplen funciones relevantes. Los receptores que contienen la subunidad $\alpha 6$ participan en la modulación de la liberación dopaminérgica en el sistema mesolímbico, mientras que aquellos que contienen la subunidad

$\alpha 5$ se han vinculado con la regulación de la respuesta aversiva a la nicotina, particularmente en circuitos que incluyen la habenula medial y el núcleo interpeduncular [4,6,8].

Esta organización funcional sugiere que distintos subtipos de nAChR contribuyen de manera diferencial a los componentes de recompensa y aversión, estableciendo un equilibrio dinámico que influye en la conducta de consumo [4,8].

Activación, desensibilización y regulación de los receptores

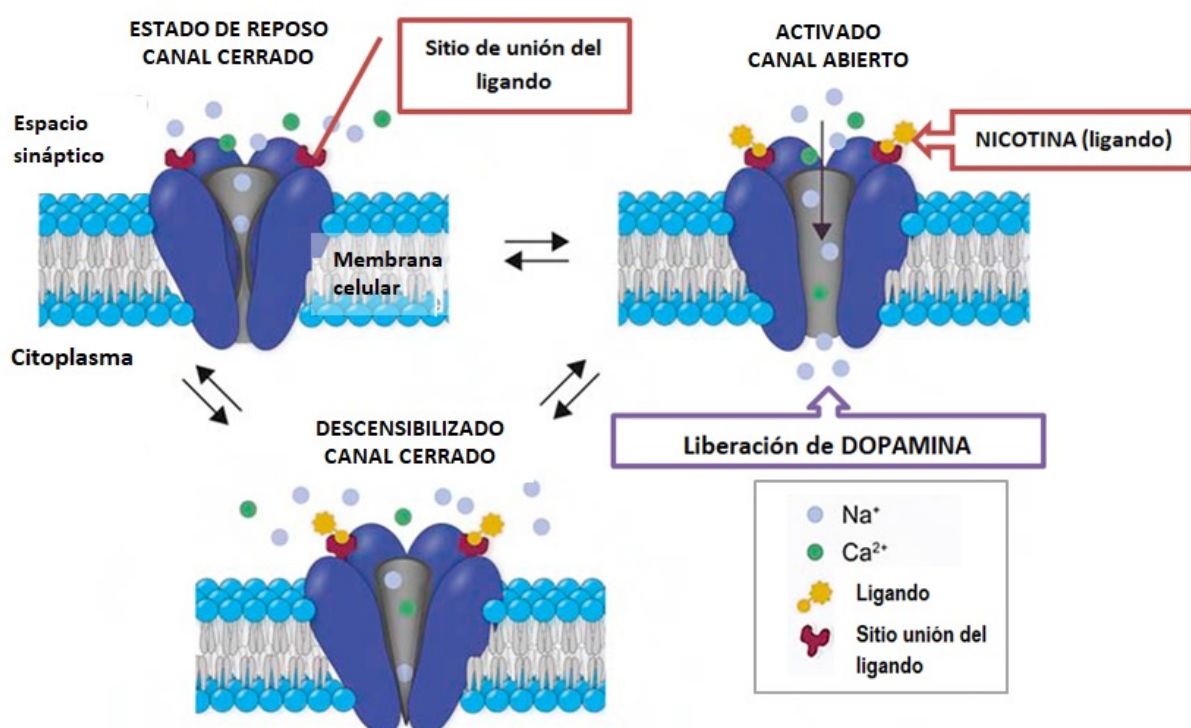
La interacción de la nicotina con los nAChR presenta características que la diferencian del ligando endógeno acetilcolina. Mientras que esta última es liberada de manera transitoria y rápidamente degradada, la nicotina persiste en el espacio sináptico, generando una activación más sostenida de los receptores [2].

Esta estimulación prolongada induce un fenómeno de desensibilización, en el cual los receptores entran en un estado funcionalmente inactivo a pesar de la presencia del ligando. De manera concomitante, la exposición crónica a nicotina produce un aumento del número de receptores (upregulation), particularmente del subtipo $\alpha 4\beta 2$, lo que incrementa la sensibilidad del sistema a exposiciones posteriores [4,5].

Estos procesos constituyen una base molecular central de la tolerancia y la dependencia, al alterar la homeostasis colinérgica y favorecer la necesidad de consumo repetido para mantener la función neuronal basal [4].

Figura 1

Estructura didáctica de los subtipos del receptor nAChR Modificado Wittenberg RE, et al. Nicotinic Acetylcholine Receptors and Nicotine Addiction: A Brief Introduction. Neuropharmacology. 2020; 177:108256.



Modulación de sistemas neurotransmisores

Los nAChR no actúan de manera aislada, sino que modulan múltiples sistemas de neurotransmisión. Su activación en el área tegmental ventral no solo estimula directamente las neuronas dopaminérgicas, sino que también influye sobre inter-neuronas gabaérgicas y aferencias glutamatérgicas, generando un efecto neto de aumento de la liberación de dopamina [3,5].

Además del sistema dopaminérgico, la nicotina modula la liberación de otros neurotransmisores relevantes, incluyendo glutamato, ácido γ -aminobutírico, serotonina y noradrenalina. Esta acción multimodal contribuye tanto a los efectos cognitivos y conductuales del consumo como a los síntomas de abstinencia [5].

Variabilidad genética y vulnerabilidad a la adicción

Las diferencias individuales en la susceptibilidad a la adicción a la nicotina están influenciadas, en parte, por variaciones genéticas en los genes que codifican las subunidades de los nAChR. En particular, variantes en el gen CHRNA5, que codifica la subunidad $\alpha 5$, se han asociado con un mayor riesgo de dependencia, mayor consumo y alteraciones en la respuesta a la nicotina [6].

Estos hallazgos sugieren que la función de los nAChR no solo determina los efectos farmacológicos de la nicotina, sino también la vulnerabilidad individual a desarrollar conductas adictivas, con implicancias relevantes para la medicina personalizada y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas [6].

Circuitos neuronales de la adicción: recompensa, aversión y control inhibitorio

La adicción a la nicotina no puede comprenderse únicamente a partir de la activación dopaminérgica y mecanismos moleculares o receptoriales, sino que emerge de la interacción dinámica entre múltiples circuitos neuronales que regulan la recompensa, la aversión, el aprendizaje y el control conductual, implicando una interacción compleja entre múltiples sistemas neurotransmisores y circuitos neuronales [5]. En este contexto, la nicotina actúa como un modulador farmacológico que altera el equilibrio funcional entre estos sistemas, favoreciendo la conducta de consumo y la persistencia de la adicción [3,8].

Circuito de recompensa mesolímbico

El circuito mesolímbico dopaminérgico constituye el núcleo del refuerzo positivo asociado al consumo de nicotina. Este circuito se origina en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, que proyectan hacia el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y otras estructuras límbicas [3,8].

La nicotina, al activar los nAChR en el área tegmental ventral, incrementa la frecuencia de descarga de estas neuronas y promueve la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Este aumento se asocia con la codificación de estímulos salientes y con la atribución de valor motivacional a señales relacionadas con el consumo [3].

Sin embargo, la liberación dopaminérgica inducida por nicotina

depende de la interacción con aferencias glutamatérgicas excitatorias y gabaérgicas inhibitorias, que modulan la señal dopaminérgica y su plasticidad. Estos sistemas son esenciales para la consolidación del refuerzo y la transición hacia la conducta adictiva [5,9].

Circuitos de aversión y regulación del consumo

Además de sus efectos reforzadores, la nicotina activa circuitos que generan respuestas aversivas y limitan la ingesta. Estos circuitos involucran principalmente la habenua medial y el núcleo interpeduncular, estructuras ricas en nAChR que contienen subunidades $\alpha 5$, $\alpha 3$ y $\beta 4$ [4,8].

La activación de estos circuitos produce señales negativas que contrarrestan el refuerzo, funcionando como un sistema de regulación del consumo. La evidencia actual indica que la sensibilidad de estos circuitos influye en la vulnerabilidad a la adicción, ya que su disfunción reduce la respuesta aversiva y facilita el consumo sostenido [4,6,9].

Este modelo de equilibrio entre recompensa y aversión representa un cambio conceptual relevante en la comprensión de la adicción a la nicotina, superando los modelos centrados exclusivamente en la dopamina [8,9].

Control inhibitorio y corteza prefrontal

La corteza prefrontal desempeña un papel central en la regulación del comportamiento dirigido a objetivos, el control inhibitorio y la toma de decisiones. En el contexto de la adicción, esta región modula la capacidad para suprimir la conducta de consumo frente a estímulos asociados [3,10].

La exposición crónica a nicotina se asocia con alteraciones funcionales en estos circuitos, incluyendo cambios en la conectividad y en la eficiencia del control ejecutivo. Estas modificaciones contribuyen a la pérdida de control conductual y a la persistencia del consumo a pesar de sus consecuencias negativas [5,10].

Además, la corteza prefrontal interactúa con el sistema mesolímbico, modulando la respuesta a señales de recompensa y participando en la regulación del craving y la recaída [3,10].

Integración funcional de los circuitos

En conjunto, la adicción a la nicotina puede entenderse como el resultado de una interacción dinámica entre circuitos de recompensa, sistemas de aversión y mecanismos de control inhibitorio. El predominio relativo de cada uno de estos sistemas determina la conducta de consumo, la progresión hacia la dependencia y la vulnerabilidad a la recaída [3,5,8,9].

Aprendizaje, memoria y señales asociadas

La adicción a la nicotina implica la formación de asociaciones entre el consumo y estímulos ambientales, procesos que dependen de circuitos que incluyen el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal [5,11].

La nicotina potencia los mecanismos de plasticidad sináptica en estas regiones, facilitando el aprendizaje asociativo y la

consolidación de memorias relacionadas con el consumo. Como consecuencia, estímulos contextuales pueden desencadenar craving intenso y recaída incluso tras períodos prolongados de abstinencia [11,12].

Asimismo, la nicotina actúa como un amplificador del valor incentivador de estímulos asociados, reforzando la saliencia de señales ambientales vinculadas al consumo [11].

Modelo integrador de la adicción a la nicotina

La evidencia actual indica que la adicción a la nicotina debe entenderse como un proceso que involucra múltiples sistemas interconectados. El refuerzo positivo mediado por dopamina, la regulación aversiva, la disfunción del control inhibitorio y los procesos de aprendizaje asociativo interactúan de manera dinámica para sostener la conducta adictiva [3,5,8,12].

Este modelo integrador permite explicar la persistencia del consumo, la dificultad para mantener la abstinencia y la elevada tasa de recaída, incluso en presencia de motivación para abandonar el hábito.

Neuroadaptaciones inducidas por la exposición crónica a nicotina

La exposición repetida a la nicotina induce una serie de neuroadaptaciones a nivel molecular, celular y circuital que transforman el consumo ocasional en un patrón de uso compulsivo. Estos cambios reflejan procesos de plasticidad neuronal que alteran la homeostasis de los sistemas de neurotransmisión y constituyen la base biológica de la tolerancia, la dependencia y la recaída [4,8].

Desensibilización y regulación positiva de los nAChR

Uno de los mecanismos centrales de la neuroadaptación a la nicotina es la desensibilización de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). La exposición sostenida induce un estado en el cual los receptores permanecen funcionalmente inactivos a pesar de la presencia del ligando [2,4].

De manera aparentemente paradójica, la exposición crónica también produce un aumento en el número de receptores (upregulation), particularmente del subtipo $\alpha 4\beta 2$. Este fenómeno incrementa la sensibilidad del sistema a la nicotina y contribuye a la dependencia, ya que el sistema colinérgico requiere niveles continuos de estimulación para mantener su funcionamiento basal [4,5].

Estos procesos alteran el equilibrio entre activación y desensibilización, favoreciendo la necesidad de consumo repetido y contribuyendo al desarrollo de tolerancia [4].

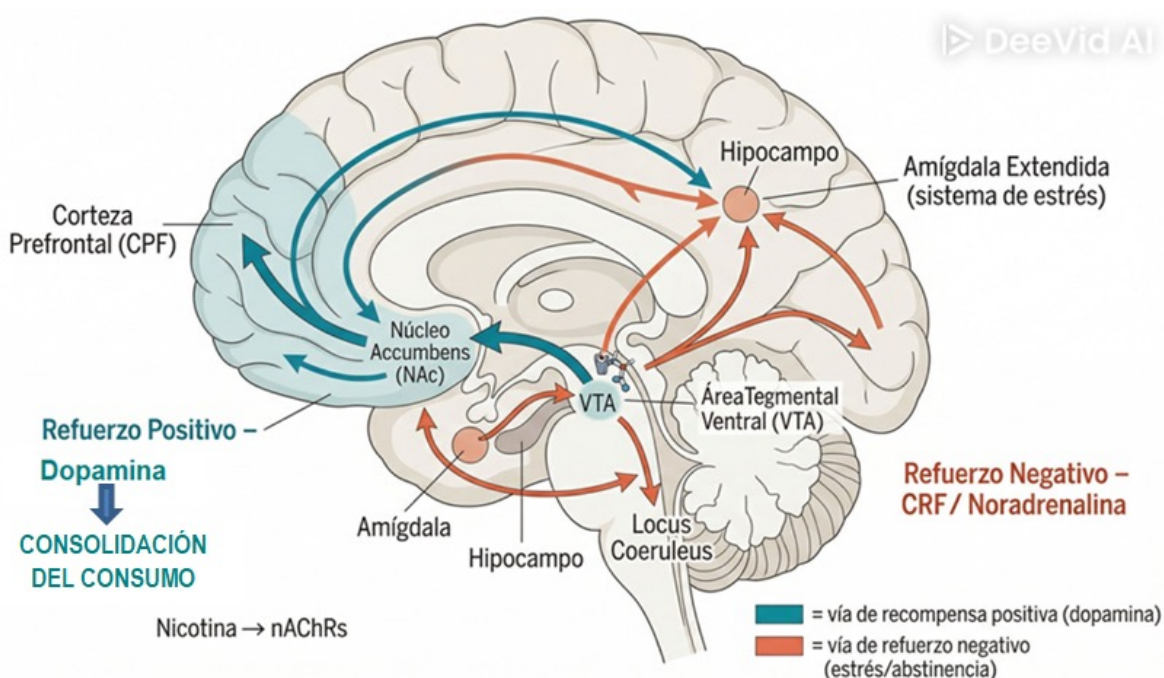
Plasticidad sináptica y cambios en circuitos de recompensa

La nicotina induce modificaciones en la plasticidad sináptica, particularmente en el sistema mesolímbico. Se han descrito cambios en la potenciación a largo plazo (LTP) y en la depresión a largo plazo (LTD) en circuitos dopaminérgicos, glutamatergicos y gabaérgicos [8,12].

Estas adaptaciones fortalecen las conexiones sinápticas asociadas al consumo y a las señales ambientales relacionadas, facilitando el aprendizaje asociativo y consolidando patrones conductuales adictivos [5,11].

Figura 2

Integración de las vías neurobiológicas involucradas en la adicción a la nicotina. Refuerzo positivo y negativo.



Además, la exposición crónica a nicotina se asocia con alteraciones en la conectividad funcional entre regiones como el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, lo que contribuye a la persistencia del comportamiento de búsqueda de la sustancia [10].

Tolerancia y dependencia

La tolerancia a la nicotina se desarrolla como resultado de las adaptaciones en los nAChR y en los circuitos neuronales. Con el tiempo, se requieren mayores niveles de nicotina para alcanzar los mismos efectos subjetivos, lo que favorece el aumento del consumo [4].

La dependencia refleja un estado en el cual el sistema nervioso se adapta a la presencia continua de la sustancia. En ausencia de nicotina, estas adaptaciones generan un desequilibrio neuroquímico que se manifiesta como síntomas de abstinencia, incluyendo irritabilidad, ansiedad, disforia y alteraciones cognitivas [1,13].

El pasaje desde un predominio de refuerzo positivo (placer) hacia mecanismos de refuerzo negativo (evitación del malestar) constituye un elemento central en la progresión de la adicción [13].

Abstinencia y estados afectivos negativos

Durante la abstinencia, la disminución de la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico, junto con la activación de sistemas relacionados con el estrés, contribuye a la aparición de estados afectivos negativos (Refuerzo o recompensa negativa) [13].

El locus coeruleus (LC) principal núcleo noradrenérgico. Se activa durante la abstinencia de nicotina, provocando síntomas y signos físicos.

Estos estados incluyen disforia, ansiedad y aumento de la reactividad al estrés, y están mediados por la interacción entre sistemas neurotransmisores y neuropeptídicos, incluyendo el sistema corticotropo y otras vías vinculadas a la respuesta al estrés [13].

La intensidad de estos síntomas constituye un factor determinante en la recaída, ya que el consumo de nicotina alivia transitoriamente estos estados, reforzando el ciclo adictivo [13].

Recaída y persistencia de la adicción

La recaída constituye una característica central de la adicción a la nicotina y refleja la persistencia de las neuroadaptaciones inducidas por el consumo crónico. Incluso tras períodos prolongados de abstinencia, la exposición a señales asociadas, el estrés o pequeñas cantidades de nicotina pueden reactivar los circuitos de recompensa y desencadenar el consumo [11,13].

Estos fenómenos se explican por la consolidación de memorias asociativas y por cambios duraderos en la plasticidad sináptica, que mantienen la vulnerabilidad a la recaída a largo plazo [5,11].

Vulnerabilidad del cerebro adolescente y riesgo de adicción

La adolescencia constituye un período crítico del neurodesarrollo caracterizado por una elevada plasticidad sináptica y una maduración aún incompleta de los circuitos prefrontales implicados en el control inhibitorio y la toma de decisiones [10,14].

En este contexto, la exposición a nicotina se asocia con una mayor sensibilidad a sus efectos reforzadores y con un incremento en la probabilidad de desarrollar dependencia. Estos efectos han sido vinculados a cambios en la expresión y función de los receptores nicotínicos, así como a modificaciones en la actividad de circuitos relacionados con la recompensa y el aprendizaje [10,14].

Asimismo, la menor maduración funcional de la corteza prefrontal durante la adolescencia se asocia con una menor capacidad de control inhibitorio, lo que puede favorecer la impulsividad y la vulnerabilidad a conductas adictivas [10].

En conjunto, estos hallazgos respaldan la noción de que la exposición a nicotina durante etapas tempranas del desarrollo ocurre en un contexto neurobiológico particularmente susceptible, en el que los efectos de la sustancia pueden tener un impacto más pronunciado sobre los sistemas que regulan la conducta motivada.

Implicancias psicofarmacológicas y terapéuticas

A pesar de la disponibilidad de tratamientos farmacológicos eficaces, la cesación sostenida del consumo de nicotina continúa siendo difícil de alcanzar. Metaanálisis recientes indican que, incluso bajo tratamiento farmacológico, una proporción significativa de los individuos recaen durante el primer año tras un intento de abandono, con tasas que oscilan entre el 60% y el 80% [7]. Estos datos reflejan la persistencia de las neuroadaptaciones inducidas por la nicotina y subrayan la complejidad del tratamiento de la dependencia.

Terapias dirigidas a los receptores nicotínicos

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), en particular el subtipo $\alpha 4\beta 2$, constituyen el principal blanco farmacológico en la cesación tabáquica.

La vareniclina, un agonista parcial de estos receptores, ha demostrado una eficacia superior al placebo y a otras intervenciones farmacológicas en múltiples metaanálisis [7]. Su mecanismo combina una estimulación parcial del receptor —que reduce los síntomas de abstinencia— con un efecto antagonista funcional que disminuye el refuerzo asociado al consumo.

En algunos contextos, limitaciones en el acceso a tratamientos de primera línea han motivado la exploración de alternativas terapéuticas. Entre ellas, la citisina, un alcaloide vegetal con acción como agonista parcial de los nAChR, ha mostrado eficacia en estudios clínicos, con un perfil farmacológico similar al de la vareniclina [15]. Su mecanismo de acción combina la atenuación de los síntomas de abstinencia con la reducción del efecto reforzador de la nicotina mediante bloqueo competitivo de los receptores.

Desde el punto de vista farmacocinético, la vareniclina presenta una vida media más prolongada que permite esquemas de dosificación más simples, mientras que la citisina requiere una administración más frecuente. Estudios recientes sugieren que la optimización de los esquemas de dosificación podría mejorar las tasas de cesación [15].

La terapia de reemplazo nicotínico, en sus distintas formulaciones, proporciona niveles más estables de nicotina, evitando los picos rápidos asociados al cigarrillo. Este perfil farmacocinético reduce los síntomas de abstinencia y facilita la transición hacia la abstinencia, aunque su eficacia es moderada y frecuentemente insuficiente para prevenir recaídas a largo plazo [7].

Modulación de sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos

El bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, constituye una alternativa terapéutica eficaz, particularmente en pacientes con síntomas afectivos asociados a la abstinencia. Su acción sobre los sistemas catecolaminérgicos contribuye a reducir el craving y mejorar el estado de ánimo durante el proceso de cesación [1,7].

La eficacia de estos tratamientos refuerza el concepto de que la adicción a la nicotina no depende exclusivamente de la activación colinérgica, sino de la interacción entre múltiples sistemas neurotransmisores, incluyendo aquellos implicados en la regulación del refuerzo, el estrés y el afecto negativo [5,12].

Estrategias emergentes y modulación de la neuroplasticidad

El reconocimiento de la adicción como un trastorno de la plasticidad neuronal ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas orientadas a modular estos cambios.

En este contexto, se han explorado intervenciones combinadas que incluyen farmacoterapia y técnicas de neuromodulación, (aprender habilidades nuevas, realizar actividad física, mantener una vida social activa, priorizar el sueño reparador y alimentación saludable) y la estimulación transcraneal por corriente directa aplicada a la corteza prefrontal dorsolateral. Estudios recientes sugieren que estas intervenciones pueden mejorar las tasas de abstinencia cuando se combinan con tratamientos farmacológicos, probablemente mediante la modulación del control inhibitorio y de la plasticidad cortical [12].

Asimismo, el desarrollo de fármacos dirigidos a subtipos específicos de nAChR, así como la modulación de sistemas glutamatérgicos y gabaérgicos, representa un campo emergente con potencial para mejorar la eficacia terapéutica [5,12].

Limitaciones terapéuticas y persistencia de la recaída

A pesar de los avances, los tratamientos actuales no logran revertir completamente las neuroadaptaciones inducidas por el consumo crónico de nicotina. La persistencia de memorias

asociativas, la sensibilización a señales ambientales, la activación de circuitos de estrés durante la abstinencia y la disfunción del control inhibitorio contribuyen a una vulnerabilidad sostenida a la recaída [5,11,13].

Estos mecanismos explican por qué incluso intervenciones farmacológicas eficaces presentan limitaciones en su impacto a largo plazo, y refuerzan la necesidad de enfoques terapéuticos integrales que combinen estrategias farmacológicas, conductuales y neurobiológicas.

Implicancias para la prevención

La dificultad para revertir las neuroadaptaciones inducidas por la nicotina subraya la importancia de las estrategias preventivas. La exposición temprana, especialmente durante la adolescencia, se asocia con cambios duraderos en los circuitos neuronales implicados en la recompensa, el aprendizaje y el control conductual, aumentando la vulnerabilidad a la dependencia [14].

En este contexto, la prevención del inicio del consumo adquiere un papel central, ya que evita la instauración de procesos neurobiológicos que, una vez establecidos, resultan difíciles de modificar incluso con intervenciones terapéuticas eficaces.

Perspectivas futuras

Los avances en la comprensión de la neurobiología de la adicción a la nicotina sugieren que futuras estrategias terapéuticas podrían orientarse hacia:

- moduladores selectivos de subtipos específicos de nAChR
- intervenciones dirigidas a circuitos de aversión y estrés
- estrategias que modulen la plasticidad sináptica
- enfoques personalizados basados en perfiles genéticos

Estas aproximaciones podrían mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir las tasas de recaída, particularmente en poblaciones de mayor vulnerabilidad [6,12].

Conclusión

La adicción a la nicotina constituye un trastorno complejo que emerge de la interacción entre mecanismos moleculares, circuitales y conductuales. La activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina, junto con las neuroadaptaciones inducidas por la exposición crónica, conduce a una reorganización funcional de los sistemas de recompensa, aversión, aprendizaje y control inhibitorio que sostienen la conducta adictiva.

La evidencia actual indica que estos procesos no pueden explicarse exclusivamente por la activación dopaminérgica, sino que implican una interacción dinámica entre múltiples sistemas neurotransmisores y circuitos neuronales. Estas adaptaciones subyacen tanto a la transición hacia la dependencia como a la persistencia de la vulnerabilidad a la recaída.

Desde el punto de vista clínico, a pesar de la disponibilidad de intervenciones psico-conductuales y farmacológicas eficaces, la cesación sostenida continúa siendo limitada, con elevadas

tasas de recaída incluso bajo tratamiento. Este hecho pone de manifiesto que las estrategias actuales no logran revertir completamente las neuroadaptaciones inducidas por la nicotina.

En este contexto, la integración entre los hallazgos neurobiológicos y la práctica clínica resulta fundamental para el desarrollo de abordajes terapéuticos más eficaces. Esto incluye no solo la optimización de los tratamientos existentes, sino también el desarrollo de intervenciones dirigidas a circuitos específicos,

la modulación de la plasticidad neuronal y la identificación de perfiles de vulnerabilidad individual.

En conjunto, estos avances refuerzan la necesidad de abordar la adicción a la nicotina como un trastorno neurobiológico persistente, en el que la prevención —particularmente en etapas tempranas del desarrollo— y el diseño de intervenciones más precisas constituyen desafíos centrales para la psicofarmacología contemporánea.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, Tonstad S, Bierut L, Lu L, et al. Tobacco and nicotine use. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332148/>
- 2. Jiang J, Li X, Hu A, Zhou G, Gao Y, Xu C, et al. Nicotine and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: unraveling the mechanisms of nicotine addiction. *Front Neurosci*. 2025;19:1670883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41179996/>
- 3. Wills L, Ables JL, Braunscheidel KM, Caligiuri SPB, Elayouby KS, Fillinger C, et al. Neurobiological mechanisms of nicotine reward and aversion. *Pharmacol Rev*. 2022;74(1):271-310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017179/>
- 4. Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem*. 2021;157(5):1652-1673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742685/>
- 5. Kim K, Picciotto MR. Nicotine addiction: more than just dopamine. *Curr Opin Neurobiol*. 2023;83:102797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37832393/>
- 6. Yang K, McLaughlin I, Shaw JK, Quijano-Cardé N, Dani JA, De Biasi M. CHRNA5 gene variation affects the response of VTA dopaminergic neurons during chronic nicotine exposure and withdrawal. *Neuropharmacology*. 2023;235:109547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37116611/>
- 7. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartmann-Boyce J, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD006103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142273/>
- 8. Vallés AS, Barrantes FJ. Nicotinic acetylcholine receptor dysfunction in addiction and in some neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *Cells*. 2023;12(16):2051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37626860/>
- 9. King CP, Meyer PJ. The incentive amplifying effects of nicotine: roles in reinforcement and addiction. *Adv Pharmacol*. 2022;93:171-218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151380/>
- 10. Keeley RJ, Prillaman ME, Scarlata M, Vrana A, Tsai PJ, Gomez JL, et al. Adolescent nicotine exposure and brain circuit alterations. *Brain Commun*. 2022;4(6):fcac291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36569553/>
- 11. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*. 1996;16(5):905-908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630257/> (Nota editorial: clásica, sigue siendo válida para aprendizaje/plasticidad; si querés solo últimos 5 años, la reemplazamos)
- 12. Zhang H, Rajji TK, Selby P, Melamed O, Attwells S, Zawertailo L. Augmenting varenicline treatment with transcranial direct current stimulation increases smoking abstinence rates. *Brain Stimul*. 2023;16(4):1083-1085. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37406928/>
- 13. Shankar K, Zahedi S, George O. Stress and neurobiological mechanisms in nicotine addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40715842/>
- 14. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol*. 2015;593(16):3397-3412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26018031/>
- 15. Ofori S, Lu C, Olasupo OO, Dennis BB, Fairbairn N, Devereaux PJ, et al. Cytisine for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2023;251:110936. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678096/>

Dra. Laura Sarubbo

Médica psiquiatra. Profesora Agregada retirada de la Unidad Académica de Psiquiatría, Facultad de Medicina - Udelar. Profesora Agregada como Docente Libre de la Unidad Académica de Geriátrica, Facultad de Medicina - Udelar. Magíster en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro, Argentina). Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro, Argentina). Especialista en Psicogeriatría (ANA, Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES, Argentina). Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group).
Montevideo – Uruguay
99627499 598+

La psicosis de inicio tardío como síndrome neuropsiquiátrico en la frontera neurodegenerativa del envejecimiento cerebral

Resumen

La psicosis de inicio tardío ha adquirido creciente relevancia clínica en el contexto del envejecimiento poblacional, configurándose como un síndrome neuropsiquiátrico complejo en la frontera entre la psicopatología y la neurodegeneración. Definida por la aparición por primera vez de síntomas psicóticos —principalmente delirios y alucinaciones— después de los 60 años, en individuos sin antecedentes previos de psicosis, esta condición se comprende actualmente como parte de un espectro neuropsiquiátrico heterogéneo más que como una entidad nosológica única. Los enfoques contemporáneos han superado los conceptos obsoletos basados exclusivamente en la edad cronológica, priorizando la clarificación etiológica y un diagnóstico diferencial riguroso.

El presente artículo revisa la literatura reciente (2021–2025), integrada con aportes clásicos relevantes, sobre la psicosis de inicio tardío, abordando su definición y clasificación, epidemiología, manifestaciones clínicas centrales y diagnóstico diferencial, con especial énfasis en su solapamiento con los trastornos neurocognitivos mayores. Se analizan, además, las evidencias emergentes que sugieren que, en un subgrupo de pacientes, la psicosis de inicio tardío puede constituir una manifestación prodrómica de procesos neurodegenerativos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy.

Asimismo, se revisan los avances recientes en neurobiología, destacando las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales, la disfunción de los sistemas de neurotransmisión, la vulnerabilidad genética y el papel creciente de los biomarcadores en la diferenciación entre psicosis primaria y psicosis asociada a neurodegeneración. Finalmente, se discuten las estrategias terapéuticas actuales, subrayando la importancia de un abordaje multimodal e individualizado que integre intervenciones no farmacológicas con tratamientos farmacológicos cuidadosamente ajustados al perfil del adulto mayor.

En conclusión, la psicosis de inicio tardío constituye un síndrome neuropsiquiátrico complejo y multifactorial que requiere un enfoque longitudinal e interdisciplinario. La identificación temprana de los síntomas, junto con la integración de la evaluación clínica, los biomarcadores y las estrategias terapéuticas personalizadas, representa una oportunidad clínica y científica clave para intervenir precozmente sobre trayectorias evolutivas de riesgo y optimizar el pronóstico funcional y cognitivo en el adulto mayor.

Palabra clave

psicosis de inicio tardío; esquizofrenia tardía; demencia; neurodegeneración; psiquiatría geriátrica.

INTRODUCCIÓN

La psicosis de inicio tardío representa un conjunto de trastornos psicóticos cuya aparición se produce por primera vez después de los 60 años. Este fenómeno clínico ha despertado un creciente interés en las últimas décadas debido al envejecimiento poblacional y al aumento de la prevalencia de trastornos mentales en la vejez. A diferencia de la esquizofrenia de inicio temprano, las psicosis tardías suelen presentarse con una clínica predominantemente positiva —delirios y alucinaciones— y con menor afectación de la conducta o del pensamiento formal. Sin embargo, la superposición clínica con cuadros neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy, ha dificultado históricamente su clasificación precisa.

La literatura reciente enfatiza que la psicosis de inicio tardío no debe entenderse como una entidad única, sino como un espectro de síndromes en el que confluyen factores neurobiológicos, psicológicos y sociales propios del envejecimiento. Estudios contemporáneos sugieren que la disfunción de redes cerebrales frontotemporales, la presencia de biomarcadores neurodegenerativos y los factores de vulnerabilidad psicosocial desempeñan un papel central en su etiopatogenia, lo que ha reavivado el debate sobre su posible carácter prodrómico respecto de ciertos trastornos neurocognitivos mayores.

1.1. Obsolescencia del término psicosis senil

El término *psicosis senil* fue utilizado históricamente para describir la aparición de síntomas psicóticos en personas de edad avanzada. Sin embargo, su uso ha sido progresivamente abandonado en la psiquiatría contemporánea debido a su imprecisión conceptual, su baja especificidad clínica y su escasa utilidad diagnóstica y pronóstica. Esta denominación combinaba un síndrome psicopatológico —la psicosis— con una condición etaria —la senilidad— sin delimitar etiología, mecanismos fisiopatológicos ni curso evolutivo, favoreciendo una comprensión reduccionista del fenómeno psicótico en la vejez.

Los sistemas clasificatorios actuales no reconocen psicosis senil como entidad diagnóstica independiente. Tanto el **DSM-5-TR** como la **CIE-11** excluyen este término y recomiendan encuadrar los síntomas psicóticos del adulto mayor dentro de categorías definidas por criterios clínicos, etiológicos y evolutivos, priorizando el diagnóstico diferencial (1,2).

1.2. Cambio de paradigma: de la edad como explicación al diagnóstico diferencial

El abandono del término *psicosis senil* refleja un cambio paradigmático central: la edad deja de ser considerada una explicación causal en sí misma y pasa a entenderse como un contexto de vulnerabilidad en el cual pueden emerger múltiples entidades psicopatológicas. La aparición de síntomas psicóticos en la vejez no constituye un diagnóstico en sí mismo, sino un problema clínico que exige esclarecimiento etiológico.

Este cambio implica desplazar la pregunta clásica —“¿se trata de una psicosis senil?”— por interrogantes clínicamente más

relevantes: ¿existe un trastorno neurocognitivo subyacente?, ¿se trata de una psicosis primaria de inicio tardío?, ¿hay un trastorno afectivo con síntomas psicóticos?, ¿estamos frente a un delirium o a una psicosis secundaria a fármacos o a una condición médica? Este enfoque permite una evaluación más precisa y evita la homogeneización diagnóstica que caracterizaba al uso del término obsoleto.

1.3. Categorías diagnósticas actuales que sustituyen a psicosis senil

En la práctica clínica contemporánea, los síntomas psicóticos en el adulto mayor se encuadran principalmente en las siguientes categorías:

Delirium.

Cuadro de inicio agudo o subagudo, curso fluctuante, con alteración de la atención y del nivel de conciencia, frecuentemente asociado a infecciones, trastornos metabólicos, dolor o efectos farmacológicos. Su identificación es prioritaria por implicar una urgencia médica.

Trastornos neurocognitivos mayores o leves con síntomas psicóticos.

Incluyen la demencia tipo Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular y la demencia frontotemporal. Los síntomas psicóticos varían según la etiología y el estadio evolutivo, y su presencia tiene valor diagnóstico y pronóstico.

Trastornos afectivos con síntomas psicóticos.

Particularmente la depresión mayor con síntomas psicóticos y el trastorno bipolar en fases maníacas o mixtas. En la vejez, estos cuadros son frecuentes y a menudo subdiagnosticados.

Trastornos psicóticos primarios de inicio tardío o muy tardío.

Caracterizados por delirios y/o alucinaciones persistentes, con relativa preservación cognitiva inicial, que requieren seguimiento longitudinal para descartar una evolución neurodegenerativa.

Trastornos psicóticos secundarios a sustancias, medicamentos o condiciones médicas.

Asociados al uso de corticoides, anticolinérgicos, fármacos dopaminérgicos, intoxicaciones o abstinencias, así como a enfermedades neurológicas, endocrinas, infecciosas o autoinmunes.

1.4. Implicancias clínicas del abandono del término

El reemplazo de *psicosis senil* por un enfoque diagnóstico diferencial tiene implicancias clínicas relevantes. Permite evitar diagnósticos erróneos de demencia irreversible, favorece intervenciones terapéuticas específicas y ajustadas a la etiología, y mejora la estimación pronóstica. Asimismo, contribuye a reducir el sesgo edadista en la atención en salud mental, promoviendo una evaluación integral que considere tanto factores neurobiológicos como afectivos, médicos y psicosociales.

Tabla 1. Evolución conceptual del abordaje de la psicosis en la vejez

Antes: Psicosis senil	Ahora: Enfoque diagnóstico actual
Término descriptivo ligado a la edad	Enfoque etiológico y sindrómico
Edad como explicación causal	Edad como contexto de vulnerabilidad
Mezcla cuadros heterogéneos	Diagnósticos diferenciados
Supone deterioro global	Puede existir psicosis sin deterioro cognitivo
Escasa orientación terapéutica	Tratamientos específicos según etiología
Visión frecuentemente irreversible	Pronóstico variable y, en muchos casos, tratable
Diagnóstico único	Delirium; trastornos neurocognitivos mayores o leves; trastornos afectivos con psicosis; psicosis primaria de inicio tardío; psicosis secundaria

Desde una perspectiva ética y clínica, este desplazamiento conceptual refuerza la necesidad de no atribuir los síntomas psicóticos a la edad per se, sino de comprenderlos como expresiones de procesos patológicos diferenciables y potencialmente tratables.

En este marco, el abandono del término *psicosis senil* y su reemplazo por un enfoque basado en el diagnóstico diferencial obliga a precisar con mayor rigor conceptual qué se entiende actualmente por psicosis de *inicio tardío*. La clarificación definitoria y clasificatoria resulta indispensable no solo para diferenciar estos cuadros de las psicosis secundarias a procesos neurodegenerativos, afectivos o médicos, sino también para delimitar su lugar dentro del continuo neuropsiquiátrico del envejecimiento. A partir de esta necesidad, se revisan a continuación las definiciones operativas y las principales propuestas de clasificación contemporáneas, así como sus implicancias clínicas y nosológicas.

2. Definición y clasificación

La psicosis de inicio tardío se define como la aparición por primera vez de síntomas psicóticos —delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento o comportamiento— en individuos mayores de 60 años, sin antecedentes previos de trastorno psicótico. Esta categoría clínica ha sido motivo de debate en la literatura psiquiátrica, dado que su presentación puede solaparse con síntomas psicóticos secundarios a enfermedades neurodegenerativas, afectivas o médicas.

De acuerdo con los criterios actuales, las psicosis de inicio tardío pueden clasificarse en dos subtipos principales:

- **Esquizofrenia de inicio tardío (Late-Onset Schizophrenia, LOS):** inicio de los síntomas entre los 40 y los 60 años. Estos pacientes presentan delirios y alucinaciones similares a los observados en la esquizofrenia de inicio temprano, aunque con menor gravedad y progresión. La afectación social y cognitiva tiende a ser más leve y la respuesta terapéutica, más favorable.
- **Psicosis tipo esquizofrenia de inicio muy tardío (Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis, VLOSLP):** debut después de los 60 años. Este subtipo es más común en mujeres, se caracteriza

por delirios persecutorios, celotipia o ideas de perjuicio, y una escasa presencia de síntomas negativos o desorganización formal del pensamiento (3). Esta distinción tiene relevancia clínica, pues las psicosis de inicio muy tardío suelen asociarse con una mayor probabilidad de coexistencia con enfermedades neurocognitivas, particularmente la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular o la demencia con cuerpos de Lewy (4)

En términos nosológicos, la clasificación actual del DSM-5 y la CIE-11 no contemplan una categoría específica para la psicosis de inicio tardío, por lo que los pacientes son diagnosticados dentro de los trastornos del espectro esquizofrénico o de psicosis secundaria a otra enfermedad médica. Sin embargo, existe un consenso emergente en la literatura en torno a la necesidad de reconocer la psicosis de inicio tardío como un **síndrome geriátrico diferenciado**, dada su fisiopatología, curso clínico y respuesta terapéutica particular (5).

Por tanto, comprender su clasificación es esencial no solo para un diagnóstico más preciso, sino también para orientar estrategias terapéuticas adaptadas al perfil biológico y psicosocial del adulto mayor.

En este contexto, la delimitación conceptual y clasificatoria de la psicosis de inicio tardío no solo resulta clave para el diagnóstico clínico, sino que también permite interpretar con mayor precisión su distribución poblacional, sus patrones de incidencia y los factores de riesgo asociados, aspectos que se abordan en la sección siguiente.

3. Epidemiología y factores de riesgo

La caracterización epidemiológica de la psicosis de inicio tardío depende en gran medida de las definiciones operativas y criterios clasificatorios empleados, lo que condiciona la variabilidad de las estimaciones reportadas en la literatura. La distinción entre psicosis primaria de inicio tardío, psicosis secundaria a trastornos neurocognitivos y otros cuadros psicóticos en la vejez resulta fundamental para interpretar adecuadamente los datos de incidencia y prevalencia. En este sentido, los estudios poblacionales disponibles indican que la psicosis de inicio tardío constituye una entidad poco frecuente pero clínicamente relevante, con una incidencia estimada de 37 casos por cada

100.000 personas mayores de 60 años, y una prevalencia global que oscila entre 0,1% y 0,5%, cifras probablemente subestimadas debido a la superposición con demencia, delirium y trastornos afectivos en esta población (6).

El riesgo de desarrollar psicosis en la vejez se asocia con una interacción compleja de factores biológicos, psicológicos y sociales:

1. Factores biológicos:

o Deterioro cognitivo leve y neurodegeneración: la presencia de cambios neuropatológicos tempranos, como la acumulación de beta-amiloide o tau, puede predisponer al desarrollo de síntomas psicóticos (7)

o Disfunción sensorial: déficits visuales y auditivos se han relacionado con mayor riesgo de delirios persecutorios y alucinaciones (8).

o Factores genéticos: aunque la carga hereditaria es menor que en la esquizofrenia de inicio temprano, ciertos polimorfismos asociados al alelo APOE4 podrían incrementar la vulnerabilidad neuropsiquiátrica.

2. Factores psicológicos:

o Eventos vitales estresantes: pérdidas afectivas, enfermedades graves o duelos no elaborados pueden actuar como desencadenantes de episodios psicóticos (9)

o Rasgos de personalidad previos: individuos con rasgos esquizotípicos o paranoides muestran mayor susceptibilidad a desarrollar psicosis en la vejez.

3. Factores sociales:

o Aislamiento social: la falta de redes de apoyo y la soledad constituyen factores determinantes tanto en la aparición como en la persistencia de los síntomas psicóticos.

o Condiciones socioeconómicas: niveles bajos de ingresos y dificultades de acceso a servicios de salud mental aumentan el riesgo y dificultan la adherencia terapéutica (10)

La evidencia epidemiológica también sugiere una mayor prevalencia de psicosis de inicio tardío en mujeres y en poblaciones con antecedentes de trauma o adversidad temprana. Además, el desarrollo de psicosis en la vejez puede ser un **marcador prodrómico de demencia**, ya que diversos estudios han demostrado una relación significativa entre los síntomas psicóticos tardíos y el posterior deterioro cognitivo (11).

4. Síntomas centrales

Las características clínicas de la psicosis de inicio tardío deben interpretarse en el contexto epidemiológico y de riesgo previamente descrito, ya que la baja prevalencia, la heterogeneidad etiológica y la frecuente coexistencia de comorbilidades médicas y neurocognitivas condicionan su expresión sintomática. A diferencia de las psicosis de inicio temprano, los cuadros de inicio tardío se presentan predominantemente con síntomas psicóticos positivos, mientras que los síntomas negativos y los trastornos formales del pensamiento suelen ser menos prominentes.

Esta configuración clínica, junto con un inicio insidioso y una progresión generalmente lenta, contribuye tanto al subdiagnóstico como a la confusión con otros trastornos psiquiátricos o neurodegenerativos propios de la vejez.

Los cuadros clínicos más frecuentes incluyen:

1. Delirios:

o Los delirios persecutorios son los más comunes, seguidos por los delirios de perjuicio, celotipia y somáticos.

o Estos delirios suelen ser sistematizados, persistentes y resistentes a la argumentación lógica.

o En los casos de *Very Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis (VLOSLP)*, predominan los delirios de vigilancia o espionaje, muchas veces relacionados con contextos de aislamiento social o inseguridad personal (3).

2. Alucinaciones:

o Las **alucinaciones auditivas** (voces que insultan o comentan acciones) son las más reportadas, aunque las **alucinaciones visuales** también pueden presentarse, especialmente en casos asociados con demencia o déficit sensorial (4).

o Las **alucinaciones olfatorias** o táctiles son poco frecuentes, pero su presencia puede sugerir una etiología orgánica subyacente.

3. Trastornos del pensamiento:

o Aunque la desorganización del pensamiento es leve en comparación con la esquizofrenia de inicio temprano, pueden observarse asociaciones laxas y pensamiento concreto en algunos pacientes.

4. Síntomas afectivos y conductuales:

o La ansiedad, la irritabilidad y el insomnio son frecuentes, especialmente en las fases prodrómicas.

o En algunos casos, los síntomas psicóticos se acompañan de depresión o apatía, lo cual puede dificultar el diagnóstico diferencial con trastornos afectivos.

5. Alteraciones cognitivas:

o Los pacientes suelen presentar una leve afectación cognitiva, en dominios como atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (12).

o En algunos casos, estas alteraciones pueden ser el primer indicio de una demencia incipiente.

En conjunto, el cuadro clínico se caracteriza por un inicio insidioso, progresión lenta y relativa preservación del funcionamiento premórbido. La conciencia de enfermedad suele estar disminuida, aunque no completamente abolida. La variabilidad sintomática y la coexistencia de síntomas cognitivos subclínicos refuerzan la necesidad de una evaluación neuropsiquiátrica exhaustiva para establecer el diagnóstico y planificar el tratamiento.

5. Diagnóstico diferencial

La configuración clínica de la psicosis de inicio tardío, con predominio de síntomas positivos, menor expresión de síntomas negativos y una evolución generalmente insidiosa, genera importantes desafíos en la delimitación diagnóstica en la vejez. La superposición con trastornos neurocognitivos, afectivos y con psicosis secundarias a condiciones médicas o farmacológicas obliga a un abordaje diferencial riguroso, dado que las implicancias terapéuticas y pronósticas varían sustancialmente según la etiología subyacente.

Recuadro 1. Algoritmo clínico orientativo para el diagnóstico diferencial de la psicosis de inicio tardío

En la evaluación inicial de un paciente mayor que presenta síntomas psicóticos de novo, una aproximación clínica secuencial basada en preguntas clave puede orientar el diagnóstico diferencial de manera eficaz:

1. ¿El inicio es agudo y fluctuante, con alteración de la atención o del nivel de conciencia?

→ Considerar delirium como primera posibilidad diagnóstica.

2. ¿Existe deterioro cognitivo progresivo o fluctuaciones cognitivas asociadas a signos neurológicos?

→ Considerar un trastorno neurocognitivo mayor (enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal).

3. ¿Se identifica un síndrome afectivo claro (depresión mayor severa o episodio maniaco)?

→ Considerar un trastorno afectivo con síntomas psicóticos.

4. ¿Hay exposición reciente a nuevos fármacos, cambios de dosis, abstinencia o intoxicación por sustancias, o descompensación médica aguda?

→ Considerar una psicosis secundaria a sustancias, medicamentos o condición médica.

5. ¿Los síntomas psicóticos son persistentes, con relativa preservación cognitiva en fases iniciales?

→ Considerar una psicosis primaria de inicio tardío, con necesidad de seguimiento longitudinal.

6. ¿Qué cambios relevantes ocurrieron en las últimas 4–6 semanas (medicación, infección, alteraciones del sueño, dolor, duelo, aislamiento social)?

→ Identificar factores precipitantes y pistas etiológicas clave.

Este enfoque no sustituye la evaluación diagnóstica exhaustiva, pero facilita una orientación clínica inicial y sistemática en el abordaje de la psicosis en la vejez.

5.1. Psicosis de inicio tardío vs. trastornos neurocognitivos mayores

La superposición entre ambas entidades es frecuente, ya que comparten síntomas psicóticos positivos como alucinaciones y

delirios. Sin embargo, existen diferencias clave:

- **Inicio y curso:** la psicosis de inicio tardío suele manifestarse de manera relativamente abrupta y sin un deterioro cognitivo significativo al inicio, mientras que en las demencias los síntomas psicóticos emergen en el contexto de un deterioro cognitivo progresivo.

- **Contenido de los delirios:** en la psicosis de inicio tardío, los delirios tienden a ser persecutorios o de perjuicio, mientras que en la enfermedad de Alzheimer predominan los delirios de robo o infidelidad. En la demencia con cuerpos de Lewy, las alucinaciones visuales bien estructuradas son características (4).

- **Fluctuaciones cognitivas:** en la demencia con cuerpos de Lewy, las fluctuaciones en la atención y la lucidez son marcadas, mientras que en la psicosis primaria la cognición permanece más estable.

- **Presencia de signos neurológicos:** la coexistencia de síntomas extrapiramidales o alteraciones del sueño REM apunta a una etiología neurodegenerativa.

En estudios recientes, se ha observado que una proporción significativa de pacientes inicialmente diagnosticados con psicosis de inicio tardío desarrollan posteriormente un **trastorno neurocognitivo mayor**, especialmente dentro de los 5 años posteriores al inicio de los síntomas (11). Esto sugiere que, en muchos casos, la psicosis podría representar una **manifestación prodrómica** de la neurodegeneración.

5.2. Psicosis de inicio tardío vs. delirium y causas médicas

El **delirium** es otra causa común de síntomas psicóticos en adultos mayores y debe descartarse de manera prioritaria. Se caracteriza por un inicio agudo, fluctuante y asociado a alteraciones del nivel de conciencia, a menudo secundario a infecciones, fármacos o desequilibrios metabólicos. En la psicosis de inicio tardío, en cambio, el nivel de conciencia y la atención suelen mantenerse conservados.

Asimismo, las **psicosis inducidas por fármacos o sustancias** (por ejemplo, corticosteroides, antiparkinsonianos o estimulantes del sistema nervioso central) deben considerarse en el diagnóstico diferencial. En estos casos, los síntomas desaparecen tras la suspensión del agente causal.

5.3. Psicosis de inicio tardío vs. trastornos afectivos con síntomas psicóticos

Otra consideración esencial es la diferenciación entre la psicosis de inicio tardío y los **trastornos afectivos con síntomas psicóticos**, particularmente la depresión mayor psicótica. En este contexto, los delirios suelen ser congruentes con el estado de ánimo (culpa, ruina, desesperanza), mientras que en la psicosis primaria no guardan relación con el afecto del paciente.

5.4. Psicosis de inicio tardío como pródromo de trastornos neurocognitivos

La evidencia reciente sugiere que los síntomas psicóticos tardíos pueden actuar como un marcador temprano de deterioro

cognitivo. Este fenómeno ha sido conceptualizado bajo el marco del “**Mild Behavioral Impairment**” (MBI), una condición intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. El MBI incluye cambios conductuales, afectivos y psicóticos que preceden el deterioro cognitivo manifiesto.

El estudio longitudinal del Grupo Internacional de Psicosis en Enfermedades Neurodegenerativas de la *International Psychogeriatric Association* evidenció que los individuos con síntomas psicóticos subclínicos presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar demencia en los años siguientes. Los síntomas más predictivos fueron las **alucinaciones visuales**, los **delirios persecutorios** y los **cambios conductuales sutiles**, asociados con la presencia del alelo APOE4 y biomarcadores de beta-amiloide (7)

Por tanto, la psicosis de inicio tardío debe evaluarse no solo como una entidad psiquiátrica aislada, sino también como un posible **síntoma centinela** de neurodegeneración incipiente. Una evaluación integral que incluya neuroimagen, biomarcadores y pruebas neuropsicológicas es esencial para distinguir entre psicosis primaria y secundaria, así como para establecer estrategias de intervención temprana.

La complejidad del diagnóstico diferencial en la psicosis de inicio tardío, particularmente en relación con los trastornos neurocognitivos mayores y los cuadros prodrómicos de neurodegeneración, pone de manifiesto las limitaciones de una evaluación basada exclusivamente en la clínica. En este escenario, la integración de hallazgos neurobiológicos —estructurales, funcionales, neuroquímicos y moleculares— adquiere un papel central para comprender los mecanismos subyacentes, refinar el diagnóstico y estimar el riesgo evolutivo. A continuación, se revisan los principales avances neurobiológicos recientes que contribuyen a esclarecer la fisiopatología de la psicosis de inicio tardío.

6. Hallazgos neurobiológicos recientes

La comprensión de los mecanismos neurobiológicos de la psicosis de inicio tardío ha avanzado considerablemente en los últimos años, revelando una compleja interacción entre factores estructurales, neuroquímicos y genéticos. La evidencia actual sugiere que la disfunción cerebral subyacente en estos pacientes difiere parcialmente de la observada en la esquizofrenia de inicio temprano, compartiendo, sin embargo, ciertos mecanismos degenerativos con los trastornos neurocognitivos mayores.

6.1. Alteraciones estructurales y funcionales cerebrales

Los estudios de neuroimagen han identificado alteraciones en la conectividad y el volumen de regiones frontotemporales, el hipocampo y la corteza parietal. En particular:

- Se ha observado **reducción del volumen del hipocampo** y de la **sustancia gris prefrontal**, lo que se asocia con déficits en la memoria de trabajo y procesamiento ejecutivo (12)
- Los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) muestran **hipoconectividad frontotemporal** y disfunción en la

red por defecto (default mode network), lo que podría explicar los delirios y la percepción alterada de agencia (13)

- En la tomografía por emisión de positrones (PET), algunos pacientes presentan **hipometabolismo occipital y temporal**, un patrón más cercano al observado en la demencia con cuerpos de Lewy que en la esquizofrenia clásica.

6.2. Cambios neuroquímicos y neurotransmisores implicados

La disfunción dopaminérgica, considerada central en la esquizofrenia, también se observa en la psicosis de inicio tardío, aunque de manera más localizada y modulada por procesos neurodegenerativos. Destacan los siguientes hallazgos:

- Disminución de la actividad dopaminérgica en el **cuerpo estriado ventral**, junto con una hipersensibilidad postsináptica de receptores D2.
- Alteraciones colinérgicas, especialmente en la corteza temporal y el hipocampo, similares a las descritas en la enfermedad de Alzheimer.
- Cambios en la transmisión glutamatérgica y GABAérgica, lo que podría contribuir a los síntomas cognitivos y afectivos (14).

6.3. Genética y vulnerabilidad neurobiológica

La carga genética en la psicosis de inicio tardío es menor que en la esquizofrenia de inicio temprano. Sin embargo, estudios recientes identifican variantes genéticas relacionadas con el **metabolismo de la dopamina**, el **estrés oxidativo** y los **procesos inflamatorios**. El **alelo APOE4**, reconocido factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, también se ha vinculado con una mayor vulnerabilidad a la psicosis en edades avanzadas (7)

6.4. Biomarcadores emergentes de neurodegeneración

El interés actual se centra en el uso de biomarcadores para distinguir entre psicosis primaria y psicosis asociada a procesos neurodegenerativos. Entre los más relevantes se incluyen:

- **Proteína tau y beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR)**: niveles elevados de tau total y fosforilada, junto con la reducción de beta-amiloide 1-42, se asocian con mayor riesgo de evolución hacia demencia (4).
- **Neurofilamento ligero (NfL)**: marcador de daño axonal que permite identificar neurodegeneración activa en fases prodrómicas.
- **Neuroimagen molecular (PET amiloide y tau)**: evidencia depósitos subclínicos de proteínas patológicas en pacientes con psicosis sin deterioro cognitivo manifiesto, lo que refuerza la hipótesis prodrómica.
- **Conectividad funcional y EEG cuantitativo**: la presencia de ritmos lentos frontotemporales y alteraciones en la coherencia alfa podría constituir un patrón electrofisiológico temprano de vulnerabilidad a la psicosis neurodegenerativa.

6.5. Integración de hallazgos: modelo neurodegenerativo-prodrómico

Los avances recientes en neurobiología han permitido comprender que la psicosis de inicio tardío no constituye un fenómeno exclusivamente clínico, sino la expresión de alteraciones estructurales, funcionales y moleculares del cerebro envejecido, muchas de las cuales se superponen con los procesos neurodegenerativos subyacentes a los trastornos neurocognitivos mayores.

Los datos actuales respaldan un modelo integrador en el que la psicosis de inicio tardío puede representar una manifestación temprana de **procesos neurodegenerativos subyacentes**. En este modelo, la acumulación de amiloide y tau, combinada con disfunción dopaminérgica y pérdida de plasticidad sináptica, altera los circuitos de integración perceptiva y ejecutiva, generando síntomas psicóticos. Este patrón comparte similitudes con la fisiopatología de la demencia con cuerpos de Lewy y con los fenotipos de Alzheimer psicótico.

En conjunto, el diagnóstico diferencial de la psicosis de inicio tardío no debe concebirse como un ejercicio meramente clasificatorio, sino como un proceso dinámico que requiere reevaluación longitudinal. La evidencia acumulada indica que, en una proporción significativa de casos, los síntomas psicóticos pueden preceder o acompañar de forma temprana la evolución hacia un trastorno neurocognitivo mayor, particularmente la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy. En este sentido, la integración sistemática de la evaluación clínica con herramientas neuropsicológicas, neuroimagen y biomarcadores emergentes resulta fundamental para distinguir entre psicosis primaria y psicosis secundaria, así como para identificar trayectorias evolutivas de riesgo. Este abordaje permite no solo optimizar el diagnóstico y el tratamiento, sino también establecer estrategias de seguimiento orientadas a la detección precoz de procesos neurodegenerativos subyacentes.

7. Tratamiento: farmacológico y no farmacológico

El abordaje terapéutico de la psicosis de inicio tardío debe sustentarse en la comprensión de sus bases neurobiológicas y en una evaluación clínica integral, orientándose a intervenir no solo sobre los síntomas psicóticos, sino también sobre los mecanismos subyacentes y los factores de vulnerabilidad propios del envejecimiento cerebral.

7.1. Principios generales del tratamiento

- Priorizar siempre el tratamiento de causas secundarias antes de instaurar farmacoterapia antipsicótica (p. ej., infecciones, deshidratación, desequilibrios metabólicos, uso de fármacos dopaminérgicos o corticoides).
- Mantener un enfoque multidisciplinario que involucre psiquiatría, neurología, geriatría, trabajo social y psicología clínica.
- Evaluar de manera continua la capacidad cognitiva y funcional, ya que los tratamientos farmacológicos pueden influir en la cognición, la motricidad y el riesgo cardiovascular.

7.2. Intervenciones no farmacológicas

El tratamiento no farmacológico es el pilar inicial en la mayoría de los casos, y debe implementarse de manera sistemática.

1. Psicoeducación y apoyo familiar:

o Informar a cuidadores y familiares sobre la naturaleza del trastorno y la importancia de la adherencia terapéutica.

o Promover la comprensión del entorno y la reducción de estímulos estresantes.

2. Terapia cognitivo-conductual (TCC) adaptada:

o Focalizada en el manejo de creencias delirantes, la reestructuración cognitiva y el afrontamiento de alucinaciones.

o Ha mostrado eficacia en la reducción de síntomas residuales y en la mejora de la funcionalidad **(15)**.

3. Rehabilitación cognitiva:

o Ejercicios orientados a la atención, memoria y funciones ejecutivas.

o Estudios recientes demuestran que la intervención cognitiva puede mejorar el rendimiento ejecutivo y reducir la vulnerabilidad psicótica en fases prodrómicas **(7)**.

4. Intervenciones sociales y ocupacionales:

o Reducir el aislamiento social, fomentar la participación comunitaria y promover actividades estructuradas.

o El restablecimiento de rutinas diarias y la hospitalización breve pueden tener un efecto terapéutico positivo al disminuir el estrés ambiental **(9)**.

5. Intervenciones sobre el sueño y los hábitos:

o La higiene del sueño y la regulación de ritmos circadianos pueden mejorar significativamente el bienestar psicológico y reducir la vulnerabilidad a episodios psicóticos.

7.3. Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia se reserva para casos en los que los síntomas psicóticos comprometen la seguridad o funcionalidad del paciente. Las estrategias deben considerar la edad, comorbilidades médicas y riesgo de interacciones farmacológicas.

a) Antipsicóticos atípicos

Son la primera línea de tratamiento. Se recomiendan dosis bajas, incrementos graduales y monitorización estrecha de efectos adversos.

• **Risperidona (0.25–1 mg/día):** puede considerarse preferentemente en delirios persecutorios y psicosis con predominio de síntomas positivos; su uso requiere vigilancia por riesgo de síntomas extrapiramidales dosis-dependientes, hiperprolactinemia y efectos cardiovasculares en población geriátrica.

• **Quetiapina (12.5–50 mg/día):** puede considerarse opción preferente ante parkinsonismo o sospecha de demencia

con cuerpos de Lewy por su bajo riesgo extrapiramidal; su uso puede limitarse por sedación, hipotensión ortostática y riesgo de caídas, especialmente al inicio o con titulación rápida.

- **Olanzapina (2.5–5 mg/día):** puede considerarse útil cuando coexisten síntomas afectivos-psicóticos o agitación asociada; su empleo requiere control metabólico estrecho por el riesgo de aumento de peso, dislipemia e hiperglucemia, además de sedación en algunos pacientes.

En pacientes sin parkinsonismo, cuando la carga sedativa o el riesgo metabólico condicionan la elección terapéutica, pueden considerarse alternativas con un perfil farmacodinámico de modulación dopaminérgica más equilibrado.

- **Brexiprazol (0.25–2 mg/día):** puede considerarse alternativa en cuadros seleccionados por su agonismo parcial D2 y 5-HT_{1A}, con antagonismo 5-HT_{2A}; se asocia a menor riesgo extrapiramidal y de acatisia y a un perfil relativamente neutro sobre cognición, aunque la evidencia específica en psicosis vinculada a neurodegeneración es limitada, por lo que su indicación debe individualizarse (16,17).

b) Antipsicóticos de nueva generación

- **Pimavanserina:** antipsicótico de mecanismo no dopaminérgico, agonista inverso selectivo de receptores 5-HT_{2A}, aprobado para el tratamiento de la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson. Puede considerarse preferentemente en psicosis vinculada a trastornos neurodegenerativos, particularmente cuando se busca minimizar el impacto sobre la motricidad y la cognición. La evidencia disponible muestra eficacia en la reducción de alucinaciones y delirios sin empeoramiento cognitivo ni motor; no obstante, requiere vigilancia cardiovascular (prolongación del QTc) y evaluación cuidadosa de interacciones farmacológicas (14).

- **Agonistas muscarínicos M1/M4 (p. ej., xanomelina):** fármacos en investigación que actúan sobre la neurotransmisión colinérgica cortical y subcortical, con un enfoque fisiopatológico orientado a la preservación cognitiva. Los ensayos clínicos recientes sugieren eficacia en la reducción de síntomas psicóticos con menor riesgo de efectos extrapiramidales y potencial beneficio cognitivo. Su uso permanece restringido al ámbito de investigación clínica, y aún se requieren estudios longitudinales que establezcan su seguridad, tolerabilidad y aplicabilidad en población geriátrica.

c) Antipsicóticos típicos

Los antipsicóticos típicos no se recomiendan como tratamiento de primera línea en la psicosis de inicio tardío y deben evitarse siempre que sea posible en población geriátrica, debido a su perfil desfavorable de seguridad.

- **Antipsicóticos típicos de alta potencia (p. ej., haloperidol):** pueden considerarse únicamente en situaciones excepcionales de agitación psicótica grave, riesgo inmediato para el paciente o terceros, o delirium hiperactivo, y preferentemente en contextos de internación. Su uso requiere extrema cautela por el alto riesgo de síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, prolongación del QTc, síndrome neuroléptico maligno y

aumento de mortalidad en pacientes con demencia (18).

- **Antipsicóticos típicos de baja potencia (p. ej., clorpromazina):** no se recomiendan en adultos mayores debido a su marcado perfil anticolinérgico, sedativo e hipotensor, que incrementa el riesgo de deterioro cognitivo, caídas y complicaciones cardiovasculares.

En conjunto, el uso de antipsicóticos típicos en la psicosis de inicio tardío debe restringirse a escenarios clínicos muy específicos, por períodos breves y bajo monitorización estricta, priorizando siempre alternativas atípicas con mejor perfil de tolerabilidad.

d) Tratamientos coadyuvantes y estrategias de combinación

- **Antidepresivos (ISRS o duales):** pueden considerarse en presencia de sintomatología afectiva comórbida clínicamente significativa. Su uso requiere vigilancia de interacciones farmacológicas y del riesgo de hiponatremia en adultos mayores.

- **Estabilizadores del ánimo (lamotrigina, ácido valproico):** pueden considerarse en cuadros con labilidad afectiva, irritabilidad marcada o síntomas mixtos. La lamotrigina presenta un perfil cognitivo relativamente favorable, mientras que el ácido valproico requiere especial precaución por su potencial impacto cognitivo, metabólico y hematológico.

- **Inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina):** pueden considerarse en pacientes con trastornos neurocognitivos que cursan con síntomas psicóticos asociados a déficit colinérgico; su uso requiere vigilancia cardiovascular y gastrointestinal (4).

7.4. Seguimiento y manejo de efectos adversos

El seguimiento terapéutico debe orientarse a maximizar la eficacia clínica y minimizar los riesgos asociados a la farmacoterapia en el adulto mayor.

La monitorización sistemática debe incluir:

- síntomas extrapiramidales y riesgo de caídas,
- efectos metabólicos,
- riesgo cardiovascular,
- impacto cognitivo y sedación.

Se recomienda realizar controles clínicos, metabólicos, cardiovasculares y cognitivos cada 3–6 meses, revisando periódicamente la necesidad de mantenimiento farmacológico y priorizando la mínima dosis eficaz.

7.5. Enfoques emergentes y líneas de investigación

La investigación reciente ha comenzado a explorar nuevos enfoques terapéuticos:

- Modulación del eje inflamatorio: uso de antiinflamatorios o inmunomoduladores para reducir la neuroinflamación asociada a síntomas psicóticos.
- Estimulación cerebral no invasiva: técnicas como la estimulación

transcraneal por corriente directa (tDCS) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) muestran resultados prometedores en la reducción de alucinaciones y mejora cognitiva.

- Medicina personalizada basada en biomarcadores: el uso combinado de neuroimagen, genómica y análisis proteómico podría permitir predecir la respuesta terapéutica y personalizar los tratamientos farmacológicos.

En conclusión, el tratamiento de la psicosis de inicio tardío debe basarse en una estrategia multimodal, flexible y preventiva, que combine intervenciones psicosociales con farmacoterapia segura y adaptada a la vulnerabilidad del paciente geriátrico. La identificación temprana de signos prodrómicos y biomarcadores permitirá desarrollar estrategias más eficaces para detener la progresión hacia cuadros neurodegenerativos mayores.

8. Conclusiones

La psicosis de inicio tardío emerge como un síndrome neuropsiquiátrico complejo y multifactorial, cuya comprensión exige integrar la evaluación clínica longitudinal con los avances en neurobiología, diagnóstico diferencial y abordaje terapéutico en el contexto del envejecimiento cerebral.

Los avances recientes en neuroimagen, genética y biomarcadores han permitido identificar correlatos biológicos específicos que respaldan la hipótesis de que, en un subgrupo significativo de casos, esta condición puede representar un estado prodrómico de trastornos neurocognitivos mayores, en particular la enfermedad de Alzheimer y la demencia con

cuerpos de Lewy. Reconocer tempranamente esta posibilidad resulta fundamental para implementar estrategias preventivas y terapéuticas orientadas a minimizar la progresión hacia la neurodegeneración manifiesta.

Desde el punto de vista terapéutico, el abordaje debe ser necesariamente multimodal, combinando intervenciones psicosociales, rehabilitación cognitiva y farmacoterapia cuidadosamente ajustada a la vulnerabilidad biológica del adulto mayor. Los antipsicóticos atípicos en dosis bajas constituyen la primera línea farmacológica, mientras que terapias emergentes, como la pimavanserina y los agonistas muscarínicos M1/M4, representan alternativas prometedoras en contextos clínicos seleccionados. En paralelo, la integración progresiva de herramientas diagnósticas basadas en biomarcadores y enfoques de medicina personalizada permite afinar el pronóstico y mejorar la seguridad terapéutica.

En síntesis, la psicosis de inicio tardío requiere un enfoque interdisciplinario que articule psiquiatría, neurología, neuropsicología y geriatría. Su adecuada caracterización no solo optimiza el manejo clínico, sino que ofrece también una ventana privilegiada para comprender los mecanismos neurodegenerativos precoces y sus manifestaciones psicopatológicas. En este sentido, la detección temprana de síntomas psicóticos en la vejez, junto con la integración de biomarcadores, evaluación neuropsicológica y estrategias terapéuticas personalizadas, constituye una oportunidad clínica y científica clave para intervenir de forma precoz sobre trayectorias evolutivas de riesgo y mejorar el pronóstico funcional y cognitivo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
2. World Health Organization. International classification of diseases 11th revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Victoria B, Bessing T. Very late-onset schizophrenia-like psychosis: a case report and review. *Geriatr Psychiatry Rev.* 2025;12(1):44–52.
4. Satake Y, Kanemoto K. Usefulness of biomarkers for Alzheimer's disease in differentiating late-onset psychosis. *Neurol Aging.* 2021;93(5):401–410.
5. Pão-Trigo M, Couto J. Particularities of late-life psychosis from a clinical standpoint. *Eur Geriatr Psychiatry.* 2023;11(2):88–99.
6. Stafford J, Howard R. The incidence of nonaffective nonorganic psychotic disorders in older people: a population-based study. *Br J Psychiatry.* 2018;213(6):722–729.
7. Creese B, Cummings J, et al. Prepsychosis in later life as a risk factor for progressive cognitive decline. *Aging Ment Health.* 2025;29(1):112–124.
8. Brunelle J, Cole M. Risk factors for the late-onset psychoses: a systematic review. *J Geriatr Psychiatry.* 2012;47(4):321–330.
9. Katakami Y, Satake Y. Impacts of hospital admission in very late-onset psychosis. *Geriatr Ment Health J.* 2024;58(2):178–190.
10. Galletly C, Suetani S. Ageing with psychosis – fifty and beyond. *Australas Psychiatry.* 2021;29(3):245–252.
11. Stafford J, Dykxhoorn J. Association between risk of dementia and very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(12):1024–1033.
12. Creese B, Gibbs A, et al. Late-life onset psychosis-like symptoms assessed in the community. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023;38(7):905–917.
13. Lesser I, Miller B. Brain imaging in late-life schizophrenia and related psychoses. *Am J Psychiatry.* 1993;150(10):1436–1443.
14. Namasivayam A, Fischer C. Recommendations for management and future investigation of psychosis in neurodegenerative disorders. *J Neuropsychiatry.* 2025;64(1):55–69.
15. Siddiqui M, Qureshi F. Late-onset psychosis: a case report and therapeutic approach. *J Clin Psychiatry.* 2024;85(3):210–218.
16. Citrome L. Brexpiprazole: a new dopamine D2 receptor partial agonist. *Drugs Today.* 2015;51(6):397–414.
17. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(3):589–604.
18. Karim S, Byrne E. Treatment of psychosis in elderly people. *Br J Psychiatry.* 2005;186(5):436–440.

José Alberto Angemi, MD, MSc

Director Clínica Psiquiátrica San José, Concordia, Entre Ríos, Argentina.
Médico del Hospital Provincial Santa Rosa y del Centro Especializado en
Adicciones y Trastornos de la Alimentación “Arte de Volver”, Chajarí.
Médico especialista Jerarquizado en Psiquiatría y Psicología Pediátricas
Máster en Psicoimmunoneuroendocrinología (Universidad Favaloro)
Expresidente Capítulo de Psiquiatría Infanto-juvenil de APSA

N-acetilcisteína: mecanismos de acción implicados a nivel del sistema nervioso central, y su correlación con fisiopatología de trastornos neuropsiquiátricos

Resumen

La N-acetilcisteína (NAC) es un derivado acetilado del aminoácido L-cisteína con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del sistema glutamatérgico. En los últimos años, ha emergido como un agente psicofarmacológico complementario con potencial terapéutico en diversos trastornos neuropsiquiátricos. Este trabajo revisa críticamente la evidencia experimental y clínica disponible, analizando los principales mecanismos neurobiológicos implicados —restauración del equilibrio redox, modulación glutamatérgica y regulación de la neuroinflamación— y su correlato con la fisiopatología de enfermedades como la esquizofrenia (EZQ), la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y las adicciones. Se destacan los hallazgos que vinculan la disfunción del glutatión, el sistema sistema cistina-glutamato ($x_{(c-)}$) y la activación microglial con alteraciones sinápticas y cognitivas. Los estudios clínicos recientes muestran efectos beneficiosos de la NAC como tratamiento adyuvante en síntomas negativos, disfunción cognitiva y control de impulsos. En conjunto, la NAC representa una estrategia terapéutica segura, accesible y de base neurobiológica sólida, que justifica su incorporación a la investigación traslacional en psiquiatría.

Palabra clave

N-acetilcisteína; glutatión; estrés oxidativo; glutamato; neuroinflamación; esquizofrenia; trastornos afectivos; psicofarmacología traslacional.

Objetivo del estudio

Este trabajo tiene como objetivo revisar críticamente la evidencia científica sobre la utilización de la N-acetilcisteína (NAC) en los trastornos neuropsiquiátricos, con especial énfasis en sus mecanismos de acción en el sistema nervioso central (SNC) y la validez clínica de los estudios publicados durante los últimos diez años (2023–2013).

De manera específica, se propone:

Analizar los fundamentos biológicos que sustentan el uso de la NAC como modulador del equilibrio redox, del sistema glutamatérgico y de la neuroinflamación, tres ejes clave en la fisiopatología de los trastornos mentales.

Sintetizar y comparar la evidencia clínica proveniente de ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis que evalúan la eficacia y seguridad de la NAC en esquizofrenia, trastornos afectivos, trastorno obsesivo-compulsivo, adicciones y otros cuadros del espectro neuropsiquiátrico.

Vincular los hallazgos clínicos con los mecanismos neurobiológicos subyacentes, para ofrecer una perspectiva traslacional que oriente futuras líneas de investigación y nuevas aplicaciones terapéuticas en psicofarmacología.

1.1. Antecedentes históricos de la n-acetilcisteína en medicina

La NAC es un derivado acetilado del aminoácido L-cisteína, introducido en la práctica médica a mediados del siglo XX como agente mucolítico por su capacidad para romper los puentes disulfuro de las glicoproteínas del moco bronquial. Este efecto facilitó su empleo inicial en enfermedades respiratorias crónicas, como la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde mejoraba la depuración mucociliar y la función respiratoria. (VER FIG 1)

Posteriormente, en la década de 1970, la NAC adquirió un papel crucial como antídoto frente a la intoxicación por paracetamol (acetaminofén), al reponer los niveles hepáticos de glutatión, el principal antioxidante endógeno. Esta indicación consolidó su posición como fármaco esencial en emergencias médicas, demostrando su seguridad incluso en dosis altas por vía oral o intravenosa.

Durante las décadas siguientes, la comprensión del papel del estrés oxidativo, la neuroinflamación y la disfunción del metabolismo del glutatión en diversas enfermedades crónicas —incluidas las neurodegenerativas y psiquiátricas— impulsó la investigación del potencial neuroprotector de la NAC. A partir de los años 2000, múltiples estudios preclínicos demostraron que la NAC no solo actuaba como antioxidante directo, sino que también modulaba la neurotransmisión glutamatergica a través del transportador cistina-glutamato (sistema x_c), implicado en la regulación del tono excitatorio en regiones cerebrales críticas como el núcleo accumbens (NAcc), la corteza prefrontal

(CPF) y el hipocampo. La cistina es un aminoácido azufrado, una forma más estable y dimerizada de la cisteína, donde dos moléculas de éstas se unen por un puente disulfuro.

Estos hallazgos sentaron las bases para su investigación en el campo de la neuropsiquiatría, abriendo nuevas líneas de estudio en EZQ, trastornos del ánimo, TOC y adicciones. Los primeros ensayos clínicos controlados se desarrollaron entre 2008 y 2012, mostrando resultados alentadores como terapia adyuvante en síntomas negativos de EZQ y en la reducción del craving en dependencia de sustancias.

En los últimos diez años, la evidencia se ha expandido de manera considerable. La revisión sistemática de Bradlow et al. (1) sintetizó más de una década de investigación clínica, posicionando a la NAC como uno de los agentes más prometedores en la intersección entre neurobiología, inflamación y psiquiatría. Según esta revisión, el interés creciente en la NAC refleja un cambio conceptual hacia intervenciones farmacológicas que restauran la homeostasis redox y glutamatergica, más que limitarse a la modulación monoaminérgica clásica (1,2).

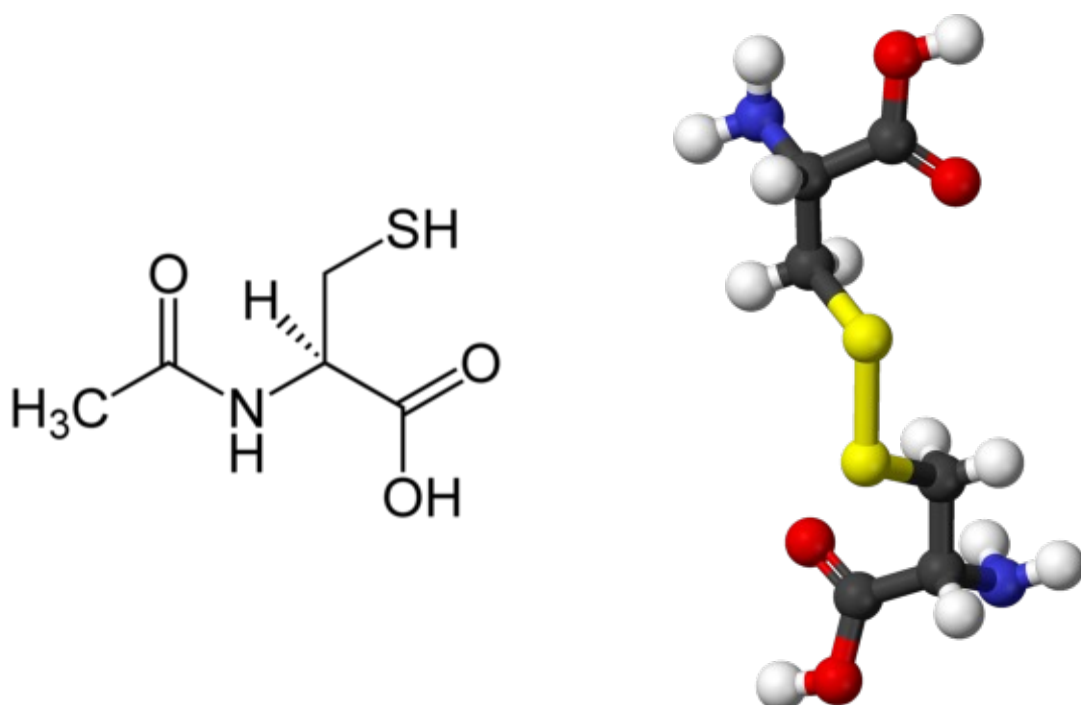
1.2. Justificación de su uso en neuropsiquiatría y sistema nervioso central (snc)

El creciente interés por la NAC en el campo de la neuropsiquiatría se sustenta en la evidencia de que numerosos trastornos mentales comparten mecanismos fisiopatológicos convergentes, vinculados al estrés oxidativo, la neuroinflamación y la disregulación del sistema glutamatergico.

Estas alteraciones confluyen en un eje patobiológico común,

Figura 1

Molécula de cistina (unión de 2 moléculas de cisteína a través de un puente disulfuro, este último en color amarillo)



caracterizado por el desequilibrio redox–neurotransmisor, que conlleva disfunción sináptica, alteraciones en la plasticidad neuronal y daño celular progresivo en el SNC.

1.2.1. Mecanismos neurobiológicos implicados

La NAC actúa como precursor de cisteína y glutatión (GSH), el principal antioxidante intracelular, cuyo déficit ha sido documentado, como ya se dijo, en múltiples trastornos psiquiátricos. Al restaurar los niveles de GSH, la NAC reduce el daño oxidativo y mejora la integridad mitocondrial, promoviendo un ambiente neuroquímico más estable a través del aumento de la activación tónica de los receptores presinápticos mGluR2/3. En definitiva, se trata de un pro fármaco. El aminoácido cisteína presenta limitada biodisponibilidad e insolubilidad, además de no atravesar fácilmente la BHE. (3)

Además, la NAC modula el sistema glutamatérgico a través del transportador cistina-glutamato (sistema x_c), que regula la liberación extracelular de glutamato en el NAcc y la CPF —regiones involucradas en la motivación, la recompensa y el control cognitivo—. Esta regulación indirecta contribuye a normalizar la hiperexcitabilidad glutamatérgica, una característica patológica común en la EZQ, el TOC y los trastornos por consumo de sustancias (2,4,5).

A nivel inflamatorio, la NAC inhibe la activación microglial y la liberación de citoquinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6 e IL-1 β), reduciendo el “ruido neuroinmune” asociado con la alteración de la conectividad funcional cortical y subcortical. Este efecto antiinflamatorio, junto con su acción antioxidante, restaura la homeostasis redox y mejora la señalización neuronal, favoreciendo la plasticidad y la neurogénesis. (1)

1.2.2. Convergencia fisiopatológica en los trastornos psiquiátricos

Diversos estudios y revisiones recientes han destacado que las vías oxidativas, inflamatorias y glutamatérgicas convergen en múltiples patologías mentales. En EZQ por ejemplo, se han documentado niveles reducidos de GSH en CPF y tálamo, correlacionados con síntomas negativos y deterioro cognitivo. En depresión y TB, la alteración redox se asocia con anhedonia, disfunción mitocondrial y aumento del estrés celular. En las adicciones, la disfunción del sistema x_c y el exceso de glutamato extracelular en el NAcc favorecen los circuitos de craving y recaída. (4,6)

Así, la NAC representa una intervención multimodal que aborda simultáneamente tres ejes biológicos disfuncionales —oxidativo, inflamatorio y glutamatérgico—, ofreciendo una ventaja teórica sobre los psicofármacos tradicionales centrados en neurotransmisores monoaminérgicos, sobre todo como adyuvante (serotonina -5HT-, dopamina -DA-, noradrenalina -NA) (1,7).

1.2.3. Relevancia clínica y traslacional

El interés clínico por la NAC reside en su perfil de seguridad favorable, su disponibilidad oral y costo accesible, y su capacidad de penetrar la BHE. Los resultados de los ensayos clínicos revisados por Bradlow y colaboradores (1) demuestran

beneficios potenciales como terapia adyuvante en síntomas negativos de EZQ, depresión resistente, TOC y adicciones, con efectos significativos en dominios específicos como función cognitiva y control de impulsos.

En conjunto, estos hallazgos justifican la creciente exploración de la NAC como estrategia psicofarmacológica complementaria orientada a la neuroprotección, la modulación glutamatérgica y la restauración del equilibrio redox cerebral, posicionándola en la frontera entre la farmacología tradicional y la neurobiología traslacional.

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA ACCIÓN DE LA N-ACETILCISTEÍNA EN EL SISTEMA NERVIOSO

Introducción

La comprensión moderna de los trastornos neuropsiquiátricos ha trascendido el paradigma monoaminérgico clásico, reconociendo que procesos celulares como el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la disregulación glutamatérgica desempeñan un papel central en la génesis y perpetuación de los síntomas. Dentro de este marco, la NAC ha adquirido relevancia como un agente con propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y moduladoras del sistema de neurotransmisión, lo que la posiciona como una de las moléculas más investigadas en la intersección entre neurobiología molecular y psicofarmacología contemporánea. (1)

El sistema nervioso es especialmente vulnerable al desequilibrio redox, debido a su alta demanda metabólica, su abundancia de lípidos poliinsaturados y su limitada capacidad antioxidante intrínseca. Bajo estas condiciones, el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) puede inducir daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN, contribuyendo al deterioro sináptico y a la disfunción neuronal observada en diversos trastornos psiquiátricos.

La NAC actúa sobre este eje patogénico restaurando la homeostasis celular mediante varios mecanismos complementarios: reposición del glutatión reducido (GSH) (Ver figura 2), captura directa de radicales libres, modulación del sistema cistina-glutamato (x_c) y reducción de la respuesta inflamatoria microglial. Esta acción multifacética le confiere un perfil singular como agente redox-neurotrófico, con potencial terapéutico transversal en enfermedades del SNC caracterizadas por estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado (2).

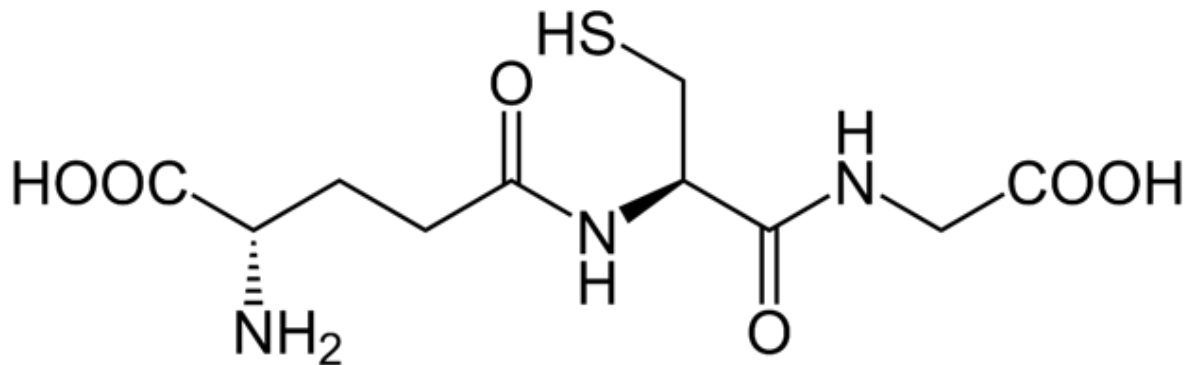
A continuación, se describen los principales mecanismos biológicos por los cuales la NAC ejerce su acción en el SNC, comenzando por su función antioxidante fundamental.

2.1. Mecanismos antioxidantes: glutatión y especies reactivas de oxígeno

El mecanismo antioxidante constituye el núcleo de la acción biológica de la NAC. Este se basa en su papel como precursor directo del GSH, un tripéptido formado por cisteína, glutamato y glicina (Ver Fig 2), que representa el antioxidante intracelular más importante del cerebro. El GSH participa activamente en la neutralización de radicales libres y en la regeneración de otros antioxidantes endógenos como las vitaminas C y E.

Figura 2

Receptor nmda activado



2.1.1. Síntesis de glutatión y rol de la NAC

El aumento de ROS —como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo— es un evento común en la fisiopatología del estrés oxidativo cerebral. La NAC neutraliza directamente estas moléculas reactivas mediante su grupo tiol, pero además potencia las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR), reforzando el sistema endógeno de defensa.

Estudios preclínicos han demostrado que la administración de NAC reduce la peroxidación lipídica y la nitración proteica, dos procesos vinculados con la degeneración neuronal y la disfunción sináptica. (1)

2.1.3. Implicancias neuropsiquiátricas

La disfunción del metabolismo del GSH se ha asociado con múltiples cuadros psiquiátricos. En la EZQ, niveles bajos de GSH se correlacionan con mayor severidad de síntomas negativos y deterioro cognitivo. En la depresión mayor, el estrés oxidativo se relaciona con la reducción del volumen hipocámpal y alteraciones mitocondriales. En modelos animales de adicción, la NAC previene el daño oxidativo inducido por drogas y normaliza la plasticidad sináptica del NAcc.

Estos hallazgos sugieren que la acción antioxidante de la NAC no solo tiene un efecto citoprotector, sino también neuromodulador, al restaurar las condiciones bioquímicas necesarias para una neurotransmisión equilibrada y una adecuada plasticidad neuronal (4).

2.2. Modulación glutamatérgica (sistema $x(c)$, NMDA y regulación sináptica)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC y desempeña un papel esencial en la plasticidad sináptica, la memoria y la cognición. Sin embargo, su desregulación puede conducir a neurotoxicidad excitatoria y alteraciones del equilibrio excitatorio-inhibitorio, fenómenos implicados en la fisiopatología de múltiples trastornos psiquiátricos, entre ellos la EZQ, el TOC, las adicciones y los trastornos del ánimo.

En este contexto, la NAC se ha destacado como un modulador

indirecto de la neurotransmisión glutamatérgica, capaz de restaurar la homeostasis excitatoria mediante mecanismos dependientes del sistema cistina-glutamato ($x(c)$) y la modulación del receptor NMDA.

2.2.1. El sistema cistina-glutamato ($x(c)$) como diana terapéutica

El sistema $x(c)$ es un antiportador de membrana presente principalmente en los astrocitos, que intercambia una molécula de cistina extracelular por una de glutamato intracelular. Este proceso no requiere energía y mantiene una concentración basal de glutamato en el espacio extracelular, necesaria para la regulación tónica de los receptores metabotrópicos del glutamato tipo 2/3 (mGluR2/3).

La NAC, al incrementar la disponibilidad de cistina, estimula la actividad del sistema $x(c)$, promoviendo la liberación controlada de glutamato desde los astrocitos. Este aumento moderado del glutamato extracelular activa los receptores mGluR2/3 presinápticos, los cuales ejercen un efecto inhibitorio sobre la liberación excesiva de glutamato sináptico.

El resultado es una normalización del tono glutamatérgico, que atenúa la excitotoxicidad y favorece el equilibrio funcional entre la neurotransmisión excitatoria y la inhibitoria (2).

Este mecanismo es particularmente relevante en regiones cerebrales como el NAcc y la CPF medial, estructuras implicadas en la motivación, el control de impulsos y la regulación afectiva. En modelos animales, la administración crónica de NAC restaura la función del sistema $x(c)$ en el NAcc, normalizando las alteraciones del circuito cortico-estriado observadas tras exposición a drogas de abuso o estrés crónico (4).

2.2.2. Modulación de los receptores NMDA y glutamato sináptico

Además de su acción sobre el sistema $x(c)$, la NAC influye indirectamente sobre la función de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Ver fig 3 y 4), críticos para la plasticidad sináptica y la cognición.

El receptor NMDA depende de la disponibilidad de glutatión y

Figura 3

Molécula de glutatíon

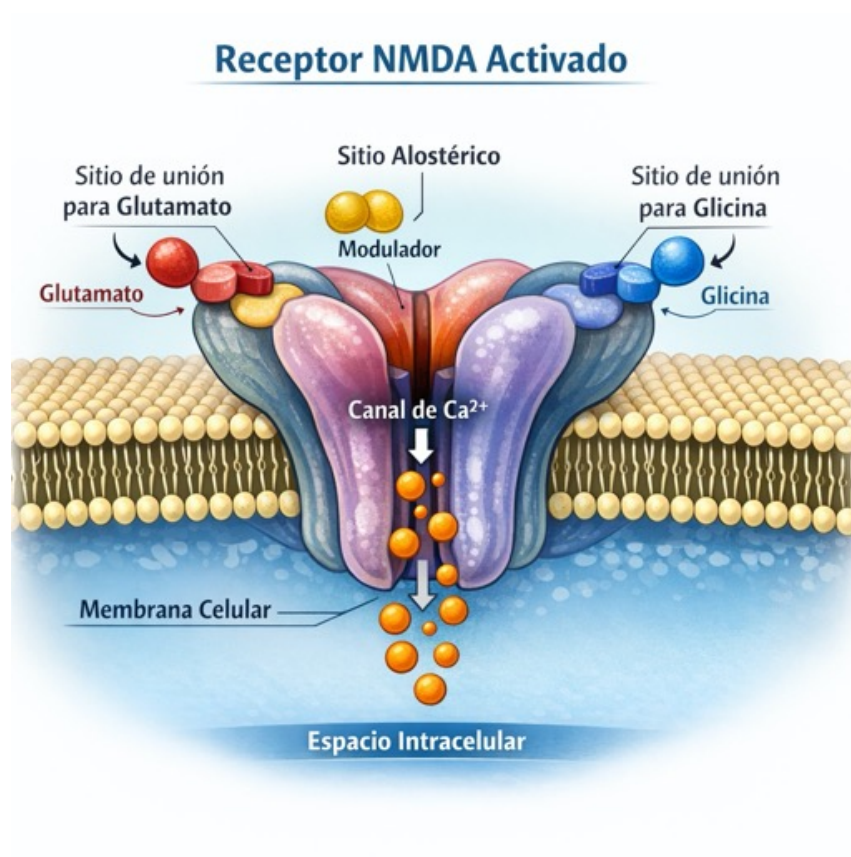
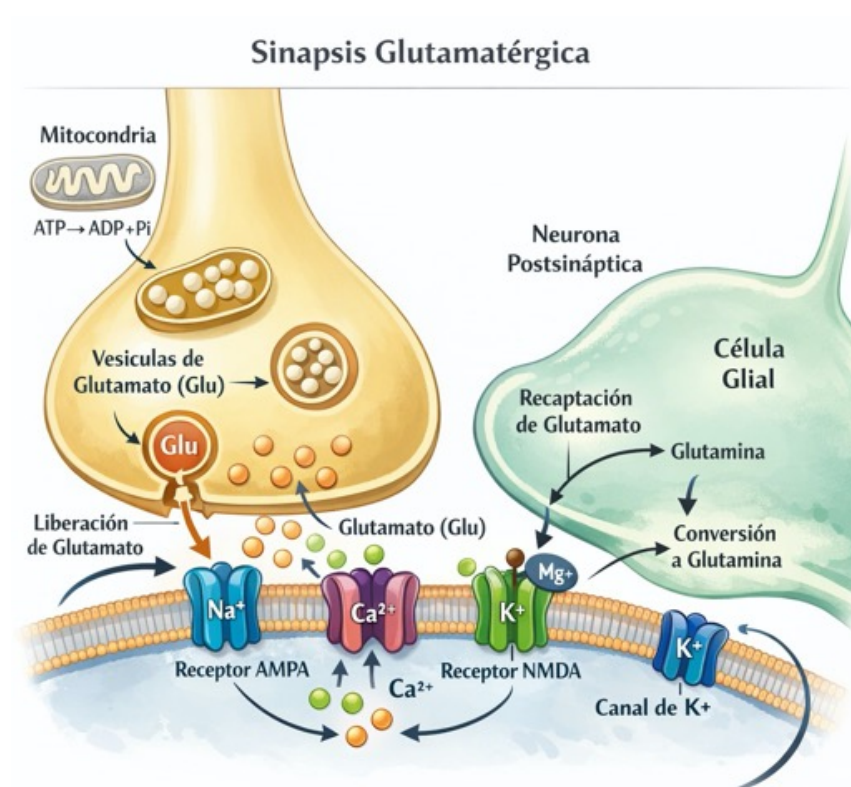


Figura 4

Sinapsis glutamatérgica



cisteína para mantener su función redox normal. En estados de estrés oxidativo, la oxidación de los sitios tiol del receptor reduce su sensibilidad al glutamato y contribuye a una hipofunción NMDA, fenómeno implicado en la fisiopatología de la EZQ.

La NAC, al restaurar el equilibrio redox neuronal, reactiva los sitios tiol del receptor NMDA, mejorando la neurotransmisión glutamatérgica y la conectividad cortical. Esta normalización funcional podría explicar la mejoría en síntomas negativos y cognitivos observada en ensayos clínicos con pacientes con EZQ tratados con NAC (1,8).

2.2.3. Implicancias clínicas y traslacionales

El papel modulador de la NAC sobre la neurotransmisión glutamatérgica tiene implicancias directas en varios trastornos del SNC:

EZQ: la NAC ha mostrado reducir los síntomas negativos y mejorar la cognición, especialmente tras ≥ 24 semanas de tratamiento adyuvante, posiblemente por restaurar la función NMDA y reducir la hiperexcitabilidad cortical (9).

Adicciones: en la dependencia de cocaína y cannabis, la NAC normaliza la disfunción glutamatérgica del NAcc, reduciendo craving y previniendo recaídas (3)(10).

TOC: al disminuir la liberación excesiva de glutamato, la NAC puede reducir la hiperactividad del circuito cortico-estriado-talámico, mecanismo asociado a compulsiones (11).

En conjunto, la modulación glutamatérgica inducida por la NAC permite una regulación homeostática de la excitabilidad neuronal, integrando su papel antioxidante con su acción neuroreguladora. Este doble efecto convierte a la NAC en una molécula única entre los agentes psicofarmacológicos, con un perfil orientado a la restauración de la función sináptica y la plasticidad neuronal, más que a la simple supresión sintomática.

2.3. Efectos antiinflamatorios, neuroprotección y microglía

El papel de la neuroinflamación como factor etiopatogénico común en los trastornos psiquiátricos ha sido firmemente establecido durante la última década. La activación crónica de las células gliales, en particular de la microglía, induce la liberación de mediadores proinflamatorios —como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 α (IL-1 α)—, que alteran la plasticidad sináptica, la neurotransmisión y la neurogénesis.

Este estado proinflamatorio persistente produce un desequilibrio neuroinmune, caracterizado por la disfunción de las conexiones fronto-límbicas y la alteración de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico, contribuyendo a síntomas como anhedonia, impulsividad, apatía y deterioro cognitivo.

Dentro de este contexto, la NAC actúa como un agente antiinflamatorio y neuroprotector que interrumpe múltiples vías proinflamatorias y refuerza la capacidad antioxidante intracelular, modulando de manera directa la activación microglial y la señalización intracelular asociada al estrés oxidativo.

2.3.1. Regulación de la activación microglial

La microglía, principal célula inmunitaria residente del SNC, puede adoptar distintos fenotipos funcionales según el contexto neuroinmune.

El fenotipo M1, de perfil proinflamatorio, se caracteriza por la liberación de ROS, óxido nítrico (NO) y citoquinas proinflamatorias, que contribuyen al daño neuronal y a la disfunción sináptica. En contraste, el fenotipo M2, de tipo antiinflamatorio y reparador, promueve la regeneración neuronal, la fagocitosis de detritos celulares y la resolución del proceso inflamatorio.

Estudios experimentales han mostrado que la N-acetilcisteína (NAC) reduce la polarización microglial hacia el fenotipo M1 y favorece la transición al fenotipo M2, lo que disminuye la producción de mediadores proinflamatorios y aumenta la expresión de factores tróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Este cambio fenotípico se asocia con una mayor preservación de las conexiones sinápticas y una reducción de la muerte neuronal en modelos experimentales de estrés crónico y toxicidad dopaminérgica (1).

2.3.2. Inhibición de vías inflamatorias intracelulares

La acción antiinflamatoria de la NAC se extiende a la inhibición de vías de señalización intracelular clave, implicadas en la respuesta inmunoneural y el daño oxidativo. Entre ellas destacan:

- NF- κ B (factor nuclear kappa-B): la NAC bloquea su activación al mantener un estado redox reducido, lo que previene la translocación nuclear del complejo p65/p50 y, en consecuencia, inhibe la transcripción de genes proinflamatorios.
- MAPK (mitogen-activated protein kinase) y JNK (c-Jun N-terminal kinase): se ha demostrado que la NAC atenúa la fosforilación excesiva de estas quinasas, reduciendo la respuesta inflamatoria y disminuyendo la apoptosis neuronal.
- NLRP3 (inflammasoma): estudios recientes indican que la NAC inhibe la activación del inflammasoma NLRP3, lo que reduce la maduración de la interleucina-1 β (IL-1 β). Este mecanismo podría explicar su efecto neuroprotector en modelos experimentales de neurodegeneración y en psicosis inducida por estrés oxidativo (8).

2.3.3. Neuroprotección frente al daño oxidativo e inflamatorio

El efecto neuroprotector de la NAC se manifiesta en su capacidad para preservar la integridad neuronal y sináptica frente a condiciones de estrés oxidativo, inflamación y excitotoxicidad.

En modelos animales de EZQ inducida por ketamina, la NAC previene la pérdida de interneuronas GABAérgicas corticales y normaliza la expresión de proteínas sinápticas como PSD-95 y synaptophysin, restaurando la conectividad funcional.

Asimismo, en modelos de depresión inducida por lipopolisacárido (LPS), la NAC reduce las concentraciones de IL-6 y

TNF- α en hipocampo y CPF, correlacionándose con una mejora en conductas anhedónicas y cognitivas (2).

En conjunto, estos hallazgos respaldan el rol de la NAC como agente neuroprotector multimodal, capaz de integrar la modulación antioxidante, antiinflamatoria y sináptica, favoreciendo la resiliencia neuronal frente a la injuria oxidativa y la disfunción neuroinmune.

2.3.4. Correlación clínica: inflamación y síntomas psiquiátricos

En el ámbito clínico, numerosos estudios han documentado una correlación entre marcadores inflamatorios sistémicos elevados (como PCR y cociente neutrófilos/linfocitos) y peor evolución sintomática en pacientes con EZQ, depresión o trastorno bipolar (TB).

Un ensayo reciente demostró que el uso adyuvante de NAC durante 4 semanas en pacientes con EZQ redujo significativamente el puntaje PANSS-negativo y tendió a disminuir el cociente neutrófilos/linfocitos, indicador indirecto del estado inflamatorio, aunque sin alcanzar significación estadística para este último parámetro (12).

De forma similar, en trastorno depresivo mayor, los estudios controlados muestran que la administración de NAC se asocia con reducción de síntomas residuales y mejoría funcional, efectos que podrían estar mediados por la modulación del eje inflamatorio cerebral y sistémico (6), así como también sobre la ideación suicida (13).

La activación microglial y la liberación de citoquinas proinflamatorias se han descrito ampliamente en esquizofrenia y se correlacionan con disfunción sináptica y de sustancia blanca (14).

Esta convergencia entre disfunción glutamatérgica y estrés oxidativo ha sido destacada en revisiones recientes sobre NAC y neuroinflamación (15).

2.4 Evidencia clínica cuantitativa y análisis crítico

Los ensayos clínicos sobre NAC en psiquiatría, aunque heterogéneos, muestran una tendencia global hacia efectos beneficiosos modestos pero consistentes. En esquizofrenia, los metaanálisis reportan mejoras de entre 2 y 4 puntos en la subescala PANSS-negativa, con dosis entre 1200 y 3600 mg/día durante ≥ 12 semanas. En depresión mayor y bipolaridad, los estudios de Berk et al. (6) y Zheng et al. (7) evidencian reducciones significativas en síntomas residuales y mejora funcional, especialmente en cuadros resistentes.

En el TOC y en las adicciones, los resultados son también alentadores: reducciones en Y-BOCS de aproximadamente 4 puntos, y disminución del craving con mantenimiento del efecto tras la suspensión del fármaco. Los ensayos recientes en adicciones a opioides y cocaína refuerzan el valor de la NAC como coadyuvante multimodal, actuando sobre estrés oxidativo y disfunción glutamatérgica.

En conjunto, los efectos de la NAC son modestos en magnitud, pero reproducibles y clínicamente relevantes en dominios de síntomas negativos, control de impulsos y afectividad residual

—áreas donde los tratamientos convencionales ofrecen respuestas limitadas. Su perfil de seguridad, biodisponibilidad oral y costo bajo la posicionan como un candidato ideal para estrategias de neuroprotección traslacional. (Ver tabla 1)

2.5. Farmacocinética

Tras la administración de NAC por vía oral la absorción se produce rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas en 2 a 3 horas. Luego de una dosis de 200 a 400 mg el pico plasmático es de 0,35 a 4 mg/L a los 60-120 minutos. Se desacetila y circula en forma libre ligada a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad es de un 5 %, debido a la n-desacetilación en mucosa intestinal y primer paso hepático. Su vida media es de aproximadamente 6 h (11 en niños). Ésta aumenta un 80 % en insuficiencia renal grave y en cirrosis. También se observa un incremento en los niveles plasmáticos de cisteína y glutatión, aspecto relacionado con su propio mecanismo de acción. Difunde de forma rápida a los líquidos extracelulares, localizándose principalmente a nivel de la secreción bronquial. Su volumen de distribución es de 0,33 a 0,47 l/Kg. Se degrada principalmente en hígado (70%), riñones y pulmones. Su eliminación es renal en un 30 % (clearance de 0,19 a 0,211 L/h) y sus principales metabolitos los aminoácidos cistina y cisteína. Un 50 % circula unida a proteínas por uniones disulfuro (lábil) o enlaces peptídicos covalentes luego de 4 horas de su administración. Su principal producto de excreción es el sulfato inorgánico (16, 17,18).

La NAC es permeable a la membrana celular, por lo que no requiere ser transportada como la cisteína por el sistema alanina-serina-cisteína (ASC), un sistema de transporte de aminoácidos neutros dependiente de Na. Dentro de la célula es rápidamente hidrolizada y convertida en cisteína. Luego de 2 horas de la administración oral de NAC a ratas, la concentración más alta se observó en el riñón y el hígado, seguido de las glándulas suprarrenales, los pulmones, el bazo, la sangre, los músculos y el cerebro. La NACA (NAC acetilada), es un metabolito activo que atraviesa BHE (16, 17,19).

CONCLUSIONES

La evidencia revisada indica que los efectos antiinflamatorios y neuroprotectores de la NAC forman parte de un eje multifactorial que integra mecanismos antioxidantes, redox y glutamatérgicos, ofreciendo una base biológica coherente para su uso adyuvante en diversos trastornos psiquiátricos.

No obstante, esta interpretación debe abordarse con cautela crítica. La mayoría de los estudios disponibles son ensayos de pequeña o mediana escala, con heterogeneidad metodológica, muestras clínicas diversas y variabilidad en dosis, duración y combinaciones farmacológicas. Estas limitaciones dificultan establecer una relación causal robusta entre la modulación inflamatoria y los beneficios sintomáticos observados.

Además, aunque los resultados en EZQ son consistentes, particularmente en la reducción de síntomas negativos y residuales, su magnitud de efecto suele ser modesta (diferencias absolutas de 2–4 puntos en subescalas PANSS o MADRS), lo que sugiere un papel coadyuvante, no sustitutivo,

dentro del abordaje farmacológico integral.

Desde una perspectiva traslacional, la falta de biomarcadores específicos que correlacionen la respuesta clínica con cambios en marcadores inflamatorios o redox sigue siendo una deuda pendiente. La integración de neuroimagen funcional, proteómica y análisis longitudinales del eje neuroinmune podría ayudar a delimitar mejor los subgrupos de pacientes que más se benefician del tratamiento con NAC.

Finalmente, el futuro del campo probablemente dependerá de la combinación racional de NAC con otros agentes modulado-

res del estrés oxidativo e inflamatorio —como antioxidantes mitocondriales, inhibidores de microglía o antiinflamatorios selectivos del SNC—, dentro de estrategias personalizadas de neuroprotección psiquiátrica.

En síntesis, la NAC representa una intervención segura, accesible y conceptualmente atractiva, pero su impacto clínico real todavía requiere confirmación mediante estudios multicéntricos, controlados y de mayor potencia estadística, que permitan traducir la plausibilidad biológica en evidencia clínica definitiva.

Tabla 1

Evidencia clínica sobre nac en trastornos psiquiátricos (2011–2023)

TRASTORNO/ ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	n	DOSIS Y DURACIÓN	PRINCIPALES RESULTADOS	EFEECTO GLOBAL
Esquizofrenia – (Neill et al., 2022)	Ensayo doble ciego, controlado con placebo	84 pacientes resistentes a clozapina	2700 mg/día por 52 semanas	Reducción moderada de síntomas negativos (PANSS–4 pts); sin cambios en síntomas positivos	Positivo moderado
Esquizofrenia – (Yolland et al., 2019)	Metaanálisis (8 RCTs)	485	1200–3600 mg/día, 12–24 semanas	Mejora pequeña pero significativa en síntomas negativos y cognición	Positivo leve
Depresión mayor – (Berk et al., 2014)	Ensayo multicéntrico, doble ciego	252	2000 mg/día, 12 semanas	Reducción significativa en MADRS (–5 pts); mejoría funcional	Positivo
Depresión resistente / bipolar – (Zheng et al., 2018)	Metaanálisis de RCTs	574	1200–3600 mg/día, 8–24 semanas	Mejoría en síntomas depresivos residuales y funcionamiento	Positivo leve/moderado
TOC – (Couto et al., 2022)	RCT doble ciego	44	2400 mg/día, 12 semanas	Reducción significativa de Y-BOCS (–4 pts); buena tolerabilidad	Positivo
Adicciones (co-caína, cannabis) – (Asevedo et al., 2014)	Revisión sistemática (6 RCTs)	400	2400–3600 mg/día, 4–12 semanas	Reducción de craving y prevención de recaídas; mayor eficacia en jóvenes	Positivo
Trastornos por opioides – (Padoei et al., 2022)	RCT doble ciego, metadona + NAC	70	2400 mg/día, 12 semanas	Reducción de craving y síntomas de abstinencia; mejora en marcadores oxidativos	Positivo moderado
Ideación suicida – (Hans et al., 2022)	Estudio piloto naturalístico	30	2400 mg/día, 6 semanas	Disminución rápida de ideación suicida; sin efectos adversos graves	Positivo preliminar
EZQ e inflamación – (Ranto et al., 2023)	RCT doble ciego	40	2000 mg/día, 4 semanas	Reducción de PANSS-negativo; leve disminución (no significativa) de relación neutrófilos/linfocitos	Neutro/Tendencia positiva

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Bradlow, R., Berk, M., Kalivas, P., Back, S., & Kanaan, R. (2022). The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the Treatment of Psychiatric Disorders. *CNS Drugs*, 36, 451 - 482. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00907-3>.
- 2- Dean O., Giorlando, F., Berk, M. (2011). N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action.. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 36 2, 78-86 . <https://doi.org/10.1503/jpn.100057>.
- 3- Asevedo, E., Mendes, A., Berk, M., & Brietzke, E. (2014). Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions.. *Revista brasileira de psiquiatria*, 36 2, 168-75 . <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1244>.
- 4- Ooi, S., Green, R., & Pak, S. (2018). N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2469486>.
- 5- Silva-Netto, R., Jesus, G., Nogueira, M., & Tavares, H. (2014). N-acetylcysteine in the treatment of skin-picking disorder.. *Revista brasileira de psiquiatria*, 36 1, 101 . <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1154>.
- 6- Berk, M., Dean, O., Cotton, S., Jeavons, S., Tanious, M., Kohlmann, K. et al (2014). The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 75 6, 628-36 . <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08454>.
- 7- Zheng, W., Zhang, Q., Cai, D., Yang, X., Qiu, Y., Ungvari, G et al (2018). N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137. <https://doi.org/10.1111/acps.12862>.
- 8- Yolland, C., Hanratty, D., Neill, E., Rossell, S., Berk, M., Dean, O et al (2019). Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 54, 453 - 466. <https://doi.org/10.1177/0004867419893439>.
- 9- Neill, E., Rossell, S., Yolland, C., Meyer, D., Galletly, C., Harris, A. et al (2022). N-Acetylcysteine (NAC) in Schizophrenia Resistant to Clozapine: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Targeting Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 48, 1263 - 1272. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac065>.
- 10- Padoei, F., Mamsharifi, P., Hazegh, P., Boroumand, H., Ostad-mohammady, F., Abbaszadeh-Mashkani, S et al (2022). The therapeutic effect of N-acetylcysteine as an add-on to methadone maintenance therapy medication in outpatients with substance use disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain and Behavior*, 13. <https://doi.org/10.1002/brb3.2823>.
- 11- Couto, S., Rodrigues, J., Trigo, P., Da Luz, B., & Gil, V. (2022). The Role of N-Acetylcysteine in Obsessive-Compulsive (OCD) and Related Disorders. *European Psychiatry*, 65, S644 - S645. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.1653>.
- 12- Ranto, I., Herdaetha, A., & Kusuma, W. (2023). Effectiveness of Adjuvant Treatment of N-Acetylcysteine on Negative Symptoms and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Schizophrenic Patients. *JUXTA: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga*. <https://doi.org/10.20473/juxta.v14i22023.70-75>.
- 13- Hans, D., Rengel, A., Hans, J., Bassett, D., & Hood, S. (2022). N-Acetylcysteine as a novel rapidly acting anti-suicidal agent: A pilot naturalistic study in the emergency setting. *PLoS ONE*, 17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263149>.
- 14- Najjar S, Pearlman DM. (2015) Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. 2015;161(1):102–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.041>
- 15- Coles AS, Kozak K, George TP. (2018) A review of brain glutamate, oxidative stress, and antioxidants in schizophrenia. *CNS Spectr*. 23(3):230–7. doi.org/10.1017/S1092852917000205
- 16- Bavarsad Shahripour R, Harrigan M, Alexandrov A (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior*; 4(2): 108–122. DOI: 10.1002/brb3.208
- 17- Angemi JA. (2022) N-acetilcisteína: relación entre mecanismos de acción y probables usos en trastornos neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología* ; 130:4-12.
- 18- Ramos-Villegas Y, Padilla-Zambrano H, Blanco-Teherán C, López-Cepeda D, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H et al. (2017). N-Acetilcisteína en neuroprotección y lesión traumática cerebral: revisión de la literatura. *Rev. Chil. Neurocirugía* 43: 166-169.
- 19- Samuni, Y, Goldstein S, Dean O, Berk M (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim. Biophys Acta* 1830: 4117–4129. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016