

Revista  
Latinoamericana de  
**PSIQUIATRÍA**

Órgano oficial de la Asociación de Psiquiatras de América Latina

**El papel de las sociedades científicas en el contexto mundial contemporáneo**

*Santiago A. Levín*

**Menopausia, estrés e inflamación: relevancia en la génesis de los trastornos somatotímicos y otros**

*José Luis Faccioli, Silvio Tatti, Amalia Adriana Monastero, Rubén Gabriel Micali, Paola Teresa Koslowski, Marcela Pérez*

**Fluvoxamina en el trastorno bipolar: revisión crítica informada por mecanismos sobre eficacia y seguridad en fase depresiva, mantenimiento y comorbilidad bipolar-TOC**

*José-Ricardo López-Melgar*

**Farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: una revisión narrativa**

*Ricardo-Antonio Consuegra-Peña, Luz-Eugenia Pérez-Jaramillo, Carlos-José Bello-Gándara*

**La lucha contra el estigma en salud mental sigue vigente**

*Ricardo-Marcelo Corral, Pedro Gargoloff, Julieta Ramírez*

**RESEÑA DE LIBROS**

**Historias tejidas con tambores**

*Claudia Llantén, Eduardo Castrillón*

**Tres galenos en la Ciudad Dorada**

*Javier I. Escobar*

# 1

Volumen 25  
2026

# Revista Latinoamericana de PSIQUIATRÍA

Órgano oficial de la Asociación de Psiquiatras de América Latina

## COMITÉ EJECUTIVO APAL 2024–2026

### Presidente

*Santiago Andrés Levin (Argentina)*

### Vice - Presidente

*José Manuel Santacruz (Colombia)*

### Secretaria General

*Cora Cecilia Luguero (Argentina)*

### Secretario de Finanzas

*Manuel Vilapriño*

### Sub Secretario de Finanzas

*Eduardo Roffa (Argentina)*

### Director de Secciones

*Edilberto Peña (México)*

### Secretarios Regionales

Países del Cono Sur

*Sandra Romano (Uruguay)*

Países Bolivarianos

*Gisella Vargas (Perú)*

México, Centroamérica y el Caribe

*Julio Chestaro (República Dominicana)*

### Director de Publicaciones

*Rodrigo Nel Córdoba Rojas (Colombia)*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Director

*Rodrigo Nel Córdoba Rojas*

### Miembros

*Alexie Vallejo*

*Angela Vélez T.*

*Jairo Gonzales*

*Juan F. Cano R.*

## COMITÉ EDITORIAL

### Argentina

*Manuel Vilapriño*

### Brasil

*Joao Castaldelli*

### Chile

*Ulises Ríos Díaz*

### Colombia

*Diego Vargas*

### Cuba

*Myriam de La Ossa O'Reilly*

### Ecuador

*Carlos León Andrade*

### España

*Luis Caballero*

### México

*David Saucedo*

### Panamá

*Miguel Cedeño*

### Perú

*Ricardo Bustamante Quíroz*

### República Dominicana

*Julio Ravelo*

### Uruguay

*Sandra Romano*

## Reglamento de Publicaciones

La **Revista Latinoamericana de Psiquiatría**, órgano oficial de la Asociación de Psiquiatras de América Latina (APAL), se publica semestralmente en español, con resúmenes en español e inglés.

Los artículos publicados son trabajos originales de investigación, de revisión, casos clínicos, cartas de editor, editoriales, comentarios de libros publicados, así como temas y actividades sobresalientes relacionados con la Psiquiatría.

# 1

Volumen 25  
2026

# Revista Latinoamericana de PSIQUIATRÍA

Órgano oficial de la Asociación de Psiquiatras de América Latina

## DIRECTORIO DE INSTITUCIONES Y PRESIDENTES

### **Argentina**

Asociación de Psiquiatras Argentinos

*Presidente: Toro Martínez Esteban*

### **Bolivia**

Sociedad Boliviana de Psiquiatría

*Presidente: Isnelda Gómez*

### **Brasil**

Asociación Brasileña de Psiquiatría

*Presidente: Antonio Geraldo Da Silva*

### **Colombia**

Asociación Colombiana de Psiquiatría

*Presidente: Diego Vargas Chávez*

### **Costa Rica**

Asociación Costarricense de Psiquiatría

*Presidente: Francisco Golcher Valverde*

### **Cuba**

Asociación Cubana de Psiquiatría

*Presidente: Miriam de La Osa*

### **Ecuador**

Asociación Ecuatoriana de Psiquiatría

*Presidente: Juan Ayala*

### **El Salvador**

Asociación Salvadoreña de Psiquiatría

*Presidente: José María Sifontes*

### **Guatemala**

Asociación Psiquiátrica de Guatemala

### **México**

Asociación Psiquiátrica Mexicana

*Presidente: David Saucedo Martínez*

### **Panamá**

Sociedad Panameña de Psiquiatría

*Presidente: Patricia Arroyo*

### **Paraguay**

Sociedad Paraguaya de Psiquiatría

*Presidente: Pilar Fresco*

### **Perú**

Asociación Psiquiátrica Peruana

*Presidente: Juan Carlos Ocampo Zegarra*

### **Puerto Rico**

Asociación Puertorriqueña de Psiquiatría

*Presidente: Jesús Saavedra Caballero*

### **República Dominicana**

Sociedad Dominicana de Psiquiatría

*Presidente: Julio Ravelo Astacio*

### **Uruguay**

Sociedad de Psiquiatría del Uruguay

*Presidente: Sandra Romano*

### **Venezuela**

Sociedad Venezolana de Psiquiatría

*Presidente: Danilo Martínez*

# ÍNDICE / CONTENTS

---

## Editorial

- 5 **El papel de las sociedades científicas en el contexto mundial contemporáneo**  
*The role of scientific societies in the contemporary global context*  
Santiago A. Levín

## Artículos de revisión / Revision articles

- 7 **Menopausia, estrés e inflamación: relevancia en la génesis de los trastornos somatotímicos y otros**  
*Menopause, stress, and inflammation: relevance in the genesis of somatothymic and other disorders*  
José Luis Faccioli, Silvio Tatti, Amalia Adriana Monastero, Rubén Gabriel Micali, Paola Teresa Koslowski, Marcela Pérez
- 20 **Fluvoxamina en el trastorno bipolar: revisión crítica informada por mecanismos sobre eficacia y seguridad en fase depresiva, mantenimiento y comorbilidad bipolar-TOC**  
*Fluvoxamine in bipolar disorder: a mechanism-informed critical review of efficacy and safety across bipolar depression, maintenance, and bipolar-obsessive-compulsive comorbidity*  
José-Ricardo López-Melgar
- 31 **Farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: una revisión narrativa**  
*Pharmacogenomics in the treatment of major depressive disorder: a narrative review*  
Ricardo-Antonio Consuegra-Peña, Luz-Eugenia Pérez-Jaramillo, Carlos-José Bello-Gándara

## Artículo de reflexión / Reflection article

- 49 **La lucha contra el estigma en salud mental sigue vigente**  
*The fight against mental health stigma is still ongoing*  
Ricardo-Marcelo Corral, Pedro Gargoloff, Julieta Ramírez

## Reseña de libros / Book reviews

- 64 **Historias tejidas con tambores**  
Claudia Llantén, Eduardo Castrillón
- 66 **Tres galenos en la Ciudad Dorada**  
Javier I. Escobar

## El papel de las sociedades científicas en el contexto mundial contemporáneo

### The role of scientific societies in the contemporary global context

Santiago A. Levín\*

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina

\*Correspondencia: Santiago A. Levín.

Como la gran mayoría de las instituciones — formales e informales, públicas y privadas, antiguas y modernas— las sociedades científicas están hoy en crisis. Y son las épocas de crisis las que obligan a planteos como el esbozado en el título de este texto editorial. La reflexión sobre las razones de la propia existencia, hecha desde adentro, revela, como mínimo, un estado de duda, de incertidumbre y de desajuste entre la institución desde la que se piensa y su contexto social, político e histórico.

Hay instituciones cuya disolución es motivo de orgullo y fruto de largas luchas, como la esclavitud. Otras, en cambio, se fortalecen para desgracia de todos, como la guerra. No hay institución que permanezca incólume a lo largo de la historia: ellas van marcando, como balizas, los trayectos más luminosos y también los más oscuros de la civilización humana. Ni siquiera las religiones son eternas. Tampoco los Estados nacionales, hoy en crisis desde que el poder real comenzó a concentrarse en un puñado de organizaciones supranacionales.

Desde el nacimiento de las sociedades científicas en la Europa del siglo XVII hasta nuestros días, mucha agua ha corrido bajo el puente. Surgieron al calor de la llamada Revolución Científica, en un

contexto marcado por figuras como Galileo Galilei o Isaac Newton, y por la creación de instituciones pioneras como la Royal Society (1660) y la Académie des Sciences (1666). En el siglo XIX se multiplicaron y se especializaron, acompañando la expansión de las disciplinas científicas y el surgimiento de comunidades epistémicas cada vez más delimitadas. Ya en el siglo XX se acentuó el proceso de profesionalización: organización sistemática de congresos, creación de redes internacionales de investigación, institucionalización de la revisión por pares y consolidación de puentes entre instituciones con intereses comunes.

Pero aquel proceso virtuoso comenzó a empanzarse en algún punto impreciso entre fines del siglo XX y comienzos del XXI. Cambios inicialmente casi imperceptibles —y luego abiertamente imparables— en la cultura global produjeron una mutación subjetiva de gran alcance. Sin ánimo de profundizar ni de enumerar factores, puede señalarse que se pasó de una concepción general “continental”, inclusiva y heredera del espíritu del Siglo de las Luces —con su apuesta por la razón compartida y el espacio público común— a una realidad sociopolítica “de archipiélago”, donde los espacios comunes se reducen y proliferan, en cambio, islas separadas, más o menos distantes entre sí.

Este desplazamiento afecta tanto a los individuos como a las instituciones. Y ayuda a comprender el debilitamiento progresivo —y en muchos casos muy marcado— de aquellas organizaciones que nacieron con la vocación de integrar y construir puentes, no de fragmentar ni de aislar.

El mencionado proceso de “archipielaización” corroe uno de los fundamentos de las sociedades científicas: unir y representar. Y ello tanto hacia adentro como hacia afuera. Hacia adentro, a la sociedad científica le resulta cada vez más difícil persuadir a sus miembros —un conjunto cada vez más disperso y heterogéneo— sobre el propósito de pertenecer. “¿De qué me sirve ser socio?” es una exasperante (y sintomática) pregunta que quienes tenemos la responsabilidad de conducir asociaciones escuchamos con frecuencia. Y hacia afuera: misma pregunta, pero hecha desde una sociedad nacional con respecto a una continental o a la mundial. “¿Qué me da? ¿Qué me/nos aporta?”.

Crisis de representación, crisis en los propósitos societarios, crisis financiera. Esta última refleja con dolorosa fidelidad la pérdida de nitidez de la función social específica de estas instituciones, lo que desemboca en la dificultad para encontrar modos de financiamiento independientes, coherentes y socialmente aceptables.

Vemos, así, un conjunto de sociedades científicas —subnacionales, nacionales y continentales— que poco a poco caen en la deriva crítica mencionada y comienzan a aislarse, internándose en la selva del ostracismo. Cada vez menos contacto con sus propios socios; poco o nulo vínculo con las sociedades hermanas de países vecinos; escasa o inexistente articulación con otras ramas de la ciencia y de la salud. Y también un debilitamiento del lazo con las asociaciones de segundo grado, como es el caso de la APAL, entidad conformada por sociedades nacionales de Latinoamérica y el Caribe.

Queda apenas una función relativamente conservada: la organización de congresos. Pero esos congresos —con escasas excepciones— padecen el mismo mal que las instituciones que los convocan: el aislamiento. Islas. Modelos reiterados, a menudo idénticos a sí mismos, con un entusiasmo y una participación decrecientes por parte de los colegas más jóvenes.

¿Estamos asistiendo a la muerte de las sociedades científicas?

Enfáticamente afirmaré que no. Pero es un “no” condicionado, voluntarista, idealista, esperanzado. Porque para que nuestras sociedades científicas no mueran de inanición, de ostracismo, de falta de ideas y de aislamiento, debemos organizarnos enérgicamente y volver a dotarlas de futuro, de solidaridad, de propósito, de vínculo, de conjunto, de continente.

Volver a interesarnos por la suerte de las instituciones vecinas.

Volver a planificar congresos conjuntos, dándoles más lugar a los jóvenes, escuchando sus propuestas, abriendo los espacios, otorgándoles la palabra. Volver a publicar en nuestros idiomas originales.

Recordar que nuestro propósito más ambicioso es contribuir al perfeccionamiento de la salud pública, que no es otra cosa que el brazo sanitario de la equidad social. “Lo que existe para algunos se pretende para todos” es su divisa. ¿Para qué existimos si no es para reclamar para todos lo que solo existe para una pequeña porción de nuestras comunidades?

En definitiva, solo en el vínculo está la solución. En el vínculo de a dos, de a todos. En la democracia institucional y la libertad de palabra. En el trabajo conjunto, latinoamericano, hermanado, con todas las sociedades del continente. Con todas las del planeta. En la propuesta constante a los organismos internacionales y a los estamentos ejecutivos nacionales.

Nuestro origen, como estudiantes universitarios, es la vocación reparatoria: el placer de ayudar y la necesidad de hacerlo. Nuestras instituciones no deberían alejarse de esa procedencia, que constituye su sello de nacimiento. Solo por ese camino podremos, tal vez, recuperar nuestra razón de ser y nuestra función comunitaria. De lo contrario, que los vientos de la historia nos arrastren y nos sepulten.

Santiago A. Levín

Marzo de 2026

# Menopausia, estrés e inflamación: relevancia en la génesis de los trastornos somatotímicos y otros

## Menopause, stress, and inflammation: relevance in the genesis of somatothymic and other disorders

José Luis Faccioli<sup>1</sup>, Silvio Tatti<sup>2</sup>, Amalia Adriana Monastero<sup>3</sup>, Rubén Gabriel Micali<sup>4</sup>, Paola Teresa Koslowski<sup>4</sup>, Marcela Pérez<sup>4</sup>

1 Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2 Hospital De Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

3 Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Buenos Aires, Argentina

4 Laboratorios Abbott, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

El objetivo de esta revisión narrativa (basada en una búsqueda bibliográfica en PubMed (2010–2025) con los términos: “Menopausia”; “Estrés crónico”; “Inflamación”; “Trastorno somatotímico”; “Psiconeuroinmunología”; “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)”) es resaltar el vínculo entre las variaciones psiconeuroinmunoendocrinas durante la etapa climática y el origen de muchos trastornos y patologías somatotímicas. Somatotímico es un neologismo que combina somato (cuerpo) y tímico (emoción), que se refiere a síntomas físicos influenciados por estados afectivos. Este proceso es individual y no lineal, caracterizado principalmente por la disminución de estrógenos. Los cambios biológicos, psicológicos y sociales pueden desencadenar una crisis vital. La psique, cuando se expone a factores estresantes, el impacto de la deficiencia de estrógenos, la susceptibilidad epigenética y otros factores influyen en la aparición o ausencia de manifestaciones clínicas, que van desde la adaptación hasta alteraciones clínicamente relevantes<sup>1</sup>. La reducción de estrógenos, junto con alteraciones del estado de ánimo, puede alterar el equilibrio inmunitario, especialmente las interleucinas proinflamatorias. IL-6 y TNF, vinculadas a los receptores centrales de estrógenos. Combinado con el estrés oxidativo, contribuye al deterioro neuronal. Estas citocinas inhiben la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y alteran la neuroplasticidad<sup>2</sup>, lo que conduce a cambios cognitivos, disfunción inmunitaria, enfermedades autoinmunes, tumores, síndrome metabólico, trastornos cardiovasculares, síndrome urogenital y disfunciones sexuales y del sueño, y trastornos del sueño<sup>3-5</sup>. La detección de trastornos somatotímicos será útil para el manejo de la sintomatología climática.

**Palabras clave:** Menopausia. Estrés crónico. Inflamación. Trastorno somatotímico. Psiconeuroinmunología. DSM-5.

## Abstract

The aim of this narrative review (based on a literature search in PubMed (2010–2025) with the terms “menopause,” “chronic stress,” “inflammation,” “somatotymic disorder,” “psychoneuroimmunology,” and “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)”) is to highlight the link between psychoneuroimmunoendocrine variations during the climacteric stage and the origin of many somatotymic disorders and pathologies. Somatotymic is a neologism combining “somato” (body) and “tymic” (emotion), referring to physical symptoms influenced by affective states. This process is individual and non-linear, mainly characterized by estrogen decline. Biological, psychological, and social changes, may trigger a life crisis. The psyche, when exposed to stressors, the impact of estrogen deficiency, epigenetic susceptibility, and other factors influence the emergence or absence of clinical manifestations, ranging from adaptation to clinically relevant alterations<sup>1</sup>. Estrogen reduction, along with mood disturbances, may disrupt immune balance, especially pro-inflammatory interleukins: IL-6 and TNF, linked to central estrogen receptors. Combined with oxidative stress, it contributes to neuronal deterioration. These cytokines inhibit brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) synthesis and alter neuroplasticity<sup>2</sup>, leading to cognitive changes, immune dysfunction, autoimmune diseases, tumors, metabolic syndrome, cardiovascular disorders, urogenital syndrome, sexual and sleep dysfunctions, and sleep disturbances<sup>3–5</sup>. Detection of somatotymic disorders will be useful for management of climacteric symptomatology.

**Keywords:** Menopause. Chronic stress. Inflammation. Somatotymic disorder. Psychoneuroimmunology. DSM-5.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la menopausia natural se define como el cese permanente de la menstruación debido al agotamiento de los folículos ováricos. El diagnóstico requiere 12 meses consecutivos de amenorrea, tras descartar otras causas. Esta fase normal suele ocurrir entre los 45 y los 55 años, con una media de alrededor de  $50 \pm 2-3$  años. Las mujeres pasan aproximadamente un tercio de su vida en la menopausia, lo que la convierte en una etapa vital importante.

Desde una perspectiva académica, el término «climatérico» describe con mayor precisión este proceso biológico, que abarca la premenopausia, la perimenopausia, la transición menopáusica, la menopausia y la posmenopausia. Esta terminología permite un enfoque integral de los cambios fisiológicos y psicosociales que conlleva.

Debido a la falta de criterios definidos universalmente, el sistema STRAW+10 se estableció en 2001 y se actualizó en 2010, y actualmente se considera el estándar de referencia para la clasificación del envejecimiento reproductivo. Este sistema se basa en la frecuencia menstrual, marcadores endocrinos y bioquímicos, y síntomas asociados. La predicción precisa de la menopausia, especialmente antes de la transición, sigue siendo un desafío clínico crucial, esencial para avanzar en las intervenciones tempranas y mejorar la salud a largo plazo<sup>6,7</sup>.

El periodo de transición a la menopausia se asocia con un mayor riesgo de patologías metabólicas

e inflamatorias, así como con signos tempranos de neurodegeneración<sup>4</sup>. La disminución de la concentración de estrógenos ováricos desencadena alteraciones en el tejido conectivo, el sueño y el estado de ánimo, acompañadas de fatiga, nerviosismo, disfunción sexual, dificultades de memoria y menor capacidad para afrontar el estrés<sup>8-10</sup>. La variabilidad de la respuesta está influenciada por condiciones preexistentes, edad, entorno psicosocial y estilo de vida.

La menopausia quirúrgica se refiere al cese inmediato y permanente de la función ovárica tras una ooforectomía bilateral. A diferencia de la menopausia espontánea, provoca una privación hormonal abrupta, síntomas más intensos, se presenta en mujeres más jóvenes y aumenta el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

La menopausia precoz, relacionada con insuficiencia ovárica, hipogonadismo funcional, tratamientos gonadotóxicos o anexectomía bilateral, supone un importante desafío clínico. La pérdida prematura de estrógenos acelera problemas cardiovasculares, óseos, neurocognitivos y sexuales, incluso en ausencia de síntomas evidentes.

En estos casos, la terapia hormonal (TH) debe iniciarse sistemáticamente como una herramienta tanto terapéutica como preventiva, con beneficios documentados sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la densidad mineral ósea, la función cognitiva y sexual y la mortalidad general, al menos hasta alcanzar la edad promedio de la menopausia natural<sup>11</sup>.

## Cambios fisiológicos y neurobiológicos durante la menopausia

La fisiopatología de la menopausia es compleja, comenzando con el agotamiento de los folículos ováricos establecido antes del nacimiento y progresando a lo largo de la vida<sup>12</sup>. Durante los años reproductivos, la ovulación y la secreción de progesterona lútea mantienen la regularidad del ciclo. Con el avance de la edad, la disminución de la reserva ovárica conduce a ciclos anovulatorios y a la irregularidad menstrual característica de la perimenopausia<sup>11</sup>. Esta etapa, que dura aproximadamente de 1 a 3 años, se caracteriza por fluctuaciones en los niveles de FSH (hormona foliculoestimulante) y estradiol, sangrado irregular y altas tasas de anovulación. Los síntomas vasomotores y el sangrado uterino anormal representan hasta el 70% de las consultas. Aunque el estrógeno puede aumentar inicialmente a través de mecanismos compensatorios, finalmente se produce una disminución progresiva<sup>12</sup>.

En la posmenopausia, las trayectorias hormonales reflejan un aumento continuo de la FSH sérica y una disminución progresiva del estradiol, alcanzando ambos parámetros una estabilización relativa aproximadamente dos años después de la última menstruación (FMP)<sup>13</sup>. Más allá de su función sistémica, estos cambios también se asocian con alteraciones en la densidad de los receptores de estrógeno centrales, lo que subraya la dimensión neuroendocrina del envejecimiento menopáusico<sup>14</sup>.

La privación hormonal abrupta se asocia con síntomas vasomotores más severos y un mayor riesgo de trastornos afectivos, particularmente depresión, en mujeres en esta etapa<sup>15</sup>. Más allá de los cambios endocrinos y reproductivos, la transición menopáusica representa una fase de transformaciones biopsicosociales complejas que impactan significativamente la calidad de vida de las mujeres. Este período suele coincidir con eventos vitales críticos como la partida de los hijos del hogar (síndrome del nido vacío), el envejecimiento de la propia mujer y de los padres, y la conclusión de los ciclos reproductivos, todos los cuales pueden desafiar la autopercepción, la identidad personal y los vínculos emocionales<sup>16</sup>. Estos factores pueden actuar como importantes factores de estrés psicosocial, aumentando la vulnerabilidad emocional y predisponiendo a las mujeres a síntomas depresivos, ansiedad y otros trastornos afectivos o psicosociales<sup>17</sup>.

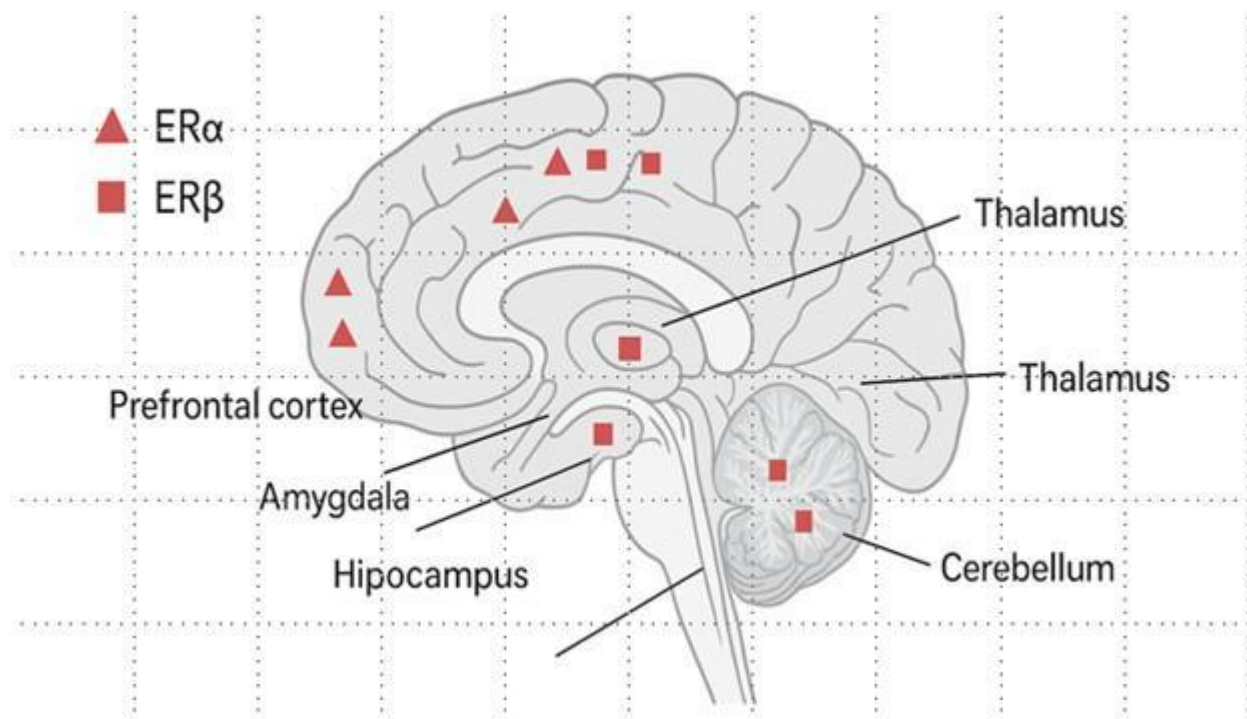
El estrógeno, la principal hormona sexual femenina, está compuesto por estrona, estradiol (E2) y estriol. El  $17\beta$  - estradiol, producido predominantemente por los ovarios y en menor medida por las neuronas y las células gliales, atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre los receptores de estrógeno en los tejidos reproductivos y metabólicos, así como en el sistema nervioso central (corteza prefrontal, hipotálamo, amígdala y cerebelo), influyendo en funciones como el aprendizaje y la memoria.

Dos subtipos de receptores de estrógeno (ER  $\alpha$  y ER  $\beta$ ) se encuentran en las membranas neuronales, los núcleos y el citoplasma, regulando tanto las vías genómicas (lentas, afectando la transcripción génica) como las no genómicas (rápidas, activándose segundos después de la estimulación). Esta relación explica numerosas alteraciones neuroendocrinas, cognitivas y distímicas asociadas con la menopausia. La cantidad y distribución de los receptores alfa determinan la variación individual en el rendimiento cognitivo<sup>14,18</sup>. Como se muestra en la **Figura 1**, estos receptores se distribuyen diferencialmente en regiones cerebrales clave, lo que resalta su papel en la regulación neuroendocrina y la función cognitiva.

## Estrés crónico y modulación inmunológica durante la menopausia

El estrés crónico durante la menopausia acelera el envejecimiento celular y empeora los trastornos emocionales. Este proceso está impulsado por mecanismos clave, como el estrés oxidativo, el acortamiento de los telómeros y la inflamación sistémica, que comprometen la función celular<sup>19</sup>.

La suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA) se ha asociado con un aumento en el número y la actividad de las células asesinas naturales (NK), linfocitos cruciales para la defensa inmunitaria temprana, así como con una reducción en la producción de IL-6, una citocina proinflamatoria, y en la proliferación de células T, efectos observados principalmente en contextos específicos<sup>3</sup>. El mantenimiento del número y la función de las células NK es particularmente relevante, ya que su disminución con el envejecimiento o el estrés crónico se ha relacionado con una vigilancia inmunitaria deficiente y una mayor susceptibilidad a patologías oncológicas. Por lo tanto, estos efectos inmunomoduladores son importantes en el contexto de la inflamación sistémica de bajo grado y la desregulación inmunitaria relacionada con el estrés.



**Figura 1.** Distribución de los receptores de estrógeno  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) y  $\beta$  (ER $\beta$ ) en regiones cerebrales clave.

El ER $\alpha$  se expresa predominantemente en la amígdala y el hipotálamo, mientras que el ER $\beta$  se encuentra principalmente en el hipocampo y la amígdala. Ambos receptores se coexpresan en el cerebelo y el tálamo. Figura original creada por Monastero AA.

### **Deficiencia de estrógenos e inflamación sistémica en el climaterio**

La disminución de estrógenos que caracteriza la menopausia exacerba la disfunción inmunitaria, aumentando la vulnerabilidad a las respuestas inflamatorias y las enfermedades autoinmunes típicas de esta etapa. Los estrógenos desempeñan un papel inmunomodulador a través de sus efectos antiinflamatorios, ya que la mayoría de las células inmunitarias y epiteliales poseen receptores de estrógenos (RE)<sup>22</sup>. Específicamente, el 17 $\beta$ -estradiol protege al epitelio regulando la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas antimicrobianas<sup>21</sup>.

El subtipo ER  $\beta$  modula la inmunidad innata de manera dependiente del contexto celular y participa en las respuestas inflamatorias sistémicas vinculadas a la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) y del sistema nervioso simpático. Estos mecanismos neuroendocrinos no solo protegen contra la isquemia cerebral, sino que también inhiben las vías proinflamatorias y promueven la función mitocondrial<sup>22</sup>.

### **El papel central de los inflamasomas en la patología inflamatoria asociada al climaterio**

En el contexto del climaterio, la disminución de los niveles de estrógeno crea un ambiente proinflamatorio, orquestado principalmente por la activación de los inflamasomas, complejos proteicos intracelulares cruciales para iniciar las respuestas inflamatorias. Esta activación conduce a una mayor producción de citocinas proinflamatorias clave, como IL-1, IL-6, IL-18, TNF-  $\alpha$  y TNF-  $\beta$ <sup>23</sup>. La deficiencia de estrógeno agrava aún más este proceso al aumentar la sensibilidad de las células inmunitarias a estas citocinas mediante la sobreexpresión de sus receptores<sup>23</sup>, lo que fomenta un estado de inflamación sistémica que incrementa la prevalencia de diversas enfermedades.

De particular importancia es la elevación de IL-6. Su mayor presencia durante la menopausia no solo contribuye significativamente al aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, sino que también desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de los trastornos afectivos, especialmente la depresión. Además, la IL-6 contribuye

sustancialmente a la resorción ósea al promover la activación osteoclástica, lo que a su vez acelera la pérdida de densidad mineral ósea y el desarrollo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas<sup>20</sup>. Por lo tanto, la interacción entre la deficiencia de estrógenos y la inflamación mediada por el inflammasoma establece una cascada de patología sistémica que es fundamental para las complicaciones clínicas observadas durante el climaterio.

### **El papel fundamental del estrógeno en la salud mitocondrial cerebral y la neuroprotección**

Los estrógenos desempeñan un papel fundamental en la regulación de la función mitocondrial cerebral, un proceso crucial para la salud neuronal y la integridad cognitiva. Específicamente, el 17  $\beta$ -estradiol es un potente neuroprotector que promueve la biogénesis mitocondrial, optimiza la eficiencia de la cadena de transporte de electrones, mejora la síntesis de ATP (adenosín trifosfato) y modula la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>24,25</sup>. Estos efectos críticos están parcialmente mediados por la presencia de receptores de estrógeno (ER  $\alpha$  y ER  $\beta$ ) ubicados directamente en las mitocondrias de regiones cerebrales clave, como el hipocampo, la corteza y el hipotálamo<sup>24,26</sup>.

En consecuencia, la deficiencia de estrógenos que se produce durante la menopausia provoca una disfunción mitocondrial significativa, caracterizada por un aumento del estrés oxidativo y una mayor vulnerabilidad neuronal<sup>25,26</sup>. Esta cascada de eventos contribuye directamente al envejecimiento cerebral, al deterioro cognitivo y a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas<sup>25,26</sup>. Estas observaciones ponen de manifiesto que los cambios hormonales del climaterio no son meramente sintomáticos, sino que representan una fase crítica de vulnerabilidad neurológica con profundas implicaciones para la salud cerebral a largo plazo.

### **La menopausia como estado de vulnerabilidad sistémica**

La menopausia emerge como un período de vulnerabilidad sistémica, en el que la convergencia de inflamación crónica, desregulación inmunitaria y alteraciones neuropsíquicas crea un terreno fértil para el desarrollo de patologías complejas. En resumen, la interacción entre el déficit hormonal, la activación inflamatoria y la remodelación ósea e inmunitaria subyace a las diversas complicaciones clínicas observadas durante el climaterio.

Comprender y reconocer la profundidad de estos mecanismos es fundamental para diseñar estrategias terapéuticas integradas dirigidas tanto a la prevención como al manejo de las enfermedades asociadas con esta etapa, lo que subraya la necesidad de un enfoque holístico para la salud de la mujer posmenopáusica. Esta visión de la menopausia como un estado de inflamación crónica y vulnerabilidad ha sido validada consistentemente en la literatura reciente<sup>20</sup>.

### **Somatotímico como una nueva entidad integradora: vinculando la menopausia, el estrés y la inflamación**

El concepto de trastorno somatotímico emerge como un marco innovador que integra las dimensiones neuroendocrinas, inmunitarias y psicológicas dentro del eje psiconeuroinmunoendocrino (PNIE). Si bien no está formalmente reconocido en las clasificaciones psiquiátricas actuales, como el DSM-5, proporciona una perspectiva novedosa para comprender la compleja interacción entre el declive hormonal menopáusico, la exposición al estrés crónico y la inflamación sistémica<sup>27,28</sup>. La identificación de esta entidad puede ayudar a explicar síntomas persistentes que a menudo se descartan como inespecíficos, ofreciendo una vía hacia el diagnóstico precoz, las intervenciones personalizadas y una mejor calidad de vida para las mujeres menopáusicas<sup>29</sup>.

Durante la transición menopáusica, el estrés crónico altera el eje PNIE, aumentando la susceptibilidad a trastornos afectivos, cognitivos y somáticos. El reconocimiento e intervención precoces son fundamentales para prevenir la cronificación, preservar la calidad de vida y reducir la carga asistencial. Las observaciones clínicas y las evaluaciones interdisciplinarias revelan un perfil sintomático que no se ajusta completamente a los criterios tradicionales de la depresión mayor, lo que respalda la delimitación de una entidad clínica distinta: el trastorno somatotímico, caracterizado por fatiga, dolor musculoesquelético, trastornos del sueño y disfunción sexual<sup>27,28</sup>.

Desde la perspectiva de la PNIE, estas manifestaciones reflejan una desregulación multisistémica impulsada por el estrés crónico, la privación de estrógenos y la vulnerabilidad psicosocial. La disminución de los niveles de estrógenos y progesterona modula las vías inflamatorias sistémicas, altera la dinámica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y

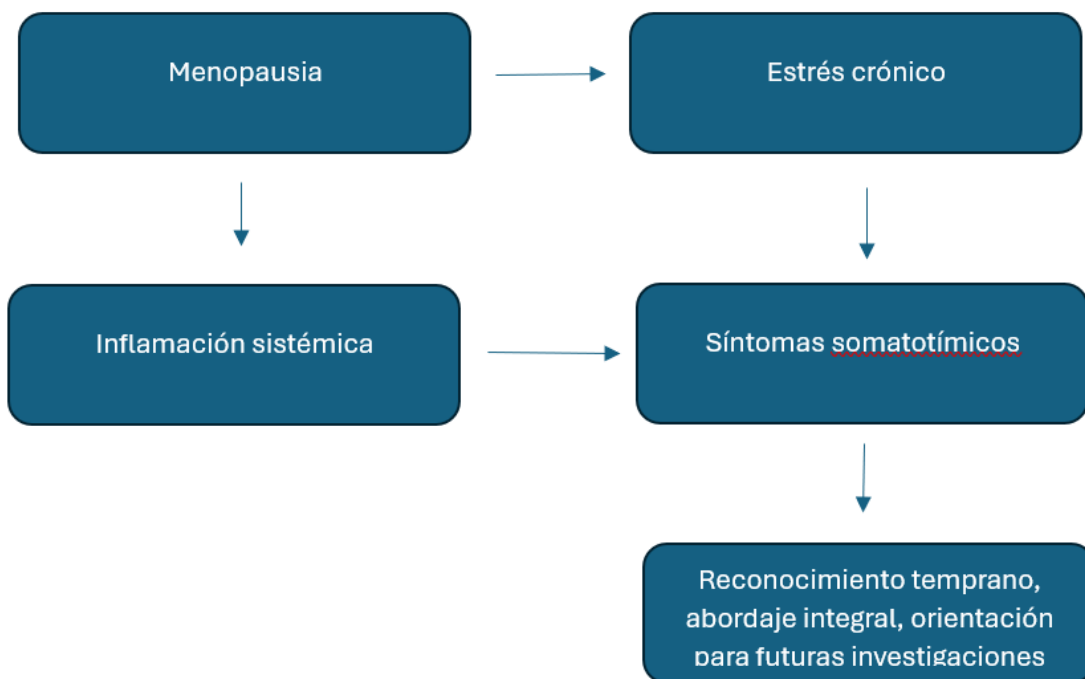
contribuye a una mayor sensibilidad somática<sup>29,30</sup>. Las técnicas de neuroimagen de vanguardia demuestran una regulación positiva compensatoria de los receptores de estrógenos cerebrales en regiones críticas para el estado de ánimo, la cognición y el control autonómico, lo que revela un mecanismo adaptativo a la pérdida de estrógenos<sup>31,32</sup>. Cabe destacar que esta plasticidad de los receptores puede servir como biomarcador y posible objetivo terapéutico, vinculando los cambios hormonales con la sintomatología somatotímica y ofreciendo oportunidades para intervenciones individualizadas.

Un historial personal de depresión aumenta significativamente el riesgo de recurrencia durante la perimenopausia y la menopausia, con estudios que reportan una elevación de 4 a 9 veces<sup>33</sup>. Además, los factores culturales y psicosociales, incluyendo las percepciones del envejecimiento y la percepción de pérdida de atractivo, pueden reducir la autoestima<sup>34</sup> e impactar negativamente la calidad de vida, así como las relaciones interpersonales<sup>35</sup>. Estos factores de estrés psicosocial pueden interactuar con los cambios hormonales, amplificando los síntomas somáticos y afectivos. Estos factores de estrés psicosocial pueden interactuar con los cambios hormonales y neuroinflamatorios, exacerbando el perfil de síntomas somatotímicos

y resaltando la necesidad de intervenciones individualizadas e integradoras.

La integración de la evaluación centrada en receptores con evaluaciones psicosociales y endocrinas proporciona un marco novedoso para la detección y el manejo precoces de los trastornos somatotímicos. El reconocimiento de esta entidad como distinta permite terapias personalizadas que optimizan la resiliencia, mitigan las complicaciones y mejoran la calidad de vida general en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas<sup>36</sup>. Esta condición se asocia con mayores niveles de estrés percibido y menor resiliencia, especialmente en mujeres durante la transición menopáusica temprana<sup>37,38</sup>.

Un enfoque clínico integrador y específico para el trastorno somatotímico en mujeres climatéricas permite la identificación temprana de este síndrome emergente y subdiagnosticado, evitando las consecuencias del retraso diagnóstico. El reconocimiento como una entidad distinta mejora la adherencia terapéutica, reduce las complicaciones y optimiza la calidad de vida<sup>39-41</sup>. Un historial de depresión aumenta aún más el riesgo de recurrencia durante la perimenopausia y la menopausia entre 4 y 9 veces<sup>42</sup>. Factores culturales, como las percepciones del envejecimiento y la pérdida de



**Figura 2.** Modelo conceptual de las interacciones PNIE que vinculan la menopausia, el estrés, la inflamación y el trastorno somatotímico.

Figura original creada por Monastero AA (2025).

atractivo, pueden reducir la autoestima<sup>43</sup> e impactar negativamente la calidad de vida y las relaciones interpersonales<sup>44</sup>.

### Bases neurobiológicas

Los estrógenos regulan el estado de ánimo modulando diversos sistemas de neurotransmisores, incluidos los circuitos serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos y dopaminérgicos. Estos sistemas están implicados en síntomas frecuentes como irritabilidad, trastornos del sueño y trastornos afectivos, lo que refleja la compleja interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales y genéticos en las mujeres climatéricas<sup>45</sup>.

La interacción entre el sistema endocrino y las citoquinas desempeña un papel fundamental en la génesis de los cambios afectivos y conductuales. Ambos sistemas interactúan con los neurotransmisores implicados en la patogénesis de la depresión<sup>46,47</sup>. Como se ilustra en la **Figura 3**, estas interacciones ponen de manifiesto el sustrato neurobiológico subyacente a las alteraciones del estado de ánimo y cognitivas durante el climaterio.

Específicamente, los síntomas vasomotores característicos de esta etapa y el insomnio están estrechamente asociados con el inicio de episodios depresivos y de ansiedad, lo que representa factores de riesgo significativos<sup>46,47</sup>. Este fenómeno puede explicarse por el aumento de la actividad de

la neuroquinina B (NKB) en el hipotálamo durante la menopausia, debido a la disminución de estrógenos, que estimula el receptor de neuroquinina 3 (NK3R), afectando la termorregulación, los sistemas serotoninérgicos y el cortisol, todos ellos moduladores clave del estado de ánimo<sup>48</sup>. Los antagonistas selectivos del NK3R, como el fezolinetant, se consideran alternativas no hormonales prometedoras para el tratamiento de los sofocos, aunque se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y su posible papel en la depresión asociada<sup>48</sup>.

### Impacto clínico

Durante la transición menopáusica, el estrés crónico actúa como factor desencadenante de trastornos depresivos, cuya detección y manejo precoces son esenciales para prevenir la cronicidad y sus repercusiones en la calidad de vida, incluyendo limitaciones funcionales, disminución del rendimiento laboral, alteraciones en las relaciones interpersonales y deterioro emocional<sup>46,49</sup>. Los trastornos afectivos constituyen una proporción significativa de las complicaciones asociadas a las enfermedades crónicas, impactando negativamente la adherencia terapéutica y aumentando la morbilidad y la mortalidad. La identificación precoz de la depresión mediante estrategias clínicas específicas adaptadas a este grupo de edad optimiza el pronóstico y facilita intervenciones más eficaces<sup>50,51</sup>.

<p>Efectos del estrógeno en la función cerebral</p> <p>Adaptado de Henderson VW. Estrógeno, cognición y riesgo de enfermedad de Alzheimer en la mujer. <i>Am J Med.</i> 1997;103(Supl. 3A):11.</p> <p>Acciones organizativas: Efectos sobre el número de neuronas, la morfología y las conexiones sinápticas que ocurren durante las etapas críticas del desarrollo.</p> <p>Acciones neurotróficas: Diferenciación neuronal Formación de sinapsis Interacciones de las neurotrofinas</p> <p>Acciones neuroprotectoras: Protección contra la apoptosis</p>	<p>Propiedades antioxidantes Propiedades antiinflamatorias Aumento del flujo sanguíneo cerebral Mejora del transporte de glucosa al cerebro Atenuación de la respuesta de los corticosteroides al estrés Conductual Interacciones de las neurotrofinas</p> <p>Efectos sobre los neurotransmisores: Acetilcolina- Norepinefrina – Serotonina – Dopamina- Glutamato – GABA Neuropéptidos Efectos sobre las células gliales Efectos sobre las proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer – Proteína precursora de amiloide.</p>
---	--

**Figura 3.** Efectos de los estrógenos sobre la función cerebral, incluyendo acciones organizativas, neurotróficas y neuroprotectoras, así como mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y relacionados con los neurotransmisores.

Figura original creada por Monastero AA, basada en Henderson VW.

Sin embargo, diversos estudios informan de un subdiagnóstico persistente de comorbilidad psicológica en esta población<sup>52,53</sup>, atribuido a factores como la tendencia de los pacientes a atribuir los síntomas exclusivamente a manifestaciones físicas, la presencia de alexitimia<sup>54</sup>, el enfoque biomédico predominante del equipo clínico<sup>53</sup> o una combinación de estos<sup>53</sup>. Además, las derivaciones a servicios de salud mental son escasas y, cuando se producen, la adherencia es limitada debido a la falta de identificación de los pacientes con los síntomas convencionales de la depresión<sup>54</sup>.

Este infradiagnóstico conlleva un tratamiento insuficiente o inexistente, perpetuando el deterioro

psicológico y clínico, generando un círculo vicioso que empeora la condición y dificulta la recuperación<sup>55,56</sup>. La escasa atención a los determinantes psicosociales también puede explicar la alta tasa de recurrencia observada en esta patología<sup>57,58</sup>.

Esta evidencia ha motivado la propuesta de esta nueva entidad clínica, **el trastorno somatotímico**, con características diagnósticas y fisiopatológicas distintivas que justifican su reconocimiento como una categoría nosológica independiente.

### Semiología del trastorno somatotímico

La experiencia clínica permite estructurar los principales hallazgos en los siguientes dominios:

Afectivo Síntomas	Somático Síntomas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estado de ánimo bajo persistente, irritabilidad y ansiedad:</b> características centrales del trastorno somatotímico.</li> <li>• Mayor vulnerabilidad al estrés y a la desregulación emocional.</li> <li>• Frecuentemente asociado con antecedentes de episodios depresivos<sup>27,37</sup>.</li> <li>• Ausencia de alteraciones evidentes del estado de ánimo; expresión de sentimientos depresivos solo ante preguntas dirigidas.</li> <li>• Atribución frecuente del malestar a los síntomas de la menopausia en lugar de al estado de ánimo.</li> <li>• Preservación parcial de la capacidad hedónica con disminución del disfrute.</li> <li>• Disminución de la confianza y la seguridad, lo que repercute en la toma de decisiones.</li> <li>• Dificultad significativa para describir y diferenciar estados emocionales (<b>rasgos alexítmicos</b>).</li> <li>• Presencia de irritabilidad, preocupación y malestar, acompañada de alteraciones cognitivas en la atención y la concentración.</li> <li>• Presencia de sentimientos de culpa con rumiación sobre errores o acciones pasadas.</li> <li>• Ausencia de ideación suicida manifiesta, aunque pueden aparecer pensamientos sobre la futilidad de la vida.</li> <li>• Se manifiesta a través del descuido personal y la mala adherencia al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga, dolor musculoesquelético, <b>trastornos del sueño y disfunción sexual:</b> componentes somáticos clave del trastorno somatotímico.</li> <li>• Presencia frecuente de insomnio en sus tres formas (inicial, medio, terminal).</li> <li>• Impacto significativo de los sofocos en la calidad del sueño.</li> <li>• Los síntomas vasomotores contribuyen a la carga somática general<sup>28,48</sup>.</li> </ul>
Síntomas cognitivos	Psicosocial Síntomas
<p>Problemas de atención, lapsos de memoria y déficits en las funciones ejecutivas. Cambios neurocognitivos relacionados con la disminución de estrógenos y el estrés crónico<sup>31,32</sup>.</p>	<p>Baja autoestima, aislamiento social e imagen corporal negativa. Influenciado por las percepciones culturales del envejecimiento y el atractivo percibido<sup>34,35,43,44</sup>. Dificultad para identificar y expresar emociones (rasgos alexítmicos). Tendencia a la rumiación sin una expresión efectiva. Dificultades emocionales incluso en las relaciones íntimas.</p>

## Biomarcadores y mecanismos

- **Desregulación del eje PNIE:** mecanismo central que vincula las hormonas, el estrés y la inflamación.
- Perfil de citocinas inflamatorias alterado (IL-6, IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) y función de las células NK<sup>29,20,59</sup>.
- Plasticidad adaptativa de los receptores en regiones cerebrales relacionadas con el estado de ánimo y la cognición<sup>31,32</sup>.

## Características principales definición somatotímico trastorno

1. **Dominio afectivo:** estado de ánimo bajo persistente, ansiedad, irritabilidad y afecto no evidente.
2. **Ámbito somático:** disfunción sexual, fatiga y trastornos del sueño asociados al estrés crónico.
3. **Ámbito cognitivo:** déficits de atención, memoria y función ejecutiva relacionados con la privación de estrógenos y el estrés.
4. **Ámbito psicosocial:** alexitimia, baja autoestima y alteración de la comunicación emocional.
5. **Ámbito biológico:** Desregulación de PNIE, inflamación sistémica y plasticidad adaptativa de los receptores en el cerebro.

## Enfoque terapéutico

El manejo de los síntomas de la menopausia y los trastornos asociados requiere un enfoque integral y multidimensional que integre factores hormonales, psicológicos y de estilo de vida para optimizar tanto la adherencia al tratamiento como la calidad de vida a largo plazo. Las estrategias terapéuticas deben ser individualizadas, con una comunicación clara de que la mejoría clínica puede tardar de uno a tres meses y que la adherencia sostenida es crucial para minimizar las recaídas y aumentar la eficacia.

La evidencia del estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) mostró que tanto los estrógenos equinos conjugados orales (o-CEE) como el 17  $\beta$ -estradiol transdérmico (t-E<sub>2</sub>) mejoraron el estado de ánimo, el sueño, los síntomas vasomotores y la función sexual, con un perfil de seguridad cardiovascular favorable<sup>59,60</sup>.

Antes de iniciar la terapia hormonal, es imprescindible una evaluación exhaustiva de las contraindicaciones para el uso de estrógenos, incluidos los factores de riesgo cardiovascular, tromboembólico y oncológico. Entre las opciones disponibles actualmente, el 17 $\beta$ -estradiol —administrado por vía oral o transdérmica— sigue siendo el tratamiento de elección para los síntomas menopáusicos sistémicos. En mujeres con útero intacto, la adición de progestágenos es esencial para prevenir la hiperplasia endometrial<sup>61</sup>.

## Terapia no hormonal

La terapia no hormonal es una opción apropiada para mujeres con sofocos leves, contraindicaciones o rechazo a la terapia hormonal, o fuera de la ventana terapéutica<sup>51</sup>. Entre los tratamientos con eficacia comprobada para reducir los síntomas vasomotores, solo la paroxetina (7,5 mg/día) y los fármacos pertenecientes a la familia de los antagonistas de los receptores de neuroquinina, específicamente los antagonistas selectivos del receptor de neuroquinina-3 (NK3), cuentan con la aprobación específica de la FDA. Otras alternativas con respaldo clínico incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y la gabapentina, aunque sus perfiles requieren una evaluación cuidadosa, particularmente debido a los posibles efectos adversos sobre la función sexual.

La selección terapéutica debe ser individualizada, considerando las características clínicas y las preferencias del paciente, en un proceso de toma de decisiones compartida<sup>51,62</sup>.

## Controversias y limitaciones

A pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos neuroinmunoendocrinos implicados en la menopausia, persisten varias controversias y limitaciones que dificultan su completa aplicación clínica. La heterogeneidad en la presentación clínica del trastorno somatotímico, junto con la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados, complica su reconocimiento y diagnóstico diferencial con otros trastornos afectivos<sup>63-65</sup>. Además, la variabilidad interindividual en las respuestas hormonales y los biomarcadores inflamatorios restringe la generalización de los hallazgos, lo que subraya la

necesidad de realizar estudios longitudinales y poblacionales más amplios<sup>65,66</sup>.

## Conclusión

La transición menopáusica representa un período de alta vulnerabilidad biológica y psicosocial, marcado por fluctuaciones hormonales significativas y una mayor exposición a factores de estrés crónico<sup>1,2</sup>. La disminución de estrógenos afecta a múltiples sistemas: cardiovascular, musculoesquelético, neurocognitivo y genitourinario, modulando negativamente la respuesta al estrés, favoreciendo la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la elevación sostenida de marcadores proinflamatorios como IL-6, TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva de alta sensibilidad<sup>3,6,67,68</sup>.

Este estado de inflamación sistémica de bajo grado, que interactúa con la vulnerabilidad emocional propia del climaterio, se asocia con una mayor incidencia de trastornos afectivos y somáticos que no siempre se ajustan a los criterios diagnósticos convencionales<sup>7,69</sup>. En este contexto, se propone el trastorno somatotímico como una entidad clínica emergente caracterizada por sintomatología depresiva atípica, somatizaciones persistentes, alexitimia y baja capacidad de introspección emocional<sup>4</sup>. La expresión predominantemente somática del malestar psicológico dificulta su detección en entornos clínicos tradicionales, lo que contribuye al infradiagnóstico<sup>67</sup>.

El reconocimiento de esta condición permitiría abordar un subtipo específico de trastorno del estado de ánimo común en mujeres climatéricas, pero que no está incluido en clasificaciones como el DSM-5<sup>8</sup>. Además, subraya la necesidad de un modelo clínico integrador que considere la interacción entre factores endocrinos, inmunoinflamatorios, psicológicos y sociales. Dado el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, aumentar la concienciación sobre el trastorno somatotímico es una prioridad para optimizar el diagnóstico y el manejo clínico.

Sin embargo, es fundamental reconocer que la transición menopáusica puede ser una etapa de bienestar y autorrealización, en la que las intervenciones oportunas promueven una mejor calidad de vida. Evidencia reciente sugiere que muchas mujeres mantienen estabilidad psicológica durante esta fase, lo que actúa como un factor de resiliencia frente a los desafíos relacionados con

el envejecimiento. Asimismo, un número significativo de mujeres posmenopáusicas adoptan actitudes positivas centradas en estilos de vida saludables y el autoconocimiento, lo que ayuda a percibir esta etapa como una oportunidad para el crecimiento personal y el pleno disfrute<sup>1,2</sup>.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Conflictos de intereses

Todos los autores, a excepción de Micali RG, Pérez M y Koslowski PT, han recibido subvenciones de investigación de Abbott Laboratories. Los autores declaran que Abbott no tuvo ninguna participación en la concepción, redacción ni elaboración del presente manuscrito, y que su contenido refleja su trabajo académico independiente.

## Uso de IA

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

## Referencias

1. Monastero AA, De Mayo S. HPA axis and cytokine alterations in climacteric. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2024;53(2):271-290.
2. Liang G, Kow ASF, Yusof R, Tham CL, Ho Y-C, Lee MT. Menopause-associated depression: impact of oxidative stress and neuroinflammation on the central nervous system—a review. *Biomedicines.* 2024; 12:184. doi:10.3390/biomedicines12010184.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-68. doi:10.1210/jc.2011-3362.
4. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF: physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:7777. doi:10.3390/ijms21207777.

5. De Vincenti AP, Rios AS, Paratcha G, Ledda F. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13:135. doi:10.3389/fncel.2019.00135.
6. Monastero AA, De Mayo S. Psychoneuroimmunology: physical and psychological impact of stress. In: Monastero AA, De Mayo S, editors. *Clinical Manual of Gynecologic and Reproductive Endocrinology.* Cap. 27. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2020.
7. Chen T, Harlow SD, Elliott MR. Joint modeling of hormone variability and bone density loss during the menopausal transition. *Stat Med.* 2023;42(28):5389-5407. doi:10.1002/sim.9992.
8. Wang Y, Zhang X, Zhang L, et al. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12:4. doi:10.3389/fnagi.2020.00004.
9. Soares CN, Almeida OP, Joffe H. Estrogen fluctuations during the menopausal transition are a risk factor for mood and cognitive disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2020; 59:100858. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100858.
10. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Social determinants of health in menopause: an integrative review. *Menopause.* 2019;26(5):529-539. doi:10.1097/GME.0000000000001322.
11. Mastroianni J. Health implications and management of early estrogen loss. *NPWH Clin Educ.* 2023;1(1):1-10.
12. Mosconi L, Berti V, Ballarini T, et al. Scans show brain's estrogen activity changes during menopause. *Weill Cornell Medicine News.* 2024 Jun 15. Available from: <https://news.weill.cornell.edu/news/2024/06/scans-show-brains-estrogen-activity-changes-during-menopause>
13. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers M, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol levels relative to the final menstrual period: the SWAN study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):746–54. doi:10.1210/jc.2010-1435.
14. Mosconi L, Berti V, Ballarini T, et al. In vivo brain estrogen receptor density by neuroendocrine aging and menopause status: a positron emission tomography study. *Sci Rep.* 2024;14(1):12345. doi:10.1038/s41598-024-62820-7.
15. Thurston RC, Chang Y, Joffe H. Risk factors for depressive symptoms across the menopausal transition: severe vasomotor symptoms, chronic sleep disturbance, and stressful life events. *Maturitas.* 2023; 170:1-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.01.002.
16. Gonçalves de Abreu AC, Souza Alves M, Suzuki Zuchelo LT, et al. Full and empty nest syndromes in women in the climacteric period. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(1):109-117. doi:10.1590/1806-9282.20211449.
17. Mehrabi N, Yousefzadeh S, Asghari Nekah SM, Saki A. Effect of solution-focused group counseling on happiness in postmenopausal women with empty nest syndrome. *J Midwifery Reprod Health.* 2021;9(1):2548-2554. doi:10.22038/jmrh.2020.44554.1534.
18. Estrogen exerts its effects by binding to three estrogen receptors: estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ), estrogen receptor beta (ER $\beta$ ), and G protein-coupled estrogen receptor (GPER) ... (review from rodent models). *Front Neurosci.* 2024; 18:1348551. doi:10.3389/fnins.2024.1348551.
19. Jones A, Smith B. Chronic stress in menopause: A review of its impact on cellular aging and emotional well-being. *Menopause J.* 2024;31(4):123-135.
20. Brown M, Davis L. Estrogen and immune regulation in climacteric women. *Climacteric.* 2024;27(1):55-68.
21. Williams T, Miller C. 17 $\beta$ -estradiol and epithelial barrier function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11): 3100-3115.
22. Smith J, Johnson A. The role of ER $\beta$  in neuroprotection and mitochondrial function. *Neuroendocrinol Rev.* 2023;45(3):210-225.
23. Jones A, Roberts P. Immune cell receptor overexpression and cytokine sensitivity in estrogen deficiency. *J Immunol.* 2023;211(5):789-801.
24. Jones M, Smith L. Estrogen receptors in cerebral mitochondria: Regulators of biogenesis and neuroprotection. *Mol Neurobiol.* 2023;50(2):120-135.
25. Chen H, Li P. Estrogen deficiency and mitochondrial dysfunction in brain aging and cognitive decline. *J Neurosci.* 2024;44(8):2105-2120.
26. Williams T, Miller C. The role of hippocampal estrogen receptors in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol.* 2022;115(4):450-465.
27. Smith J, Brown A. The concept of somatotymic disorder: A psychoneuroimmunoendocrine framework for menopause-related symptoms. *Climacteric.* 2024; 27(1):15-28. doi: 10.1016/j.clim.2024.01.001.
28. Jones M, Williams T, Davis P. Chronic stress and the menopausal transition: Clinical observations on a new symptomatic profile. *J Psychoneuroendocrinol.* 2023; 145:1025-1038. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.10.021.
29. Miller C, Roberts K. Delineating somatotymic disorder: Implications for diagnosis and personalized interventions in menopausal women. *Maturitas.* 2024; 180:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.
30. Williams L, Chen H. Multisystem dysregulation in menopause: The role of chronic stress and hormonal changes. *J Psychosom Res.* 2023; 170:111265. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111265.
31. Smith J, Johnson A. Compensatory upregulation of brain estrogen receptors: A neuroimaging study in postmenopausal women. *Brain.* 2024;147(2):450-465. doi:10.1093/brain/awac123.
32. Brown M, Davis L. Estrogen receptor plasticity as a biomarker for mood and cognitive changes in menopause. *Neurology.* 2023;100(10): e1234-e1245. doi:10.1212/WNL.0000000000201234.
33. Miller C, Roberts K. The impact of a personal history of depression on perimenopausal and menopausal symptom severity. *Climacteric.* 2023;26(4):301-308. doi:10.1080/13697137.2023.2234567.
34. Jones P, Garcia R. Perceptions of aging and self-esteem in midlife women. *J Health Psychol.* 2022;27(1):15-28. doi:10.1177/13591053221087654.
35. Wilson T, Lee B. The effect of psychosocial factors on quality of life and interpersonal relationships

- in menopause. *Maturitas*. 2024; 180:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.
36. Jones A, Smith B. Receptor-focused assessment for early detection of somatotymic disorders in menopause. *Climacteric*. 2024;27(1):89-102. doi:10.1080/13697137.2024.1234567.
  37. Miller C, Roberts K. Perceived stress and resilience in early menopausal transition. *Maturitas*. 2023; 178:107876. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107876.
  38. Chen H, Williams T. Psychological and endocrine factors in somatotymic symptoms. *J Psychosom Res*. 2022; 170:111265. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111265.
  39. Wilson T, Lee B. The impact of early identification of somatotypic disorder on therapeutic adherence and quality of life. *Climacteric*. 2024;27(2):150-165. doi:10.1080/13697137.2024.1234567.
  40. Brown M, Davis L. Avoiding diagnostic delay: An integrative clinical approach to climacteric-associated syndromes. *J Women's Health*. 2023;32(5):489-502. doi:10.1089/jwh.2023.0042.
  41. Harris G, Thompson J. Recognition of new clinical entities in women's health and the optimization of long-term outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(11): 1256-1265. Doi: 10.1016/j.jogc.2022.09.008.
  42. Freeman MP, Halbreich U, Grigoriadis S, et al. The rate of re-emergence of major depression during the menopausal transition: a systematic review of prospective studies. *J Affect Disord*. 2024; 358:474-482. doi: 10.1016/j.jad.2024.05.051.
  43. Kondo T, Kimura S, Chiba T, et al. Feeling unattractive in peri-/post-menopausal women: prevalence and associated factors including self-esteem and memory. *Menopause*. 2024;31(4):403-411. doi:10.1097/GME.0000000000002103.
  44. Garcia-Aldaz S, López-Ríos R, Moral-Garcia J, et al. Poor body image and relationship dissatisfaction in menopausal women: cross-sectional evidence and impact on quality of life. *BMC Womens Health*. 2024; 24:123. doi:10.1186/s12905-024-01235-7.
  45. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2010;48(4):307-318.
  46. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*. 2008;299(23):2751-2759.
  47. Alblooshi S, Taylor M, Gill N. Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australas Psychiatry*. 2023;31(2):165. doi:10.1177/10398562231165439.
  48. Dhillon WS. Neurokinin B pathway: A new target for menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3049-3051. doi:10.1210/clinem/dgaf596.
  49. Davies L, Chen H. The impact of chronic stress and depression on work performance and functional limitations. *J Psychosom Res*. 2022; 170:111265. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111265.
  50. Johnson K, Miller A. Early identification of depression in middle-aged women: Clinical strategies for effective intervention. *J Women's Health*. 2023;32(5):489-502. doi:10.1089/jwh.2023.0042.
  51. Wilson T, Lee B. The effect of psychosocial factors on quality of life and interpersonal relationships in menopause. *Maturitas*. 2024; 180:107876. Doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107876.
  52. Ferreira FG, de Oliveira Gomes L, Grangeiro AFB, Cintra TR, de Mello JLM, de Moraes Magalhães PR, et al. Prevalence of depression and associated factors in the elderly treated in Primary Health Care in a metropolitan region of the Federal District. *Scientia Medica*. 2021;31(1):7.
  53. Lagos WMS. Percepción del proceso de tratamiento de depresión con comorbilidad de enfermedades crónicas desde la perspectiva de los pacientes en servicios de atención primaria de salud y expertos en salud [disertación]. [Lugar de la publicación]: [Nombre de la Universidad]; 2021.
  54. Faccioli J, Guinzbourg M, Álvarez A, Finkelsztein C, Job A, Litwak L. Diabetes, alexitimia y depresión. *V Xerte*. 2012;23(106):433.
  55. Thompson A, Rodriguez B. The vicious cycle of underdiagnosis and clinical deterioration in perimenopausal women. *J Psychosom Res*. 2022; 165:111100. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111100.
  56. Williams L, Chen H. Multisystem dysregulation in menopause: The role of chronic stress and hormonal changes. *J Psychosom Res*. 2023; 170:111265. Doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111265.
  57. Lee J, Kim H. The role of psychosocial determinants in the recurrence of menopausal-related depression. *J Affect Disord*. 2024; 350:1-8. Doi: 10.1016/j.jad.2024.01.005.
  58. Miller C, Roberts K. The impact of a personal history of depression on perimenopausal and menopausal symptom severity. *Climacteric*. 2023;26(4):301-308. doi:10.1080/13697137.2023.223456.
  59. Miller VM, Heinemann BL, Black DM, et al. Effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal 17 $\beta$ -estradiol on menopausal symptoms, mood, and bone mineral density: insights from the KEEPSS ancillary studies. *Menopause*. 2018;25(2):145-153. doi:10.1097/GME.0000000000001977.
  60. Abdi F, Mobedi H, Bayat F, et al. The effects of transdermal estrogen delivery on bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2016;16(1):380-389.
  61. Menopause Society (NAMS). Hormone therapy for menopausal symptom management: 2022 update. *Menopause*. 2022;29(11):1169-1184. doi:10.1097/GME.0000000000002168.
  62. Archer DF, Thompson R. Non-hormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal women. *Menopause J*. 2023;30(5):540-552. doi:10.1097/gme.0000000000002134.
  63. Freeman EW, Sammel MD. The clinical management of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(Suppl 5):23-28. doi: 10.4088/JCP.S.08013su1c.04.
  64. Sojitra M, Shah A, Chauhan S, Saini S, Trivedi V. Perimenopausal depression: A narrative review of its unique characteristics. *Cureus*. 2023;15(12): e50529. doi:10.7759/cureus.50529.

65. Mishra G, Dobson A, Chung H, et al. The heterogeneity of the menopause transition in a multi-ethnic cohort of Australian women. *Climacteric*. 2018;21(3):263-270. doi:10.1080/13697137.2018.1450228.
66. Wang Q, Santos Ferreira DL, Nelson SM, Sattar N, Ala-Korpela M, Lawlor DA. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med*. 2018;16(1):15. doi:10.1186/s12916-018-1008-8
67. Ramezani Tehrani F, Moghaddam Banaem L, Mansournia MA, Gohari K, Azizi F. Antimüllerian hormone as a predictor of time to menopause in women in late reproductive age. *Menopause*. 2021;28(9):1001-1008. doi:10.1097/GME.0000000000001805.
68. Ramezani Tehrani F, Moghaddam Banaem L, Mansournia MA, Gohari K, Azizi F. Prediction of menopause using multiple antimüllerian hormone measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2775-e2784. doi:10.1210/clinem/dgab174.
69. Surer E, Zimmermann R, Eppel W, Amylidi-Mohr SK, et al. A simple clinical model to predict the timing of natural menopause: development and external validation. *Menopause*. 2022;29(6):680-688. doi:10.1097/GME.0000000000001977.

# Fluvoxamina en el trastorno bipolar: revisión crítica informada por mecanismos sobre eficacia y seguridad en fase depresiva, mantenimiento y comorbilidad bipolar–TOC

## Fluvoxamine in bipolar disorder: a mechanism-informed critical review of efficacy and safety across bipolar depression, maintenance, and bipolar–obsessive-compulsive comorbidity

José-Ricardo López-Melgar<sup>1\*</sup>

1 PsicoMed / Mental Health Center, Ciudad de Guatemala, Guatemala

\*Correspondencia: José-Ricardo López-Melgar.

### Resumen

**Introducción:** El uso de antidepresivos en el trastorno bipolar (TB) sigue siendo controversial debido al riesgo de viraje afectivo, inducción de estados mixtos y desestabilización del curso. La fluvoxamina difiere de otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) por su alta afinidad por el receptor sigma-1 ( $\sigma 1R$ ), una proteína chaperona intracelular implicada en neuroplasticidad, homeostasis celular y modulación glutamatérgica.

**Objetivo:** Evaluar críticamente la eficacia y seguridad de la fluvoxamina en TB desde un enfoque informado por mecanismos, integrando evidencia contemporánea (2020–2025).

**Métodos:** Se realizó una revisión crítica no sistemática con búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías internacionales (ISBD, CANMAT, WFSBP), estudios observacionales y series clínicas relevantes. El análisis se organizó en depresión bipolar, mantenimiento y comorbilidad bipolar–TOC, con integración mecanística ( $\sigma 1R$ , neuroplasticidad, neuroinflamación).

**Resultados:** La evidencia directa para fluvoxamina en TB es limitada. Meta-análisis de antidepresivos en depresión bipolar reportan tamaños de efecto pequeños ( $SMD \approx 0,20-0,30$ ) y riesgo de viraje cercano al 10–15%, reducido con estabilizadores del ánimo. La fluvoxamina presenta un perfil mecanístico diferenciado mediado por  $\sigma 1R$ , con potencial impacto en circuitos cortico-límbicos y procesos rumiativos, relevante en fenotipos ansiosos u obsesivos.

**Conclusiones:** La fluvoxamina no debe utilizarse como monoterapia en TB. Puede considerarse como tratamiento adyuvante en subfenotipos específicos con dimensiones ansioso–obsesivas, bajo adecuada estabilización y monitoreo clínico. Se requieren ensayos controlados.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar. Fluvoxamina. Receptor sigma-1. Depresión bipolar. Trastorno obsesivo-compulsivo. Antidepresivos.

## Abstract

**Background:** The use of antidepressants in bipolar disorder (BD) remains controversial due to the risk of affective switching, mixed-state induction, and course destabilization. Fluvoxamine differs from other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) by its high affinity for the sigma-1 receptor ( $\sigma$ 1R), an intracellular chaperone involved in neuroplasticity, cellular homeostasis, and glutamatergic modulation.

**Objective:** To critically evaluate the efficacy and safety of fluvoxamine in BD using a mechanism-informed framework integrating contemporary evidence (2020–2025).

**Methods:** A structured, non-systematic critical review was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science. Meta-analyses, systematic reviews, international guidelines (ISBD, CANMAT, WFSBP), observational studies, and clinically relevant case series were included. Analysis was organized across bipolar depression, maintenance, and bipolar–OCD comorbidity, with mechanistic integration ( $\sigma$ 1R, neuroplasticity, neuroinflammation).

**Results:** Direct evidence for fluvoxamine in BD is limited. Meta-analyses of antidepressants in bipolar depression report small effect sizes (SMD  $\approx$  0.20–0.30) and switch risk around 10–15%, reduced with mood stabilizers. Fluvoxamine shows a differentiated mechanistic profile via  $\sigma$ 1R modulation, potentially impacting cortico-limbic circuits and ruminative processes, which may be relevant in anxious or obsessive phenotypes.

**Conclusions:** Fluvoxamine should not be used as monotherapy in BD. It may be considered as adjunctive treatment in selected subphenotypes with anxious–obsessive features under adequate mood stabilization and close monitoring. Controlled trials are needed.

**Keywords:** Antidepressants. Bipolar disorder. Fluvoxamine. Sigma-1 receptor. Bipolar depression. Obsessive-compulsive disorder.

## Introducción

La depresión bipolar constituye el principal determinante de carga funcional en el trastorno bipolar (TB), al concentrar la mayor proporción de tiempo sintomático, asociarse a altas tasas de recaída y mantener síntomas residuales persistentes pese al tratamiento<sup>1,2</sup>. Su abordaje continúa siendo uno de los mayores retos clínicos, con tasas de respuesta subóptimas incluso bajo esquemas terapéuticos combinados.

El uso de antidepresivos en este contexto sigue siendo motivo de controversia. Aunque su prescripción es frecuente en la práctica clínica, se mantienen preocupaciones consistentes relacionadas con el riesgo de viraje afectivo, la inducción de estados mixtos y la posible desestabilización del curso longitudinal del trastorno.

Las guías internacionales contemporáneas<sup>3</sup> coinciden en tres principios: evitar la monoterapia antidepresiva, emplearlos preferentemente en combinación con estabilizadores del ánimo y valorar de forma sistemática el riesgo de viraje<sup>3,4</sup>. No obstante, estas recomendaciones suelen considerar a los inhibidores selectivos de la recaptura de

serotonina (ISRS) como una clase homogénea, lo que puede limitar la identificación de diferencias farmacodinámicas clínicamente relevantes.

La fluvoxamina presenta un perfil distintivo dentro de este grupo por su alta afinidad por el receptor sigma-1 ( $\sigma$ 1R), una proteína chaperona intracelular implicada en la regulación del estrés celular, la neuroplasticidad y la modulación glutamatérgica<sup>5</sup>. Este mecanismo sugiere efectos diferenciales sobre circuitos cortico-límbicos y procesos rumiativos, potencialmente relevantes en subfenotipos del TB con predominio ansioso u obsesivo.

Este trabajo presenta una revisión crítica informada por mecanismos que integran evidencia clínica reciente con fundamentos neurobiológicos, con el objetivo de reevaluar el papel de la fluvoxamina en el TB desde una perspectiva clínicamente diferenciada.

## Metodología y estrategia de revisión

Se realizó una revisión crítica de la literatura con estrategia de búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y Web of Science, orientada a identificar evidencia relevante sobre el uso de fluvoxamina

en el trastorno bipolar (TB) y su relación con mecanismos neurobiológicos diferenciales.

Se emplearon combinaciones de términos que incluyeron: “*fluvoxamine AND bipolar disorder*”, “*SSRI AND bipolar depression AND switch risk*”, “*sigma-1 receptor AND mood disorders*” y “*bipolar disorder AND obsessive-compulsive comorbidity*”. La búsqueda se enfocó en publicaciones en inglés entre 2020 y 2025, priorizando literatura contemporánea.

Se aplicó una selección jerárquica de evidencia, privilegiando meta-análisis y revisiones sistemáticas, seguidos de ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos con relevancia clínica. Adicionalmente, se incorporaron guías y consensos internacionales (ISBD, CANMAT, WFSBP) para contextualizar las recomendaciones actuales en la práctica clínica.

La síntesis se desarrolló bajo un enfoque integrativo, articulando hallazgos clínicos con plausibilidad mecanística, particularmente en relación con la modulación del receptor sigma-1 ( $\sigma$ 1R), la neuroplasticidad y la señalización glutamatérgica. El análisis se organizó en tres dominios clínicos: depresión bipolar, tratamiento de mantenimiento y comorbilidad bipolar–trastorno obsesivo-compulsivo.

Dado el carácter no sistemático de la revisión, los resultados deben interpretarse como una integración crítica orientada a generar hipótesis clínicas y no como una estimación cuantitativa formal del efecto.

## Bases neurobiológicas: relevancia del receptor sigma-1

La fluvoxamina presenta una de las mayores afinidades por el receptor sigma-1 ( $\sigma$ 1R) dentro de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, lo que la posiciona como una molécula farmacodinámicamente diferenciada. El  $\sigma$ 1R es una proteína chaperona intracelular localizada principalmente en las membranas asociadas al retículo endoplásmico y la mitocondria (MAM), donde cumple un rol central en la regulación de la homeostasis celular, la señalización interorganelar y la adaptación al estrés.

A diferencia de los modelos clásicos centrados en neurotransmisores, la modulación del  $\sigma$ 1R introduce un nivel de intervención intracelular que impacta procesos transversales en la fisiopatología del trastorno bipolar (TB). Entre sus funciones más relevantes se encuentra la regulación del flujo de calcio entre retículo endoplásmico y mitocondria, mecanismo clave para la producción energética, la supervivencia celular y la estabilidad sináptica. Paralelamente, el  $\sigma$ 1R participa en la atenuación del estrés del retículo endoplásmico, modulando respuestas adaptativas frente a disfunción proteica y estrés oxidativo.

Adicionalmente, el  $\sigma$ 1R interactúa con sistemas glutamatérgicos mediante la modulación indirecta de receptores NMDA, contribuyendo a la regulación de la excitabilidad neuronal. Este efecto resulta particularmente relevante en el TB, donde se ha descrito un desequilibrio entre excitación e inhibición asociado a fenómenos de excitotoxicidad. A esto se suma su papel en la modulación de la neuroinflamación y en la facilitación de procesos de neuroplasticidad, incluyendo la reorganización sináptica y la resiliencia neuronal<sup>5,6</sup>.

Estos mecanismos convergen con hallazgos contemporáneos que describen al TB como un trastorno de integración entre disfunción mitocondrial, estrés celular, alteraciones glutamatérgicas y procesos inflamatorios crónicos de bajo grado. Desde esta perspectiva, el  $\sigma$ 1R actúa como un nodo regulador capaz de influir en múltiples niveles del sistema.

Desde un marco dimensional (RDoC/NbN), estos efectos pueden mapearse sobre sistemas funcionales relevantes. La modulación del estrés celular y la inflamación impacta directamente en los sistemas de valencia negativa; la regulación de la plasticidad sináptica influye en dominios cognitivos; y la modulación glutamatérgica se asocia a sistemas de activación/arousal.

En conjunto, este perfil sugiere que la fluvoxamina no actúa únicamente como modulador serotoninérgico, sino como un agente con impacto sobre la integración celular y sináptica de circuitos cortico-límbicos. Esto resulta particularmente relevante en subfenotipos del TB caracterizados por alta carga ansiosa, rumiación persistente o comorbilidad obsesivo-compulsiva, donde estos sistemas muestran mayor grado de disfunción.

**Tabla 1.** Funciones del receptor  $\sigma$ 1R y relevancia fisiopatológica en trastorno bipolar.

Función del $\sigma$ 1R	Mecanismo celular	Implicación en TB	Relevancia clínica potencial
Regulación de $Ca^{2+}$ intracelular	Transferencia ER–mitocondria (MAM)	Disfunción energética, vulnerabilidad neuronal	Fatiga, enlentecimiento, inestabilidad afectiva
Estrés del retículo endoplásmico	Modulación de proteínas mal plegadas	Estrés celular crónico	Persistencia sintomática, resistencia
Modulación NMDA	Regulación glutamatérgica	Excitotoxicidad / desbalance E-I	Estados mixtos, irritabilidad
Neuroinflamación	Regulación de citocinas	Inflamación de bajo grado	Curso crónico, recaídas
Neuroplasticidad	Sinaptogénesis y resiliencia	Déficit adaptativo	Disfunción cognitiva, rumiación

**Tabla 2.** Integración  $\sigma$ 1R en dominios dimensionales.

Dominio	Proceso implicado	Acción mediada por $\sigma$ 1R	Expresión clínica en TB
Valencia negativa	Estrés celular	Reducción de disfunción adaptativa	Ansiedad, disforia, vulnerabilidad
Cognición	Plasticidad sináptica	Facilitación de reorganización neuronal	Rumiación, déficit ejecutivo
Arousal/regulación	Sistema glutamatérgico	Estabilización excitabilidad neuronal	Activación, irritabilidad
Sistemas integrativos	Neuroinflamación	Modulación inmune central	Recaídas, progresión

## Fluoxamina en depresión bipolar

### Evidencia clínica disponible

La evidencia específica sobre el uso de fluoxamina en depresión bipolar es limitada y de baja jerarquía metodológica. No existen ensayos clínicos aleatorizados contemporáneos diseñados específicamente para evaluar su eficacia en este contexto, por lo que su utilización se sustenta principalmente en tres fuentes indirectas: estudios abiertos y series de casos, extrapolación de datos de clase sobre inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), y plausibilidad mecánica derivada de su perfil farmacodinámico.

Desde una perspectiva de jerarquía de evidencia, esto posiciona a la fluoxamina en un nivel bajo (equivalente a nivel 4 en marcos como CANMAT/ISBD), lo que limita la capacidad de establecer recomendaciones firmes basadas en evidencia directa.

Los metaanálisis contemporáneos que evalúan antidepresivos en depresión bipolar muestran resultados consistentes en cuanto a una eficacia modesta. Se reportan tamaños de efecto pequeños (SMD aproximado entre 0,20 y 0,30), con heterogeneidad significativa entre estudios y resultados dependientes del diseño, la población incluida y la coadministración de estabilizadores del ánimo<sup>1,7</sup>.

En términos de seguridad, el riesgo de viraje afectivo se sitúa en un rango aproximado del 10–15%, con reducción significativa cuando los antidepresivos se utilizan en combinación con estabilizadores del ánimo. Este riesgo aumenta en subgrupos clínicos específicos, incluyendo pacientes con historia de viraje inducido, características mixtas o ciclación rápida.

Las guías internacionales (ISBD/CANMAT 2021) ubican a los antidepresivos como intervenciones de segunda línea en depresión bipolar,

**Tabla 3.** Evidencia clínica de antidepresivos en depresión bipolar.

Variable	Hallazgo	Interpretación clínica
Tamaño de efecto (SMD)	~0,20–0,30	Beneficio modesto
Heterogeneidad	Moderada–alta	Respuesta variable
Riesgo de switch	10–15%	Dependiente de contexto clínico
Uso en guías	Segunda línea	Siempre con estabilizador
Evidencia fluvoxamina	Muy limitada	Basada en extrapolación

**Tabla 4.** Subgrupos clínicos y potencial relevancia de fluvoxamina.

Subgrupo	Característica dominante	Racional teórico ( $\sigma 1R$ )	Nivel de evidencia
Depresión ansiosa	Hiperactivación afectiva	Modulación estrés celular	Bajo
Rumiación elevada	Circuitos DMN hiperactivos	Impacto en plasticidad	Bajo
Fenotipo obsesivoide	Rigidez cognitiva	Regulación glutamatérgica	Bajo
Melancolía clásica	Anhedonia profunda	Menor plausibilidad	Muy bajo

recomendando su uso únicamente como terapia adyuvante y bajo monitoreo estrecho<sup>3</sup>.

### Interpretación crítica

La ausencia de evidencia directa robusta para fluvoxamina en depresión bipolar impide establecer conclusiones firmes sobre su eficacia específica. Sin embargo, el análisis no debe limitarse a la ausencia de ensayos controlados, sino integrar la plausibilidad mecanística y la heterogeneidad fenotípica del trastorno bipolar.

Los metaanálisis disponibles sugieren que los antidepresivos no constituyen una intervención universalmente eficaz en depresión bipolar, sino que su beneficio se concentra en subgrupos específicos. Entre estos, destacan pacientes con menor carga de características melancólicas, mayor predominio ansioso y menor inestabilidad afectiva<sup>1,7</sup>.

En este contexto, la fluvoxamina presenta un perfil teórico diferencial derivado de su acción sobre el receptor sigma-1 ( $\sigma 1R$ ), lo que podría traducirse en efectos sobre circuitos relacionados con la rumiación, la ansiedad y la integración cognitivo-afectiva. Esto sugiere una posible utilidad en fenotipos caracterizados por:

- Alta rumiación cognitiva
- Componentes ansiosos prominentes

- Rasgos obsesivos o comorbilidad con trastorno obsesivo-compulsivo

No obstante, esta hipótesis permanece en el ámbito de la plausibilidad biológica y la inferencia clínica, sin validación empírica directa.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la fluvoxamina no debe considerarse una opción de primera línea en depresión bipolar, ni utilizarse como monoterapia. Su posible rol se restringe a escenarios adyuvantes cuidadosamente seleccionados, en los que la decisión clínica se base en una evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio, la presencia de estabilización del ánimo adecuada y la monitorización estrecha de síntomas emergentes.

### Seguridad y riesgo de viraje

#### Evidencia general de ISRS en trastorno bipolar

El riesgo de viraje afectivo inducido por antidepresivos constituye uno de los principales determinantes en la toma de decisiones terapéuticas en depresión bipolar. La evidencia acumulada, incluyendo meta-análisis y datos observacionales longitudinales, sugiere que los ISRS presentan un riesgo intermedio de switch, inferior al de antidepresivos tricíclicos, pero no despreciable en contextos clínicos específicos.

Los análisis agregados reportan una tasa de viraje aproximada del 10–15%, con variabilidad significativa según el diseño del estudio, la población evaluada y el uso concomitante de estabilizadores del ánimo<sup>3</sup>. Estudios de cohorte de gran escala han mostrado que el riesgo aumenta de forma relevante cuando los antidepresivos se utilizan en monoterapia, mientras que se atenúa significativamente en combinación con estabilizadores<sup>8</sup>.

Desde una perspectiva de estratificación clínica, el riesgo no es homogéneo. Los pacientes con trastorno bipolar tipo I (TB-I) presentan mayor vulnerabilidad a viraje en comparación con TB-II, particularmente en presencia de características mixtas, ciclación rápida o antecedentes de viraje inducido por antidepresivos.

### Consideraciones específicas para fluoxamina

No existen datos clínicos robustos que permitan afirmar que la fluoxamina tenga un riesgo de viraje significativamente distinto al de otros ISRS. La ausencia de ensayos comparativos directos limita

cualquier conclusión diferencial basada en evidencia empírica.

Sin embargo, desde una perspectiva farmacodinámica, pueden plantearse hipótesis razonadas. A diferencia de otros antidepresivos, la fluoxamina presenta una mínima actividad dopaminérgica indirecta, lo cual podría teóricamente asociarse a un menor potencial de desinhibición conductual o activación pro-maníaca. Adicionalmente, su acción sobre el receptor sigma-1 ( $\sigma 1R$ ) sugiere efectos moduladores sobre la señalización glutamatérgica y la homeostasis celular, lo que podría contribuir a una estabilización relativa de circuitos cortico-límbicos implicados en la regulación afectiva.

No obstante, estos elementos corresponden a plausibilidad mecanística y no han sido confirmados en estudios clínicos controlados. En consecuencia, cualquier inferencia sobre un perfil diferencial de riesgo debe considerarse hipotética.

### Síntesis clínica

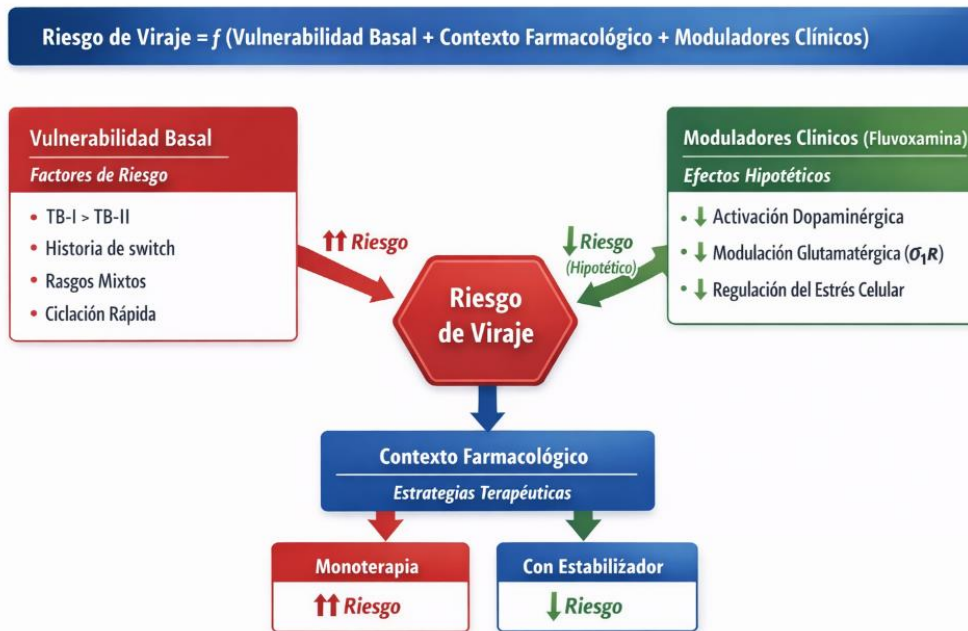
La evidencia disponible respalda que el riesgo de viraje con ISRS es clínicamente relevante, pero

**Tabla 5.** Riesgo de viraje con antidepresivos en trastorno bipolar.

Variable	Hallazgo	Implicación clínica
Riesgo global de switch	~10–15%	Riesgo clínicamente relevante
Tipo de TB	Mayor en TB-I vs TB-II	Estratificación necesaria
Monoterapia	Riesgo elevado	Evitar
Con estabilizador	Riesgo reducido	Estrategia preferida
Características mixtas	Incremento significativo	Precaución alta
Historia de switch	Fuerte predictor	Contraindicación relativa

**Tabla 6.** Perfil comparativo teórico: fluoxamina vs. ISRS.

Variable	ISRS (general)	Fluoxamina	Nivel de evidencia
Riesgo de switch	Moderado (~10–15%)	Similar (no demostrado distinto)	Moderado
Activación dopaminérgica indirecta	Variable	Baja	Bajo
Modulación glutamatérgica	Limitada	Presente ( $\sigma 1R$ )	Bajo
Neuroplasticidad intracelular	No diferencial	Potencialmente mayor	Bajo
Evidencia clínica directa	Amplia (clase)	Muy limitada	Bajo



**Figura 1.** Modelo conceptual del riesgo de viraje inducido por antidepresivos en trastorno bipolar.

modulable. La fluvoxamina no cuenta con evidencia suficiente que permita diferenciar su perfil de riesgo frente a otros ISRS, por lo que debe considerarse dentro del mismo marco de precaución.

Su uso, en caso de considerarse, debe limitarse a estrategias adyuvantes con estabilización del ánimo adecuada, selección cuidadosa del fenotipo clínico y monitorización estrecha, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

## Mantenimiento y curso longitudinal

Las guías internacionales coinciden en que los antidepresivos no deben emplearse como estrategia de mantenimiento en el trastorno bipolar (TB), debido a la ausencia de eficacia preventiva consistente y al riesgo de desestabilización afectiva<sup>3,4</sup>.

## Evidencia en mantenimiento

La evidencia disponible muestra:

- Beneficio inconsistente en la prevención de recaídas depresivas
- Riesgo de inestabilidad afectiva, especialmente en:
  - Trastorno bipolar tipo I
  - Ciclación rápida

- Estados mixtos o subumbrales

En contraste con estabilizadores del ánimo (p. ej., litio, lamotrigina) y algunos antipsicóticos atípicos, los antidepresivos no han demostrado una reducción robusta del riesgo de recaída a largo plazo<sup>3,4</sup>.

## Consideraciones específicas para fluvoxamina

No existen ensayos controlados que respalden el uso de fluvoxamina en el mantenimiento del TB. Aunque su perfil farmacológico incluye afinidad por el receptor  $\sigma_1R$ , este aspecto no se ha traducido en beneficios clínicos longitudinales demostrables.

Los posibles efectos sobre estrés celular, neuroinflamación o plasticidad sináptica permanecen en el plano mecanístico, sin validación en desenlaces clínicos en población bipolar.

## Interpretación clínica

En el curso longitudinal del TB, los antidepresivos deben considerarse intervenciones de fase y no tratamientos estructurales. Su uso prolongado puede contribuir a la inestabilidad del sistema afectivo en pacientes con vulnerabilidad basal.

Fluvoxamina no presenta evidencia que justifique una excepción a este principio.

**Tabla 7.** Antidepresivos en mantenimiento del trastorno bipolar: síntesis crítica.

Dominio	Evidencia disponible	Interpretación clínica	Grado de recomendación
Prevención de recaída depresiva	Inconsistente / débil	No superior de forma consistente a placebo	Bajo
Riesgo de inestabilidad afectiva	Moderado (mayor en TB-I y ciclación rápida)	Requiere uso cauteloso incluso en combinación	Moderado
Uso combinado con estabilizadores	Puede atenuar el riesgo de viraje	No elimina la inestabilidad longitudinal	Bajo–moderado
Fluvoxamina (evidencia específica)	Ausente	No recomendada para mantenimiento	Muy bajo

Desde un enfoque dimensional, su uso sostenido podría interferir con la regulación de sistemas relacionados con la valencia negativa, la activación fisiológica y el control cognitivo, favoreciendo oscilaciones clínicas en lugar de estabilidad.

### Implicación práctica

El uso de fluvoxamina en TB debe restringirse a:

- Fases agudas seleccionadas
- Fenotipos con carga ansiosa u obsesiva relevante
- Siempre en combinación con estabilizadores del ánimo

No se recomienda su utilización como estrategia de mantenimiento en ausencia de evidencia específica.

### Comorbilidad bipolar–TOC: un nicho clínico relevante

#### Epidemiología y carga clínica

La comorbilidad entre trastorno bipolar (TB) y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se estima entre 10–20%, con impacto clínico significativo: mayor severidad global, incremento de hospitalizaciones, peor respuesta terapéutica y mayor riesgo de cronicidad (9). Este subgrupo presenta además mayor carga de rumiación, ansiedad y desregulación cognitiva persistente.

#### Desafío terapéutico

El manejo farmacológico implica una tensión estructural:

- **TOC:** requiere ISRS a dosis altas y sostenidas
- **TB:** vulnerabilidad a desestabilización afectiva inducida por antidepresivos

Esto obliga a priorizar estabilización del ánimo como eje primario, antes de intervenir sobre síntomas obsesivos.

### Rol potencial de fluvoxamina

Dentro de los ISRS, la fluvoxamina presenta una plausibilidad clínica diferencial en este fenotipo:

- Eficacia consolidada en TOC
- Alta afinidad por el receptor  $\sigma_1R$  → modulación de estrés celular y glutamato
- Impacto sobre circuitos cortico-estriato-tálamo-corticales (CSTC)
- Reducción de rumiación y sobreprocesamiento cognitivo

No obstante, su uso en TB sigue siendo adyuvante y cuidadosamente seleccionado, sin evidencia robusta en ensayos controlados para esta comorbilidad específica.

### Estrategias farmacológicas basadas en evidencia y consenso

Las recomendaciones convergen en evitar monoterapia antidepresiva y utilizar combinaciones que prioricen estabilidad del ánimo:

**Tabla 8.** Combinaciones farmacológicas en TB–TOC.

Estrategia	Combinación	Racional clínico	Nivel de respaldo
Primera línea	Litio o valproato + antipsicótico atípico (quetiapina, lurasidona, olanzapina)	Estabilización del ánimo y reducción de reactividad afectiva	Alto (CANMAT, ISBD, WFSBP)
Adyuvante para TOC	Estabilizador + ISRS (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina)	Control de síntomas obsesivos tras estabilización	Moderado
Alternativa	Antipsicótico atípico (aripiprazol, risperidona) + estabilizador	Efecto sobre circuitos CSTC y reducción de compulsividad	Moderado
Casos refractarios	Clomipramina + estabilizador (uso altamente cauteloso)	Mayor potencia antiobsesiva con mayor riesgo de switch	Bajo–moderado

### Integración clínica

En este subgrupo, la fluvoxamina puede considerarse cuando:

- Predomina sintomatología obsesiva incapacitante
- Existe estabilización parcial del ánimo
- Se mantiene cobertura con estabilizadores o antipsicóticos

Desde un enfoque dimensional, este fenotipo combina:

- **Dominio cognitivo:** hiperactividad en circuitos CSTC
- **Valencia negativa:** ansiedad persistente
- **Arousal/regulación:** inestabilidad basal

La intervención debe, por tanto, modular simultáneamente estos sistemas, evitando estrategias lineales centradas únicamente en serotonina.

### Implicación práctica

- Introducir ISRS de forma gradual y vigilada
- Priorizar estabilización previa del ánimo
- Monitorizar activación, insomnio, irritabilidad y síntomas mixtos
- Considerar reducción o retirada si emergen signos de desestabilización

En este contexto, la fluvoxamina representa una opción plausible, pero no exenta de riesgo, cuyo valor reside en su uso estratégico dentro de un esquema combinado.

### Discusión

El análisis conjunto de la evidencia sugiere que la fluvoxamina no puede ser entendida únicamente como un ISRS convencional. Su alta afinidad por el receptor  $\sigma_1R$  introduce una dimensión neurobiológica adicional, vinculada a la modulación del estrés celular, la señalización glutamatérgica y la plasticidad sináptica, con potencial impacto en redes cortico-límbicas y sistemas de autorreferencia (DMN). Sin embargo, esta plausibilidad mecanística no se ha traducido en evidencia clínica robusta en trastorno bipolar (TB), particularmente en fases de mantenimiento.

Desde un enfoque pluralista y dimensional, los antidepresivos en TB deben considerarse intervenciones de fase, con beneficios acotados y riesgos no despreciables, especialmente el viraje afectivo y la inestabilidad longitudinal. En este marco, la fluvoxamina no constituye una excepción en términos de seguridad global, pero sí podría diferenciarse en subfenotipos clínicos específicos.

La evidencia disponible, aunque indirecta, permite plantear como hipótesis clínica que su utilidad podría concentrarse en pacientes con depresión bipolar caracterizada por alta carga ansiosa, rumiación persistente o rasgos obsesivos, así como en la comorbilidad TB–TOC. En estos escenarios, su acción sobre circuitos cortico-estriato-tálamo-corticales y su perfil  $\sigma_1R$  podrían ofrecer ventajas relativas frente a otros ISRS.

No obstante, su uso debe permanecer estrictamente contextualizado: siempre en combinación con estabilizadores del ánimo, con introducción gradual y monitorización estrecha. En ausencia de ensayos controlados específicos, la indicación

de fluvoxamina en TB debe entenderse como una estrategia selectiva, basada en fenotipado clínico más que en extrapolación generalizada.

## Limitaciones

La interpretación de los hallazgos debe realizarse dentro de un marco de cautela, dado que la evidencia disponible presenta limitaciones estructurales relevantes. En primer lugar, destaca la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y controlados específicamente diseñados para evaluar fluvoxamina en trastorno bipolar, lo que impide establecer conclusiones firmes sobre eficacia y seguridad en este contexto.

En segundo lugar, gran parte del análisis se sustenta en evidencia indirecta, derivada de estudios sobre otros ISRS, extrapolaciones desde trastornos relacionados (como TOC) y datos mecanísticos vinculados al receptor  $\sigma 1R$ . Si bien estos elementos aportan plausibilidad biológica, no sustituyen la validación clínica directa en poblaciones bipolares.

Adicionalmente, la literatura disponible se caracteriza por una heterogeneidad metodológica significativa, que incluye diferencias en criterios diagnósticos, definición de desenlaces, duración de seguimiento, uso concomitante de estabilizadores del ánimo y perfiles clínicos de los pacientes (p. ej., TB-I vs. TB-II, presencia de síntomas mixtos o comorbilidades). Esta variabilidad limita la comparabilidad entre estudios y reduce la generalización de los resultados.

En conjunto, estas limitaciones refuerzan la necesidad de interpretar la posible utilidad de la fluvoxamina desde un enfoque selectivo y contextualizado, así como de promover estudios prospectivos que permitan clarificar su rol en subgrupos clínicos bien definidos.

## Conclusiones

La fluvoxamina constituye una molécula de interés teórico y potencial aplicación clínica en el trastorno bipolar, particularmente en subgrupos definidos por alta carga ansiosa, rumiación persistente o comorbilidad con trastorno obsesivo-compulsivo. Su afinidad por el receptor  $\sigma 1R$  aporta una base neurobiológica diferenciada que trasciende la acción serotoninérgica clásica, aunque esta plausibilidad no ha sido confirmada mediante evidencia clínica robusta en población bipolar.

En el estado actual del conocimiento, no existen datos suficientes que respalden su uso rutinario en el tratamiento del trastorno bipolar. Su empleo como monoterapia debe evitarse, dada la ausencia de eficacia demostrada en mantenimiento y el riesgo de desestabilización afectiva. En consecuencia, cualquier consideración de uso debe situarse en un contexto estrictamente individualizado, como intervención adyuvante, bajo cobertura con estabilizadores del ánimo y con monitorización clínica estrecha.

En términos clínicos, la fluvoxamina puede contemplarse como una herramienta selectiva dentro de un enfoque dimensional y orientado a fenotipos, más que como una estrategia generalizable. Esta posición refleja tanto su potencial como sus limitaciones.

Finalmente, se requieren estudios prospectivos y ensayos controlados que evalúen de forma específica su perfil de eficacia y seguridad en trastorno bipolar, así como su posible utilidad en subgrupos clínicos bien caracterizados.

## Financiamiento

La elaboración de este manuscrito contó con el apoyo de Laboratorios Abbott, sin que esto haya influido en el diseño del estudio, el análisis de los datos ni en la interpretación de los resultados.

## Contribución de los autores

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Uso de IA

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

## Referencias

- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841–1856. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)

2. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(1):58–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. The CANMAT and ISBD guidelines for the management of bipolar disorder: Update 2021. *Bipolar Disord*. 2021;23(7):659–678. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bdi.13091>
4. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(11):1073–1127. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
5. Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: Emerging links in the pathophysiology and treatment of depression. *Prog Neurobiol*. 2021;197:101912. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101912>
6. Rosenberg RN, Pascual JM. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. 7th ed. Academic Press; 2022.
7. Gitlin M. Antidepressants in bipolar depression: An enduring controversy. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40345-020-0172-4>
8. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with antidepressants alone and in combination with mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1067–1073. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111501>
9. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The comorbidity of obsessive-compulsive disorder and bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2021;282:125–134. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.119>

# Farmacogenómica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: una revisión narrativa

## Pharmacogenomics in the treatment of major depressive disorder: a narrative review

Ricardo-Antonio Consuegra-Peña<sup>1,2</sup> , Luz-Eugenia Pérez-Jaramillo<sup>1</sup> , Carlos-José Bello-Gándara<sup>1\*</sup> 

1 Centro de Biociencias, SURA Colombia, Medellín, Colombia

2 Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

\*Correspondencia: Carlos-José Bello-Gándara. cbello@sura.com.co

### Resumen

**Introducción:** El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta significativamente la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. La heterogeneidad en la respuesta a los antidepresivos plantea un desafío clínico, con frecuencia asociado a una eficacia limitada y efectos adversos. En este contexto, la farmacogenómica (PGx) se presenta como una herramienta clave para personalizar el tratamiento. Esta revisión explora la evidencia sobre el uso de pruebas PGx para optimizar farmacoterapia en TDM, además de abordar su costoefectividad y barreras para su implementación clínica.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), evaluaciones económicas (EE) y revisiones sistemáticas (RS) que examinaron el uso de pruebas PGx para guiar el tratamiento en pacientes con TDM. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH/DeCS "Farmacogenética", "Variantes Farmacogenómicas", "Trastorno Depresivo Mayor" y "Antidepresivos".

**Resultados:** Se seleccionaron 15 ECA, 12 EES y 11 RS. La mayoría de ECA (66,6%) evaluaron como desenlace primario la mejoría en síntomas depresivos entre 8 y 12 semanas. Las RS sugieren que la terapia guiada por PGx presenta mejores tasas de respuesta y remisión que la atención estándar, aunque con magnitud de efecto pequeña y heterogeneidad metodológica. Las pruebas PGx muestran costoefectividad en TDM, en particular los paneles combinatorios en poblaciones focalizadas con mayor riesgo de respuesta inadecuada.

**Conclusiones:** Las pruebas PGx representan una estrategia prometedora para mejorar la selección y dosificación de antidepresivos, con posibles beneficios clínicos y económicos en subgrupos específicos de pacientes con TDM. Sin embargo, la variabilidad y magnitud en los resultados sugiere la necesidad de estudios adicionales a mayor escala para confirmar su efectividad en distintas poblaciones y contextos clínicos.

**Palabras clave:** Farmacogenética. Trastorno depresivo mayor. Antidepresivos. Apoyo de decisiones clínicas.

## Abstract

**Introduction:** Major depressive disorder (MDD) significantly impacts patients' quality of life and functionality. Heterogeneity in response to antidepressants poses a clinical challenge, often associated with limited efficacy and adverse effects. In this context, pharmacogenomics (PGx) emerges as a key tool for personalizing treatment. This review explores the evidence on the use of PGx testing to optimize pharmacotherapy in MDD, in addition to addressing its cost-effectiveness and barriers to clinical implementation.

**Materials and methods:** Randomized clinical trials (RCTs), economic evaluation studies (EES), and systematic reviews (SRs) that examined the use of PGx testing to guide treatment in patients with MDD are included. The search was conducted using the MeSH/DeCS terms "Pharmacogenetics," "Pharmacogenomic Variants," "Major Depressive Disorder," and "Antidepressants."

**Results:** Fifteen RCTs, 12 EES, and 11 SRs were selected. Most RCTs (66.6%) assessed improvement in depressive symptoms between 8 and 12 weeks as the primary outcome. The SRs suggest that PGx-guided therapy has better response and remission rates than standard care, although with small effect sizes and methodological heterogeneity. PGx testing demonstrates cost-effectiveness in MDD, particularly combinatorial panels in targeted populations at higher risk of inadequate response.

**Conclusions:** PGx testing represents a promising strategy to improve antidepressant selection and dosing, with potential clinical and economic benefits in specific subgroups of patients with MDD. However, the variability and magnitude of the results suggest the need for additional, larger-scale studies to confirm its effectiveness in different populations and clinical settings.

**Keywords:** Pharmacogenetics. Major depressive disorder. Antidepressive agents. Clinical decision support.

---

## Introducción

La depresión mayor (TDM) es un trastorno mental prevalente que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo, con un impacto significativo en la calidad de vida y la funcionalidad diaria de los individuos afectados. A pesar de la disponibilidad de múltiples tratamientos antidepresivos, la variabilidad en la respuesta a estos medicamentos sigue siendo un desafío considerable en la práctica clínica. Muchos pacientes experimentan una respuesta insuficiente frente a los síntomas, efectos secundarios recurrentes y falta de adherencia al tratamiento, lo que subraya la necesidad de enfoques más personalizados en el manejo de la TDM que permitan optimizar el manejo terapéutico<sup>1</sup>.

La farmacogenómica (PGx), entendida como el estudio de la variabilidad genética en las respuestas individuales a los fármacos, ofrece una prometedora solución para abordar esta diversidad en el tratamiento. Al identificar variantes genéticas que influyen en el metabolismo y eficacia de los antidepresivos, las pruebas genéticas pueden guiar la selección de medicamentos y dosificaciones más adecuadas para cada paciente. Estudios recientes han señalado que el uso de pruebas de PGx para orientar la terapia antidepresiva puede mejorar las tasas de respuesta y remisión, así como reducir efectos secundarios y aumentar la adherencia al tratamiento. No obstante, la evidencia acumulada

aún presenta resultados mixtos y magnitudes de efecto modestas que no respaldan un uso rutinario y extendido en la práctica clínica<sup>2</sup>.

En este contexto, la presente revisión busca examinar la evidencia disponible sobre el impacto de las pruebas PGx en los desenlaces clínicos y la costoefectividad de su utilización en pacientes con TDM. Además, se discuten las limitaciones de estos hallazgos y las barreras actuales para la implementación de la farmacogenómica en diferentes entornos de atención. A medida que avanza la investigación en este campo, es fundamental evaluar cuidadosamente los resultados a largo plazo y evaluar estrategias para integrar eficientemente las herramientas PGx en el manejo de la depresión mayor, con el objetivo de mejorar los procesos terapéuticos y la calidad de vida de los pacientes.

## Metodología

### Revisión bibliográfica

La elaboración y reporte de esta revisión narrativa se realizó siguiendo las recomendaciones SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles)<sup>3</sup>. Se revisó la literatura biomédica a través de búsquedas en las bases de datos PubMed, Dialnet, Web of Science, Scopus y EBSCOhost, en idioma inglés y español. Los términos MeSH clave para las consultas fueron "Pharmacogenetics" (D010597), "Pharmacogenomic Variants" (D000071184), "Depressive Disorder" (D003866),

“Major Depressive Disorder” (D003865) y “Antidepressive Agents” (D000928). En español se utilizaron los términos DeCS “Farmacogenética” (10788), “Variantes Farmacogenómicas” (56761), “Trastorno Depresivo” (3886), “Trastorno Depresivo Mayor” (3885) y “Antidepresivos” (935). El periodo de búsqueda abarcó publicaciones desde el 1 de enero de 2010 hasta el 30 de junio de 2025.

## Selección de estudios

Los criterios principales para la selección de los estudios fueron: población objetivo diagnosticada con trastorno depresivo mayor; presencia de un grupo de intervención guiado por pruebas PGx comparado con un grupo de atención estándar y diseño metodológico de ensayo controlado aleatorizado (ECA), estudio de evaluación económica o revisión sistemática. Se excluyeron otros tipos de publicaciones como cartas al editor, reportes de casos o estudios observacionales, e investigaciones que incluyeran población con otros trastornos psiquiátricos.

## Resultados

### Desenlaces de eficacia y seguridad clínica

La búsqueda identificó 811 resúmenes para tamizaje. Se seleccionaron 15 ECA y 10 revisiones sistemáticas para explorar la evidencia sobre el efecto de las pruebas PGx en el tratamiento de pacientes con TDM. Las principales características y hallazgos de las publicaciones revisadas se presentan en la **Tabla 1** y **Tabla 2**. En general, un número sustancial de los ECA analizados evaluaron como criterio de valoración primario la mejoría de la sintomatología depresiva a las 8 semanas, utilizando diversas escalas administradas por médicos especialistas. Además, algunos estudios incluyen las tasas de respuesta y tasas de remisión en diferentes momentos a lo largo del seguimiento, así como desenlaces reportados por el paciente y efectos adversos de la medicación.

Cabe resaltar que uno de los ECA de referencia más grandes y recientes es el estudio PRIME Care realizado por Oslin y colaboradores<sup>4</sup> (2022), un ensayo pragmático realizado en 22 centros en Estados Unidos que incluyó a 1944 participantes que iniciaban tratamiento antidepresivo, asignados aleatoriamente entre prescripción según los resultados de pruebas PGx o según la práctica clínica estándar. Su conclusión principal fue que, entre los

pacientes con TDM, la realización de pruebas PGx para detectar interacciones fármaco-gen redujo la prescripción de medicamentos con interacciones fármaco-gen previstas en comparación con la atención habitual. Sin embargo, la entrega de los resultados de las pruebas tuvo efectos pequeños, no persistentes, en la remisión de síntomas y no encontraron diferencias significativas en la remisión a las 24 semanas entre el grupo guiado por PGx y el grupo de atención habitual.

Por otra parte, entre las revisiones sistemáticas se encuentra la realizada por Wang y colaboradores (2023), que incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 5347 pacientes. Los autores describen que el efecto de la orientación del tratamiento mediante pruebas PGx puede acortar el proceso de alcanzar la remisión y la respuesta a los antidepresivos en el TDM, pero sugieren que se necesitan estudios multiétnicos bien diseñados en el futuro para confirmar el beneficio en diferentes poblaciones. En este sentido, se destaca una revisión reciente de Baum y colaboradores (2024), donde se concluye que la evidencia disponible aún no soporta el uso de PGx para guiar la prescripción, en línea con conceptos de algunas asociaciones y agencias regulatorias.

Respecto a las pruebas PGx utilizadas en los ECA analizados, se destacan en frecuencia los siguientes paneles disponibles comercialmente:

**GeneSight (Myriad Genetics, Inc./Assurex Health, Inc.):** Es una prueba genética psicotrópica utilizada para evaluar la respuesta a medicamentos psiquiátricos. Esta prueba examina los genotipos de 59 alelos y variantes en 8 genes: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, HTR2A y SLC6A4. Los resultados del test categorizan los medicamentos en tres niveles basados en la interacción gen-medicamento: “Usar según lo indicado”, “Usar con precaución” y “Usar con mayor precaución y con monitoreo frecuente”<sup>5</sup>.

**Neuropharmagen (Precision Genetics, Inc.):** Es una prueba farmacogenética que analiza polimorfismos genéticos relacionados con la farmacocinética y farmacodinámica de medicamentos comúnmente utilizados en neuropsiquiatría. Esta prueba evalúa más de 60 polimorfismos en 25 genes, entre los que se incluyen ABCB1, CES1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. El informe de Neuropharmagen clasifica los medicamentos en colores (verde, blanco, amarillo y rojo)

**Tabla 1.** Ensayos clínicos del efecto de las pruebas PGx en el tratamiento de pacientes con TDM.

Fuente (Año)	Diseño	Población	Tamaño de muestra	Prueba PGx	Medición del desenlace	Principales hallazgos
Xu et al. (2024) <sup>6</sup>	Estudio de un solo centro, ciego para el sujeto, de 12 semanas	14 a 75 años; diagnóstico de TDM por al menos dos psiquiatras; HDRS >17	665	Método no comercial (PCR y electroforesis capilar)	HDRS	En la semana 12, el grupo guiado por PGx mostró mejor tasa de remisión (31,0% vs 20,0%; RR = 1,159; p = 0,003) y tasa de respuesta (48,7 % vs 37,3 %; RR = 1,224; p = 0,006) comparado con el grupo control. Las reacciones adversas a medicamentos fueron menos frecuentes en el grupo PGx.
Bohlen et al. (2022) <sup>7</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto, de 12 semanas; asignación aleatoria entre recibir el informe PGx a las 4 o 12 semanas.	Edad ≥ 18; diagnosticado con TDM según DSM-5; puntaje PHQ 9 ≥ 10	175	GeneFolio	PHQ 9; BDI	El grupo con informe PGx a las 4 semanas disminuyó la gravedad de la depresión (PHQ-9 y BDI) más rápido que el grupo informado a las 12 semanas (p = 0,0196).
Oslin et al. (2022) <sup>4</sup>	Estudio multicéntrico, ciego pragmático, ciego al evaluador, de 24 semanas	18 a 80 años; diagnóstico de TDM; antecedente de al menos 1 tratamiento; plan para iniciar nueva monoterapia antidepressiva; PHQ-9 > 9	1944	GeneSight	PHQ 9	Las tasas de remisión a lo largo de 24 semanas fueron más altas entre los pacientes cuya atención se orientó por PGx que entre los que recibieron la atención habitual (OR 1,28; IC 95%: 1,05 - 1,57; p = 0,02), pero la proporción de remisión en la semana 24 no fue significativamente más alta (diferencia de riesgo estimada: 1,5% [IC 95%, -2,4% a 5,3%]; p = 0,45).
Tiwari et al. (2022) <sup>8</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto y el evaluador, de 52 semanas	Edad ≥ 18; diagnosticado con TDM según los criterios del DSM-4; puntuación QIDS-C16 ≥ 11 en la selección; respuesta inadecuada a al menos 1 psicotrópico	570	GeneSight	HAM-D17	Los pacientes del grupo de atención guiada por PGx tuvieron una mayor mejoría de los síntomas (27,6% vs 22,7%), respuesta (30,3% vs 22,7%) y tasas de remisión (15,7% vs 8,3%) en comparación con atención habitual, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

...continuación de la tabla 1.

Fuente (Año)	Diseño	Población	Tamaño de muestra	Prueba PGx	Medición del desenlace	Principales hallazgos
Van de Voort et al. (2022) <sup>9</sup>	Estudio de un solo centro, ciego para el sujeto y el evaluador, de 24 semanas	13 a 18 años; episodio depresivo mayor actual moderado a severo, evaluado con el K-SADS-PL; puntaje $\geq 40$ en el CDRS-R	179	GeneSight	CDRS-R; QIDS; CGAS	No hubo diferencias significativas entre el grupo guiado por PGx y el grupo habitual a las 8 semanas o 6 meses respecto a la mejoría de los síntomas, efectos adversos o satisfacción.
McCarthy et al. (2021) <sup>10</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para sujeto, de 8 semanas	Depresión actual en el contexto de una depresión resistente al tratamiento de etapa 1 o superior	102	Mental Health DNA Insight (Pathway Genomics)	CGI	El grupo de atención habitual tuvo una tasa de remisión del 21%, mientras que el grupo PGx mostró una tasa nominalmente más alta del 29% (OR 1,54, IC 95%: 0,26-1,63), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
Papastergiou et al. (2021) <sup>11</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para sujeto, de 24 semanas	Edad $\geq 18$ ; haber recibido uno o más antidepresivos; diagnosticado con TDM y/o TAG; haber iniciado recientemente antidepresivos o haber sufrido un cambio reciente en la terapia; haber experimentado reacciones adversas a los medicamentos, una respuesta subóptima o insatisfacción con la terapia con antidepresivos; y tener insatisfacción según el cuestionario SATMED-Q	213	Pillcheck	PHQ 9	Todos los resultados clínicos mejoraron significativamente. El resultado primario (depresión) mostró interacciones significativas en el tiempo por grupo, lo que indicó que hubo mayor mejoría en los participantes que recibieron tratamiento guiado por PGx que en los participantes que recibieron tratamiento estándar. La satisfacción con el tratamiento mejoró de manera similar en ambos grupos.

...continuación de la tabla 1.

Fuente (Año)	Diseño	Población	Tamaño de muestra	Prueba PGx	Medición del desenlace	Principales hallazgos
Perlis et al. (2020) <sup>12</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto y el evaluador, de 8 semanas	18 a 75 años; diagnóstico primario de TDM no psicótico basado en criterios del DSM-5 y MINI7.0, y una puntuación HAM-D17 >18; fracaso previo de al menos un antidepresivo	296	Genecept Assay	SIGH-D-17	No se detectó diferencia significativa en la respuesta entre el grupo guiado por PGx y el grupo habitual en la semana 8 (p = .53)
Greden et al. (2019) <sup>13</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto y el evaluador, de 24 semanas	Edad ≥ 18; diagnosticado con TDM (≥ 11 en el QIDS-C16 y QIDS-SR16 autoevaluado; respuesta inadecuada a al menos un psicotrópico	1167	GeneSight	HAM-D17	La mejoría de los síntomas con atención guiada no fue significativamente diferente a la atención habitual (27,2 % vs 24,4 %, p = 0,107); sin embargo, la mejoría en la respuesta (26,0 % vs 19,9 %, p = 0,013) y la remisión (15,3 % vs 10,1 %, p = 0,007) fueron estadísticamente significativas.
Shan et al. (2019) <sup>14</sup>	Estudio de un solo centro, ciego al sujeto, de 8 semanas	18 a 51 años; puntuación HAM-D17 ≥ 17 al inicio y el primer ítem de la HAM-D17 (estado de ánimo depresivo) ≥ 2 ·sin tratamiento psiquiátrico previo o ha interrumpido la medicación antidepresiva durante más de 2 semanas; sin síntomas psicóticos	71	Método no comercial (TaqMan-PCR y MassArray DNA)	HAM-D17	No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones totales de la HAM-D17 ni en las tasas de respuesta y remisión entre los grupos guiado y no guiado al final del tratamiento. La tasa de incidencia de reacciones adversas fue del 55,56 % en el grupo guiado y del 57,89 % en el grupo no guiado.

...continuación de la tabla 1.

Fuente (Año)	Diseño	Población	Tamaño de muestra	Prueba PGx	Medición del desenlace	Principales hallazgos
Han et al. (2018) <sup>15</sup>	Estudio multicéntrico, ciego al sujeto, de 8 semanas	Edad ≥20, diagnosticado con TDM según los criterios del DSM-5, tener 3 o más en la puntuación de CGI a pesar del tratamiento antidepresivo actual con una dosis más baja durante al menos 6 semanas o intolerancia a la terapia antidepresiva actual según el criterio de los médicos	100	Neuro pharmagen	HAM-D17	La tasa de respuesta (71,7 % vs. 43,6 %, p=0,014) fue significativamente mayor en la atención guiada PGx que en atención habitual al final del tratamiento, mientras que la tasa de remisión fue mayor en los grupos PGx que en atención habitual sin diferencia estadística (45,5 % vs. 25,6 %, p=0,071).
Pérez et al. (2017) <sup>16</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto y el evaluador, de 12 semanas	Edad ≥18, con un diagnóstico principal de TDM, puntuación en la escala CGI-S ≥4, requiere medicación de novo o está recibiendo tratamiento y requiere sustitución o adición de tratamiento farmacológico antidepresivo	280	Neuro pharmagen	HAM-D17	El grupo de tratamiento guiado por PGx tuvo una tasa de respuesta más alta en comparación con atención habitual a las 12 semanas (47,8 % frente a 36,1 %, p = 0,0476; OR = 1,62 [IC 95%: 1,00-2,61]).

...continuación de la tabla 1.

Fuente (Año)	Diseño	Población	Tamaño de muestra	Prueba PGx	Medición del desenlace	Principales hallazgos
Bradley et al. (2017) <sup>17</sup>	Estudio multicéntrico, ciego para el sujeto y el evaluador, de 12 semanas	19 a 87 años, diagnóstico de depresión y/o ansiedad según los criterios del DSM-5 y verificado mediante la Entrevista Psiquiátrica MINI, HAM-D17 ≥ 18	93	Neuro IDgenetix	HAM-D17	Las tasas de respuesta ( $p = 0,001$ ; OR: 4,72 [1,93-11,52]) y las tasas de remisión ( $p = 0,02$ ; OR: 3,54 [1,27-9,88]) fueron significativamente mayores en el grupo guiado por farmacogenética en comparación con el grupo de control a las 12 semanas.
Singh et al. (2015) <sup>18</sup>	Estudio de un solo centro, ciego para el sujeto y el evaluador, de 12 semanas	Diagnóstico principal de TDM con criterios del DSM-5, puntuación HAM-D17 > 18	128	CNSDose	HAM-D17	Los sujetos que recibieron una prescripción guiada tuvieron una probabilidad 2,52 veces mayor de remisión (IC 95% = 1,71-3,73, $z = 4,66$ , $p < 0,0001$ ).
Winner et al. (2013) <sup>19</sup>	Estudio de un solo centro, ciego para el sujeto y el evaluador, de 10 semanas	Diagnóstico de TDM; puntuación HAM-D17 ≥ 14	51	GeneSight	HAM-D17	En el grupo guiado por PGx, el 36,0% de los sujetos respondieron a las 10 semanas, en comparación con el 20,8% en el grupo control (OR = 2,14; IC 95%: 0,59-7,69). En el grupo guiado el 20,0% logró la remisión, en comparación con el grupo control fue del 8,3 % (OR = 2,75; IC 95%: 0,48-15,80). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 2.** Revisiones sistemáticas del efecto de las pruebas PGx en el tratamiento de TDM.

Fuente (año)	Estudios	Total de sujetos	Principales hallazgos/Conclusiones
Milosavljević et al. (2024) <sup>20</sup>	15	5201	Las herramientas PGx mejoran marginalmente la eficacia de los antidepresivos, pero no su tolerabilidad. Se necesitan más investigaciones y avances en las herramientas PGx para mejorar la integración de PGx en la farmacoterapia clínica de la depresión.
Baum et al. (2024) <sup>21</sup>	11	5337	La evidencia disponible no altera las recomendaciones del informe de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en 2018 ni el consejo de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) en 2019, que indican que la evidencia no respalda el uso de las herramientas PGx combinatorias actualmente disponibles para la selección del tratamiento en el TDM.
Wang et al. (2023) <sup>22</sup>	11	5347	En comparación con el grupo habitual, el grupo guiado por PGx se asoció con una mayor tasa de respuesta en la semana 8 (OR 1,32; IC 95% 1,15-1,53; 8 estudios, 4328 participantes) y la semana 12 (OR 1,36; IC 95% 1,15-1,62; 4 estudios, 2814 participantes). El grupo guiado se asoció con una mayor tasa de remisión en la semana 8 (OR 1,58; IC 95 % 1,31-1,92; 8 estudios, 3971 participantes) y la semana 12 (OR 2,23; IC 95 % 1,23-4,04; 5 estudios, 2664 participantes).
Brown et al. (2022) <sup>23</sup>	13	4767	Aquellos que recibieron terapia antidepresiva guiada por PGx (n = 2395) tuvieron 1,41 (IC 95% = 1,15-1,74, p=0,001) más probabilidades de lograr la remisión en comparación con aquellos que recibieron terapia antidepresiva no guiada (n = 2372).
Ielmini et al. (2022) <sup>5</sup>	6	3722	Un número significativamente mayor de pacientes que logran mejores resultados en términos de eficacia, a través de la evaluación de la tasa de respuesta (OR 1.49; IC 95% 1.29-1.73) y la tasa de remisión (OR 1.70; IC 95% 1.50-2.10).
Arnone et al. (2022) <sup>24</sup>	12	5685	Las pruebas PGx en el tratamiento de la depresión fueron más efectivas que el tratamiento habitual frente a la respuesta (OR: 1,46; IC 95%: 1,16-1,85) y la remisión (OR: 1,85; IC 95%: 1,23-2,76).
Brown et al. (2020) <sup>25</sup>	4	1556	Los resultados de los pacientes mejoraron significativamente para los pacientes con TDM cuya atención fue guiada por los resultados de pruebas PGx en comparación con la atención no guiada. RR para Respuesta = 1,40, IC 95 %: 1,17–1,67, p < 0,001; RR para Remisión = 1,49, IC 95 %: 1,17–1,89, p = 0,001.
Bousman et al. (2019) <sup>26</sup>	5	1737	Pacientes que recibieron terapia guiada por PGx (n = 887) tuvieron 1,71 (IC 95%: 1,17-2,48; p = 0,005) veces más probabilidades de lograr la remisión de los síntomas en relación con los pacientes que recibieron el tratamiento habitual (n = 850).
Vilches et al. (2019) <sup>27</sup>	3	450	Aumento de 1,8 veces en las probabilidades de respuesta clínica para la selección de fármacos guiada por PGx frente a la no guiada.
Rosenblat et al. (2018) <sup>28</sup>	6	799	El RR agrupado para la respuesta al tratamiento, comparando el tratamiento guiado con el no guiado, fue de 1,36 (IC 95 % = 1,14 a 1,62; p = 0,0006; n = 799) a favor del tratamiento guiado. El RR agrupado para la remisión fue de 1,74 (IC 95 % = 1,09 a 2,77; p = 0,02, n = 735) también a favor del tratamiento guiado.

para indicar la respuesta esperada al tratamiento o la tolerabilidad<sup>5</sup>.

**NeuroIDgenetix (Castle Biosciences, Inc. /Althea-Dx, Inc.):** Es una prueba genética diseñada para evaluar la respuesta a medicamentos y el manejo terapéutico en casos de ansiedad y TDM. Esta prueba analiza variantes en 11 genes específicos, incluyendo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SLC6A4, COMT, HTR2A y MTHFR. El algoritmo complementa este análisis evaluando las interacciones metabólicas potenciales entre medicamentos concomitantes y factores de estilo de vida, como el uso de alcohol, tabaco y suplementos herbales. Los medicamentos se clasifican en dos categorías: "Usar según lo indicado" o "Usar con precaución y/o monitoreo aumentado"<sup>5</sup>.

### Desenlaces económicos

Se incluyeron 12 evaluaciones económicas y 1 revisión sistemática enfocadas en evaluar la costoefectividad del uso de pruebas PGx en TDM (**Tabla 3**). Se observa de forma consistente que en diferentes países el tratamiento antidepresivo guiado por PGx produce ganancias en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y/o ahorro en costos en comparación con la atención estándar. Por ejemplo, los estudios disponibles proyectan ahorros por paciente de entre 2000 y 4900 dólares, así como ahorros sustanciales para el sistema de salud, principalmente por reducción de la incidencia de depresión resistente a tratamiento (DRT) y menor utilización asociada de los servicios asistenciales. Los análisis de sensibilidad corroboran la solidez de los hallazgos frente a algunos supuestos relevantes, como el precio de las pruebas y las tasas de recaída.

### Discusión

La farmacogenómica puede generar un aporte significativo para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento de trastornos psiquiátricos como el TDM. La revisión realizada sugiere que la utilización de herramientas PGx podría mejorar las tasas de respuesta y remisión, ya que permiten una selección más precisa de antidepresivos basados en el perfil genético del paciente, lo que reduciría el tiempo necesario para encontrar el medicamento adecuado, al minimizar las sustituciones o adiciones de fármacos que se prescriben a los pacientes a lo largo de los años, y fortalecer la prevención de posibles efectos secundarios. No obstante,

persisten ciertas limitaciones en la evidencia que deben ser ponderadas detalladamente de cara a su implementación en la práctica clínica.

### Eficacia clínica de pruebas PGx en TDM

Aunque los ECA y revisiones sistemáticas disponibles muestran resultados de eficacia promisorios, existen varios aspectos críticos que merecen especial consideración. La evidencia presenta a nivel general una elevada disparidad de criterios de selección y valoración de eficacia, tamaños de muestra pequeños, diversidad de genes evaluados y seguimientos cortos, lo que dificulta la generalización de los resultados. En este sentido, cabe recordar como antecedente el comunicado de seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) que advirtió contra el uso de pruebas de PGx para orientar la prescripción de antidepresivos, citando la falta de evidencia<sup>2</sup>.

En línea con lo anterior, una limitación importante es el tiempo de evaluación de desenlaces, que en muchos estudios oscila entre 8 y 12 semanas, ya que este periodo representa la duración habitual del tratamiento de un episodio depresivo en su fase aguda. No obstante, es recomendable prolongar la evaluación a 24 semanas o más, pues durante este tiempo podrían ocurrir cambios clínicamente relevantes respecto a la duración de la respuesta y la remisión sostenida. Por ejemplo, el estudio de Wang et al<sup>22</sup> encontró un aumento significativo en las tasas de respuesta y remisión en sujetos guiados por PGx en comparación con el grupo de tratamiento habitual a las 8 y 12 semanas, mientras que no se observó una diferencia significativa entre estos dos grupos a las 4 y 24 semanas.

Otro aspecto limitante es el pequeño tamaño del efecto observado. Los metaanálisis y ECA informan aumentos relativos en las tasas de remisión y respuesta (cocientes de riesgo entre 1,18-1,41), pero las diferencias de riesgo absoluto suelen estar en el rango del 3%-6%<sup>20,25</sup>. Por ejemplo, el ensayo GUIDED encontró un aumento absoluto del 5,2% en la remisión a las ocho semanas, y el ensayo PRIME Care un aumento en la tasa de remisión durante 24 semanas (diferencia de riesgo 2,8%), sin diferencia estadísticamente significativa en el punto temporal final<sup>4,13</sup>. Este efecto modesto se atenúa aún más cuando los metaanálisis se restringen a estudios con bajo riesgo de sesgo

**Tabla 3.** Evaluaciones económicas del uso de pruebas PGx en el tratamiento de pacientes con TDM.

Fuente (año)	País	Tipo de prueba PGx	Diseño	Horizonte de tiempo	Ahorro por paciente	AVAC <sup>a</sup> ganados RCEI <sup>b</sup>	Conclusión
Lopez-Saavedra et al. (2024) <sup>29</sup>	España	Panel multigen (IDgenetix)	Modelado económico (Markov)	3 años	-	RCEI: -7820.56 €/AVAC	PGx en el TDM antes del inicio de la terapia es una estrategia dominante.
Abushanab et al. (2024) <sup>30</sup>	Qatar	CYP2C19; CYP2D6	Modelado económico (Markov)	De por vida (ciclos de 3 meses) y modelo a corto plazo de 6 semanas	QAR 2,289–46,215	AVAC ganados: 0.06	PGx mejora los resultados clínicos y reduce significativamente los costos del sistema de salud.
Ghanbarian et al. (2023) <sup>31</sup>	Canadá	CYP2C19; CYP2D6	Modelo de microsimulación de tiempo discreto	20 años	CAD \$4,926	AVAC ganados: 0.381	PGx puede producir beneficios para la salud de la población y reducir sustancialmente los costos del sistema de salud.
Carta et al. (2022) <sup>32</sup>	Italia	CYP2C19; CYP2D6	Modelado económico (Markov)	18 semanas	-	AVAC ganados: 0.0020-0.0022 RCEI: 60.000-47.000 €/AVAC	Usar PGx es costoeffectivo para un umbral de disponibilidad a pagar de 75.000 € por AVAC.
Karamperis et al. (2021) <sup>33</sup>	-	Panel multi-gen; CYP2C19; CYP2D6	Revisión sistemática de evaluaciones económicas	-	-	-	De 18 estudios incluidos, 16 (88,89%) concluyeron a favor del uso de PGx, en los cuales 9 intervenciones PGx resultaron costoeffectivas y 7 fueron menos costosas comparando con el tratamiento estándar.

...continuación de la tabla 3.

Fuente (año)	País	Tipo de prueba PGx	Diseño	Horizonte de tiempo	Ahorro por paciente	AVAC <sup>a</sup> ganados RCEI <sup>b</sup>	Conclusión
Fabbri et al. (2020) <sup>34</sup>	Reino Unido	Panel multigen	Modelado económico (Markov)	3 años	-	RCEI: 3,937 £/AVAC	Usar factores de riesgo clínico para guiar la prescripción es más costoefectivo que PGx.
Tanner et al. (2020) <sup>35</sup>	Canadá	Panel multigen (GeneSight)	Modelado económico (Markov)	5 años	CAD \$1,687-\$3,056	AVAC ganados: 0.14-0.19 RCEI: -11,861 a -16,124 \$/AVAC	PGx fue más eficaz y menos costosa en comparación con atención usual para la depresión.
Sluiter et al. (2019) <sup>36</sup>	Países Bajos	CYP2D6	Modelado económico (Markov)	12 semanas	-	AVAC ganados: 0.001 RCEI: 77,406 \$/QALY	La detección de CYP2D6 en TDM puede ser costoefectiva, pero los resultados tienen gran incertidumbre.
Groessl et al. (2018) <sup>37</sup>	Estados Unidos	Panel multigen	Modelado económico (Markov)	3 años	USD \$2,918 costos directos, \$1,680 costos indirectos	AVAC ganados: 0.10	PGx entre pacientes con TDM de moderado a grave mejoraron los AVAC y resultaron en ahorros de costos.
Berm et al. (2016) <sup>38</sup>	Países Bajos	CYP2D6	Árbol de decisión	12 semanas	-	RCEI: 1.333.000 €/AVAC	La genotipificación de CYP2D6 no resultó rentable con los costos actuales de genotipificación, con un umbral de 50 000 € por AVAC.
Hornberger et al. (2015) <sup>39</sup>	Estados Unidos	Panel multigen	Modelado económico (Markov)	De por vida	USD \$3,711 costos directos, \$2,553 costos indirectos	AVAC ganados: 0.316	PGx es una estrategia dominante frente al tratamiento habitual en TDM refractario.

...continuación de la tabla 3.

Fuente (año)	País	Tipo de prueba PGx	Diseño	Horizonte de tiempo	Ahorro por paciente	AVAC <sup>a</sup> ganados RCEI <sup>b</sup>	Conclusión
Oligiati et al. (2012) <sup>40</sup>	27 países europeos	5-HTTLPR	Modelado económico (Markov)	12 semanas	-	RCEI: 1,147–1,185 \$/AVAC	PGx podría ser una solución costoefectiva en países de altos ingresos. Su viabilidad en países de ingresos medios requiere mayor investigación.
Serretti et al. (2011) <sup>41</sup>	Italia	5-HTTLPR	Modelo analítico de decisiones	12 semanas	-	RCEI: 2,890 \$/AVAC	La simulación es favorable para incorporar PGx en el tratamiento antidepressivo

<sup>a</sup> AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

<sup>b</sup> RCEI: Razón de costoefectividad incremental.

o cuando se tiene en cuenta el sesgo de publicación<sup>20,42</sup>. Además, en varios estudios la falta de cegamiento del evaluador no permite excluir un posible sesgo de información en la valoración de desenlaces<sup>1</sup>.

### **Costo-efectividad de pruebas PGx en TDM**

A pesar de la magnitud del efecto y los costos iniciales inherentes, los beneficios a largo plazo, como la reducción de hospitalizaciones y visitas médicas, podrían justificar la inversión en pruebas PGx. En este sentido, varios modelos de Markov y estudios de simulación en diversos sistemas de salud (como España, Italia, Canadá, EE. UU. y Reino Unido) muestran sistemáticamente que las estrategias guiadas por PGx pueden ser costo-efectivas en comparación con la atención estándar, especialmente cuando se utilizan paneles combinatorios y se consideran los costos indirectos (p. ej., pérdidas de productividad)<sup>29,32,35,39</sup>.

Desde una perspectiva de la sociedad, las pruebas de PGx antes del inicio del tratamiento con antidepresivos suelen resultar una estrategia dominante, ya que generan menores costes y mayores años de vida ajustados por calidad (AVAC) en horizontes de 3 a 5 años<sup>29,35</sup>. Por ejemplo, en el Sistema Nacional de Salud español, el cribado mediante PGx resultó en menores costes medios y mayores AVAC, con una razón costo-efectividad incremental (RCEI) negativa, lo que indica un ahorro de costes por AVAC ganado<sup>29</sup>. Se reportaron hallazgos similares en modelos canadienses y estadounidenses, donde las pruebas combinatorias de PGx generaron ganancias en AVAC (0,14-0,316) y ahorros de costos que oscilaron entre CAD \$1687 y \$3056 o US \$535 y \$3711 por paciente, con RCEI negativos<sup>35,39</sup>.

Las pruebas monogénicas (p. ej., CYP2D6 o CYP2C19) muestran una relación costo-efectividad más variable, con RCEI que oscilan entre €47000 y €77000 por AVAC en los modelos europeos, y una relación costo-efectividad altamente sensible al precio de la prueba, la prevalencia en la población de genotipos procesables y las pérdidas de productividad<sup>32,36</sup>. Los paneles combinatorios, que integran múltiples genes farmacocinéticos y farmacodinámicos, suelen ser más rentables que los enfoques de un solo gen<sup>28,33,39</sup>.

La revisión sistemática de Karamperis y colaboradores (2021) confirma que la mayoría de las

evaluaciones económicas publicadas (88,9%) favorecen las pruebas de PGx: la mitad reporta costo-efectividad y el resto indica ahorros en comparación con la atención estándar<sup>33</sup>. Sin embargo, persisten limitaciones como la heterogeneidad en los datos de entrada del modelo, la falta de información sobre algunos elementos de diseño del estudio y la falta de validación en países de medianos o bajos ingresos<sup>29,32,33,36</sup>.

### **Herramientas PGx en elección de tratamiento de primera línea en TDM**

Si bien las pruebas PGx pueden orientar la selección del fármaco y la dosis, su uso rutinario en pacientes que inician tratamiento antidepresivo no está respaldado por las guías o consensos actuales. La guía más reciente del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. afirma explícitamente que no hay suficiente evidencia para recomendar a favor o en contra del uso de pruebas farmacogenómicas para la selección inicial de antidepresivos, citando evidencia de baja calidad, sesgos e impacto clínico limitado en poblaciones no seleccionadas<sup>43</sup>. De igual manera, una revisión del Grupo de Trabajo sobre Biomarcadores y Nuevos Tratamientos de la Asociación Americana de Psiquiatría (2024) concluye que las herramientas PGx combinatorias disponibles no cuentan con suficiente evidencia para respaldar su uso en la selección del tratamiento de primera línea en el trastorno depresivo mayor<sup>21</sup>.

Los estudios disponibles sugieren que sólo una minoría de pacientes (15-20%) tienen variantes genéticas relevantes para la prescripción de antidepresivos, y la heterogeneidad de los paneles farmacogenómicos comerciales junto a la falta de estandarización dificulta la interpretación e implementación. Aunque se ha demostrado que el tratamiento guiado por PGx puede mejorar modestamente las tasas de respuesta y remisión a corto plazo en comparación con la atención habitual, estos beneficios son generalmente pequeños y la utilidad clínica es más pronunciada en subgrupos con factores clínicos específicos<sup>21,25,43,44</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, la literatura enfatiza que estas herramientas pueden considerarse en casos específicos como depresión moderada a severa<sup>27</sup>, depresión resistente al tratamiento (DRT) o reacciones adversas a medicamentos<sup>24,45,46</sup>, adultos mayores o depresión de inicio tardío<sup>47</sup> y prescripción de fármacos metabolizados por

CYP2C19/CYP2D6<sup>48</sup>, pero no es una práctica estándar para las decisiones de tratamiento de primera línea<sup>44</sup>. Por lo tanto, actualmente no se recomienda ni se utiliza ampliamente PGx para orientar la selección de antidepresivos de primera línea en pacientes con depresión, excepto en casos selectos donde elementos clínicos sugieren una mayor probabilidad de beneficio.

### **Evaluaciones económicas en población con DRT**

La mayoría de las evaluaciones económicas disponibles de PGx en la depresión asumen que el modelo o simulación comienza antes del inicio del tratamiento para capturar todo el espectro de costos y resultados de salud asociados con la intervención en comparación con la atención estándar<sup>49,50</sup>. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos a pacientes con DRT requiere una cuidadosa consideración, ya que representa un subgrupo clínico diferenciado con una utilización de recursos sanitarios, costos y una carga de enfermedad sustancialmente mayores<sup>51–55</sup>.

Los modelos que no consideran específicamente la trayectoria particular de la DRT (como múltiples fracasos terapéuticos previos, un mayor riesgo de recaída y una mayor gravedad) pueden subestimar tanto los costos como los posibles beneficios de las intervenciones en esta población. Se ha demostrado consistentemente que la carga económica de la DRT es mayor que la de la depresión sin DRT, con un aumento de los costos directos de atención médica, los costos indirectos (p. ej., pérdida de productividad, discapacidad) y la utilización de recursos sanitarios<sup>51–55</sup>. Por lo tanto, las evaluaciones económicas que no están diseñadas explícitamente para la DRT pueden carecer de suficiente validez externa para este grupo.

Varios estudios han realizado evaluaciones económicas de otras tecnologías específicamente en poblaciones con DRT, utilizando modelos que comienzan tras el fracaso de al menos dos intentos de tratamiento adecuados, lo cual coincide con las definiciones de consenso de DRT<sup>56,57</sup>. Estos modelos incorporan los mayores costos iniciales, las menores tasas de respuesta y el mayor riesgo de recaída característicos de la DRT, por lo que son más aplicables a la toma de decisiones clínicas en este contexto. En este sentido, aún se requieren mayores estudios económicos de PGx que

incorporen las características particulares observadas en esta población.

### **Retos para la implementación clínica de las herramientas PGx**

Por otra parte, para integrar efectivamente la PGx en la práctica clínica psiquiátrica, algunos autores señalan la importancia de desarrollar programas de entrenamiento para los facultativos y establecer guías locales armonizadas de farmacogenómica en esta especialidad. La escasa familiaridad con las pruebas por parte de médicos y pacientes, la variabilidad en la cobertura de seguros y el acceso desigual son también barreras significativas relacionadas con dichas herramientas. Además, hay que resaltar la necesidad de estudios a largo plazo para evaluar la efectividad y la relación costo-beneficio en otros escenarios clínicos y socioeconómicos, así como investigaciones que aborden la variabilidad genética en diferentes poblaciones. Con el mayor desarrollo de estudios de alta calidad, las pruebas PGx podrían convertirse en una herramienta más extendida en el manejo de la depresión mayor, mejorando los desenlaces y la calidad de vida de ciertos grupos de pacientes<sup>58–63</sup>.

### **Conclusiones**

La literatura sugiere que las pruebas PGx pueden mejorar la selección y dosificación de antidepresivos, lo que conduce a mejores resultados clínicos en pacientes con TDM. Además, respalda la costoefectividad de las pruebas PGx en el TDM, en particular para los paneles combinatorios y en poblaciones con mayor riesgo de resistencia o intolerancia al tratamiento. Sin embargo, la magnitud de estos beneficios puede variar y se justifican más investigaciones para consolidar estos hallazgos en diversas poblaciones de pacientes, entornos clínicos y sistemas de salud específicos.

### **Financiación**

El presente trabajo no recibió financiación.

### **Contribución de autoría**

Ricardo Antonio Consuegra Peña: Conceptualización, Análisis formal, Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial, Metodología, Supervisión, Investigación

Luz Eugenia Pérez Jaramillo: Conceptualización, Análisis formal, Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial, Investigación, Metodología, Supervisión

Carlos José Bello Gándara: Conceptualización, Análisis formal, Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial, Administración del proyecto, Investigación, Metodología, Supervisión, Recopilación de datos

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

## Referencias

1. Barlati S, Minelli A, Nibbio G, et al. The role of pharmacogenetics in the treatment of major depressive disorder: a critical review. *Front Psychiatry. Frontiers Media SA*. 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1307473
2. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry. Georg Thieme Verlag*. 2021;54(1):5-17. doi:10.1055/a-1288-1061
3. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev*. 2019;4(1). doi:10.1186/s41073-019-0064-8
4. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, et al. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(2):151-161. doi:10.1001/jama.2022.9805
5. Ielmini M, Caselli I, Critelli F, Mattia M, Bellini A, Callegari C. Efficacy and tolerability of therapies set under pharmacogenetic tools suggestions: A systematic review with meta-analysis about mood disorders. *Psychiatry Res. Elsevier Ireland Ltd*. 2022;311. doi:10.1016/j.psychres.2022.114482
6. Xu L, Li L, Wang Q, Pan B, Zheng L, Lin Z. Effect of pharmacogenomic testing on the clinical treatment of patients with depressive disorder: A randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2024;359:117-124. doi:10.1016/j.jad.2024.05.063
7. Bohlen KN, Kittelsrud JM, Nelson ME, et al. Clinical utility of pharmacogenetics in a psychiatric and primary care population. *Pharmacogenomics Journal*. 2023;23(1):21-27. doi:10.1038/s41397-022-00292-6
8. Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41398-022-01847-8
9. Vande Voort JL, Orth SS, Shekunov J, et al. A Randomized Controlled Trial of Combinatorial Pharmacogenetics Testing in Adolescent Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(1):46-55. doi:10.1016/j.jaac.2021.03.011
10. McCarthy MJ, Chen Y, Demodena A, et al. A prospective study to determine the clinical utility of pharmacogenetic testing of veterans with treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(8):992-1002. doi:10.1177/02698811211015224
11. Papastergiou J, Quilty LC, Li W, et al. Pharmacogenomics guided versus standard antidepressant treatment in a community pharmacy setting: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14(4):1359-1368. doi:10.1111/cts.12986
12. Perlis RH, Dowd D, Fava M, Lencz T, Krause DS. Randomized, controlled, participant- and rater-blind trial of pharmacogenomic test-guided treatment versus treatment as usual for major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2020;37(9):834-841. doi:10.1002/da.23029
13. Greden JF, Parikh S V., Rothschild AJ, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019;111:59-67. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.003
14. Shan X, Zhao W, Qiu Y, et al. Preliminary Clinical Investigation of Combinatorial Pharmacogenomic Testing for the Optimized Treatment of Depression: A Randomized Single-Blind Study. *Front Neurosci*. 2019;13. doi:10.3389/fnins.2019.00960
15. Han C, Wang SM, Bahk WM, et al. A pharmacogenomic-based antidepressant treatment for patients with major depressive disorder: Results from an 8-week, randomized, single-blinded clinical trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2018;16(4):469-480. doi:10.9758/cpn.2018.16.1.469
16. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12888-017-1412-1
17. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018;96:100-107. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.09.024
18. Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2015;13(2):150-156. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.150

19. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013;16(89):219-227.
20. Milosavljević F, Molden ProfE, Ingelman-Sundberg ProfM, Jukić AssocProfMM. Current level of evidence for improvement of antidepressant efficacy and tolerability by pharmacogenomic-guided treatment: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2024;81:43-52. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.01.005
21. Baum ML, Widge AS, Carpenter LL, McDonald WM, Cohen BM, Nemeroff CB. Pharmacogenomic Clinical Support Tools for the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry*. 2024;181(7):591-607. doi:10.1176/appi.ajp.20230657
22. Wang X, Wang C, Zhang Y, An Z. Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of RCT. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1). doi:10.1186/s12888-023-04756-2
23. Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Maruf A Al, Müller DJ, Bousman CA. Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(6):1303-1317. doi:10.1002/cpt.2748
24. Arnone D, Omar O, Arora T, et al. Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev. Elsevier Ltd*. 2023;144. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104965
25. Brown L, Vranjkovic O, Li J, et al. The clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing for patients with depression: A meta-analysis. *Pharmacogenomics. Future Medicine Ltd*. 2020;21(8):559-569. doi:10.2217/pgs-2019-0157
26. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics*. 2019;20(1): 37-47. doi:10.2217/pgs-2018-0142
27. Vilches S, Tuson M, Vieta E, Álvarez E, Espadaler J. Effectiveness of a pharmacogenetic tool at improving treatment efficacy in major depressive disorder: A meta-analysis of three clinical studies. *Pharmaceutics*. 2019;11(9). doi:10.3390/pharmaceutics11090453
28. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord. Elsevier B.V*. 2018;241:484-491. doi:10.1016/j.jad.2018.08.056
29. Lopez-Saavedra J, Abad-Santos F. Cost-effectiveness of pharmacogenetic screening in the management of major depressive disorder in the Spanish Healthcare System. *J Affect Disord*. 2024;365:597-605. doi:10.1016/j.jad.2024.08.154
30. Abushanab D, Mohammed S, Abdel-latif R, et al. Cost-effectiveness analysis of genotype-guided optimization of major depression treatment in Qatar. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2024;17(1). doi:10.1080/20523211.2024.2410197
31. Ghanbarian S, Wong GWK, Bunka M, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomic-guided treatment for major depression. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2023;195(44):E1499-E1508. doi:10.1503/cmaj.221785
32. Carta A, Del Zompo M, Meloni A, et al. Cost-Utility Analysis of Pharmacogenetic Testing Based on CYP2C19 or CYP2D6 in Major Depressive Disorder: Assessing the Drivers of Different Cost-Effectiveness Levels from an Italian Societal Perspective. *Clin Drug Investig*. Published online 2022. doi:10.1007/s40261-022-01182-2
33. Karamperis K, Koromina M, Papantoniou P, et al. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: a systematic review. *Pharmacogenomics Journal*. 2021;21(4):533-541. doi:10.1038/s41397-021-00249-1
34. Fabbri C, Kasper S, Zohar J, et al. Cost-effectiveness of genetic and clinical predictors for choosing combined psychotherapy and pharmacotherapy in major depression. *J Affect Disord*. 2021;279:722-729. doi:10.1016/j.jad.2020.10.049
35. Tanner JA, Davies PE, Overall CC, Grima D, Nam J, Dechairo BM. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):521-531. doi:10.2217/pgs-2020-0012
36. Sluiter RL, Janzing JGE, van der Wilt GJ, Kievit W, Teichert M. An economic model of the cost-utility of pre-emptive genetic testing to support pharmacotherapy in patients with major depression in primary care. *Pharmacogenomics Journal*. 2019;19(5):480-489. doi:10.1038/s41397-019-0070-8
37. Groessl EJ. *Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder*. 2018. www.jmcp.org
38. Berm EJJ, Gout-Zwart JJ, Luttjeboer J, Wilffert B, Postma MJ. A model based cost-effectiveness analysis of routine genotyping for CYP2D6 among older, depressed inpatients starting nortriptyline pharmacotherapy. *PLoS One*. 2016;11(12). doi:10.1371/journal.pone.0169065
39. Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care*. 2015;21(6):e357-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247576
40. Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, De Ronchi D, Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1): 147-154. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.08.013
41. Serretti A, Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, De Ronchi D. A model to incorporate genetic testing (5-HTTLPR) in pharmacological treatment of major depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*.

- 2011;12(7):501-515. doi:10.3109/15622975.2011.572998
42. Bunka M, Wong G, Kim D, et al. Evaluating treatment outcomes in pharmacogenomic-guided care for major depression: A rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023;321:115102. doi:10.1016/j.psychres.2023.115102
  43. McQuaid JR, Buelte A, Capaldi V, et al. The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2022;175(10):1440-1451. doi:10.7326/M22-1603
  44. Zanardi R, Manfredi E, Montrasio C, Colombo C, Serretti A, Fabbri C. Pharmacogenetic-Guided Treatment of Depression: Real-World Clinical Applications, Challenges, and Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):573-581. doi:10.1002/cpt.2315
  45. Thase ME, Parikh S V., Rothschild AJ, et al. Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications With Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(6). doi:10.4088/JCP.19m12910
  46. Lorvellec MA, Sipahimalani G, Lahutte B, Delacour H, Baldacci A, Saguin E. Pharmacogenetics testing for poor response to antidepressants: a transnosographic case series. *Front Pharmacol.* 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1440523
  47. Fornaguera A, Miarons M. Pharmacogenetic Implications for Antidepressant Therapy in Major Depression: A Systematic Review Covering 2019–2024. *J Clin Med.* 2025;14(14):5102. doi:10.3390/jcm14145102
  48. Squassina A, Paribello P, Pinna M, et al. A naturalistic retrospective evaluation of the utility of pharmacogenetic testing based on CYP2D6 e CYP2C19 profiling in antidepressants treatment in a cohort of patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2025;137:111292. doi:10.1016/j.pnpbp.2025.111292
  49. Altunkaya J, Lee JS, Tsiachristas A, Waite F, Freeman D, Leal J. Appraisal of patient-level health economic models of severe mental illness: systematic review. *The British Journal of Psychiatry.* 2022;220(2):86-97. doi:10.1192/bjp.2021.121
  50. Hoyle M, Anderson R. Whose Costs and Benefits? Why Economic Evaluations Should Simulate Both Prevalent and All Future Incident Patient Cohorts. *Medical Decision Making.* 2010;30(4):426-437. doi:10.1177/0272989X09353946
  51. Li G, Zhang L, DiBernardo A, et al. A retrospective analysis to estimate the healthcare resource utilization and cost associated with treatment-resistant depression in commercially insured US patients. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238843. doi:10.1371/journal.pone.0238843
  52. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord.* 2019;242:195-210. doi:10.1016/j.jad.2018.06.045
  53. Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *J Affect Disord.* 2022;298:442-450. doi:10.1016/j.jad.2021.11.004
  54. Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J, et al. Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study. *J Affect Disord.* 2021;295:578-586. doi:10.1016/j.jad.2021.08.036
  55. Pilon D, Sheehan JJ, Szukis H, et al. Is clinician impression of depression symptom severity associated with incremental economic burden in privately insured US patients with treatment resistant depression? *J Affect Disord.* 2019;255:50-59. doi:10.1016/j.jad.2019.04.100
  56. Koeser L, Rost F, Gabrio A, et al. Cost-effectiveness of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: RCT evidence from the Tavistock Adult Depression Study (TADS). *J Affect Disord.* 2023;335:313-321. doi:10.1016/j.jad.2023.04.109
  57. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/ Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(7):713. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0768
  58. Mai CW, Sridhar SB, Karattuthodi MS, et al. Scoping review of enablers and challenges of implementing pharmacogenomics testing in the primary care settings. *BMJ Open.* 2024;14(11):e087064. doi:10.1136/bmjopen-2024-087064
  59. Smith DM, Douglas MP, Aquilante CL, et al. Progress in Pharmacogenomics Implementation in the United States: Barrier Erosion and Remaining Challenges. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;118(4):778-789. doi:10.1002/cpt.3736
  60. Kaur G, Nwabufo CK. Healthcare provider and patient perspectives on the implementation of pharmacogenetic-guided treatment in routine clinical practice. *Pharmacogenet Genomics.* 2024;34(7):236-245. doi:10.1097/FPC.0000000000000541
  61. Shue SA, Rowe E, Bell LA, et al. Pharmacogenomics Implementation Across Multiple Clinic Settings: A Qualitative Evaluation. *Pharmacogenomics.* 2023;24(17):881-893. doi:10.2217/pgs-2023-0179
  62. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet.* 2023;24(6):350-362. doi:10.1038/s41576-022-00572-8
  63. Medwid S, Kim RB. Implementation of pharmacogenomics: Where are we now? *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(8):1763-1781. doi:10.1111/bcp.15591

## La lucha contra el estigma en salud mental sigue vigente

### The fight against mental health stigma is still ongoing

Ricardo-Marcelo Corral<sup>1,2,3\*</sup>, Pedro Gargoloff<sup>4,5</sup>, Julieta Ramírez<sup>1,2,3</sup>

1 Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM), Buenos Aires, Argentina

2 Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial José T. Borda, Buenos Aires, Argentina

3 Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Buenos Aires, Argentina

4 Asociación de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AFE), La Plata, Argentina

5 Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

\*Correspondencia: Ricardo-Marcelo Corral.

#### Resumen

La salud mental es un pilar fundamental del individuo, pero las personas con trastornos mentales deben enfrentar, además de la carga de su enfermedad, las graves consecuencias del estigma y la discriminación. Este documento busca concientizar sobre estos prejuicios y comunicar acciones para erradicarlos. Para evaluar la situación actual, la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP) realizó encuestas a cuidadores, profesionales de la salud, especialistas en salud mental y periodistas. Los resultados evidencian un retraso significativo en el diagnóstico. Además, revelan que el desconocimiento y el estigma social dificultan la continuidad de los tratamientos, siendo el ámbito laboral el principal espacio donde se sufre discriminación. También se subraya el gran impacto que los medios de comunicación y las redes sociales tienen sobre la percepción pública. Para combatir los diferentes subtipos de estigma (público, autoestigma, por asociación y estructural), se proponen estrategias combinadas como campañas de comunicación, fomento del contacto social, psicoeducación y desarrollo de políticas públicas inclusivas. En conclusión, la reducción del estigma promueve la búsqueda temprana de ayuda, facilita la integración social y mejora sustancialmente la calidad de vida.

**Palabras clave:** Estigma social. Salud mental. Discriminación. Autoestigma. Medios de comunicación. Psicoeducación.

#### Abstract

Mental health is a fundamental pillar of the individual, yet people with mental disorders must face, in addition to the burden of their illness, the severe consequences of stigma and discrimination. This document aims to raise awareness about these prejudices and communicate actions to eradicate them. To assess the current situation, the Argentine Association of Psychiatrists (AAP) conducted surveys among caregivers, health professionals, mental health specialists, and journalists. The results show a significant delay in diagnosis. Furthermore, they reveal that lack of knowledge and social stigma hinder treatment continuity, with the workplace being the primary setting for discrimination. The profound impact of mass media and social networks on public perception is also highlighted. To combat the different subtypes of stigma (public, self-stigma, by association, and structural), combined strategies are proposed, such as communication campaigns, promotion of social contact, psychoeducation,

Rev Latam Psiquiatría 2026; 25(1): 49-63

<https://doi.org/10.64979/revista.v25n1.05>

[www.revistalatampsiquiatria.com](http://www.revistalatampsiquiatria.com)

and the development of inclusive public policies. In conclusion, reducing stigma promotes early help-seeking behavior, facilitates social integration, and substantially improves quality of life.

**Keywords:** Social stigma. Mental health. Discrimination. Self-stigma. Mass media. Psychoeducation.

## Introducción

La salud mental es uno de los pilares con los que se construye la salud de cada individuo y, por lo tanto, es un derecho humano fundamental. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que “no hay salud sin salud mental”, resaltando la importancia de la salud mental como un componente integral del bienestar general, y no solo como la ausencia de enfermedad mental. Gracias a ella, podemos desarrollar todas nuestras habilidades, hacer frente a los momentos de estrés, aprender y trabajar adecuadamente y contribuir a nuestra comunidad. También nos hace capaces de relacionarnos y desenvolvernos en armonía con el contexto social, para así tomar decisiones, afrontar dificultades y prosperar, tanto individualmente como para la sociedad. Por lo tanto, la salud mental es un elemento esencial para el desarrollo personal, comunitario y socioeconómico<sup>1,2</sup>.

Los trastornos mentales son frecuentes: según la OMS, en el año 2019 una de cada ocho personas en el mundo padecía un trastorno mental, siendo los trastornos de ansiedad, depresión y trastornos por consumo de alcohol los más frecuentes. Un estudio de 2023 en 29 países muestra que casi un 30% de las personas sufrirá un trastorno mental a lo largo de su vida. La OMS menciona que, si bien existen opciones eficaces de prevención y tratamiento para los trastornos mentales, la mayoría de las personas que los padecen no tienen acceso a una atención adecuada, estimando además que los problemas de salud mental serán la principal causa de discapacidad en el mundo en 2030<sup>1,3,4</sup>.

Pero las personas con trastornos mentales deben afrontar tanto la carga de la enfermedad, como también las graves consecuencias de la desinformación sobre la salud mental y el serio problema del estigma y la discriminación asociados a los trastornos mentales<sup>5</sup>.

¿En qué consiste la desinformación sobre los trastornos mentales?

- Escasa identificación y reconocimiento por parte de personas con trastornos mentales, los familiares y la sociedad.
- Los trastornos mentales están subdiagnosticados y subtratados.
- Se presentan con elevada frecuencia.
- Producen un importante impacto individual y económico, con consecuencias en la familia y en la sociedad.
- Generan devastadoras consecuencias si no se tratan apropiadamente.
- Falta de divulgación de tratamientos efectivos y accesibles.

Hay un gran camino recorrido en la lucha contra el estigma en salud mental, pero aún falta mucho por hacer. Por ello, es fundamental un cambio de paradigma en el que todos los miembros de la comunidad y de los sistemas de atención apoyen la inclusión social de las personas con problemas de salud mental<sup>1</sup>.

Este documento, “La lucha contra el estigma en salud mental sigue vigente”, pretende ser una herramienta útil para informar y concientizar sobre las ideas erróneas y los prejuicios en torno a los problemas de salud mental. Aspira a tener un amplio alcance, tanto al público general como también a los profesionales de la educación y de la salud. Por último, también procura comunicar acciones posibles que contribuyan a la disminución del estigma y la discriminación relacionada con los trastornos mentales.

## Marco teórico

El estigma surge cuando a un determinado grupo de personas le atribuimos características negativas en base a mitos o creencias culturales que son incorrectos. El estigma es una marca o atributo que

vincula a una persona o grupo de personas con una serie de características o comportamientos (ya sean reales o ficticios) que se apartan de la norma y que, por lo tanto, son considerados indeseables<sup>6</sup>.

Como consecuencia de la fusión de la desinformación y el estigma, se generan conductas discriminatorias que llevan a una menor frecuencia de consultas y consecuente menor atención del problema de salud mental, con empeoramiento de los síntomas y la funcionalidad, un aumento de la exclusión social, una baja autoestima y la disminución de oportunidades educativas y laborales.

En salud mental, el proceso generador del estigma y la discriminación surge de la asociación de tres componentes:

- **Primero**, la etiqueta social o estereotipo, que es el rótulo o adjetivo con valor negativo que se les adjudica a las personas con problemas de salud mental, que tiene su fuente en el conjunto de creencias culturales, la mayoría erróneas, que condicionan la percepción y valoración negativa sobre sus características y sus conductas. Es lo que se piensa de una persona o grupo de personas según una característica

determinada. Por ejemplo, “la persona con esquizofrenia es peligrosa”.

- **Segundo**, las reacciones emocionales o prejuicios, que surgen como resultado de la anterior valoración negativa. Así es como se conforma el estigma, como la asociación de la etiqueta social acompañada del componente emocional. Es lo que los individuos pueden sentir de una persona o grupo de personas por su problema de salud mental. Por ejemplo, “si considero que una persona con esquizofrenia es peligrosa, voy a sentir temor, miedo, recelo, terror”.
- **Tercero**, la conducta discriminatoria consecuente hacia estas personas, que lleva a la descalificación, rechazo y exclusión. Es lo que los individuos pueden hacer o tender a hacer por lo que se piensa y siente de una persona o grupo de personas por su problema de salud mental. En el mismo ejemplo, “si pienso que una persona con esquizofrenia es peligrosa y siento hacia ella temor, miedo, recelo, terror, lo que trataré de hacer es alejarme de ella, prevenirme del riesgo de estar cerca en algún momento y pretendiendo incluso que estén encerrados en un manicomio o presos, excluidos de la sociedad”<sup>6,7,8</sup>.

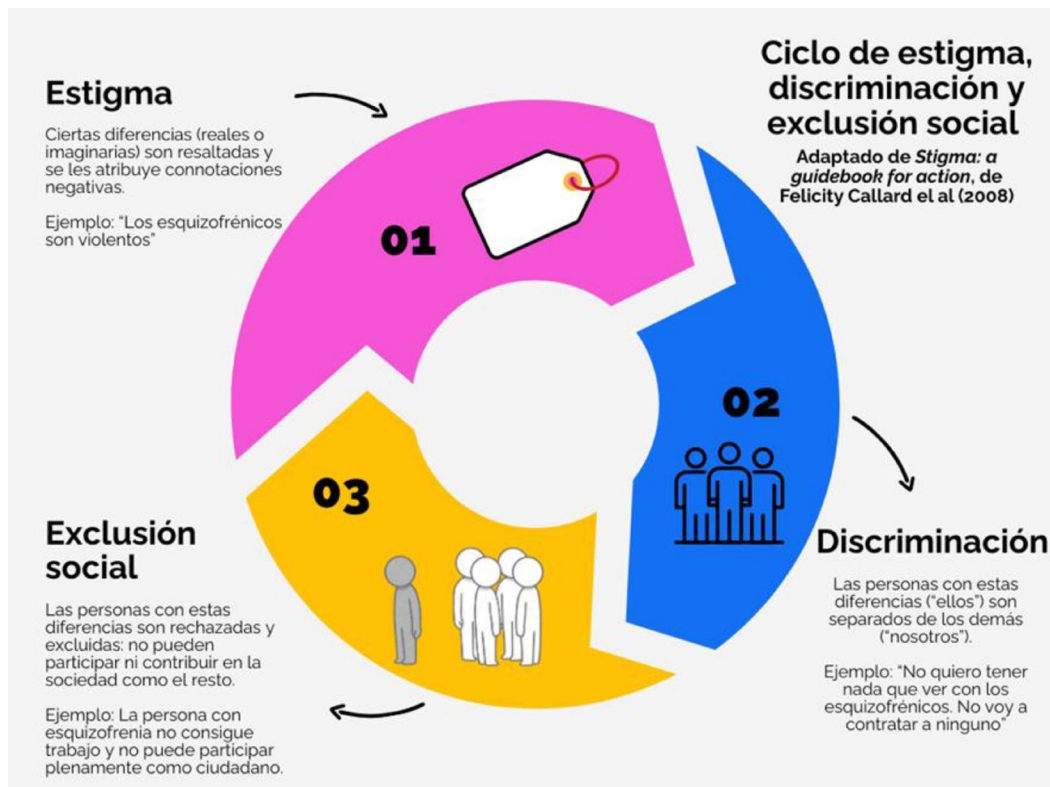


Gráfico 1. Ciclo de estigma, discriminación y exclusión social.

Por lo tanto, se produce un ciclo de estigma, discriminación y exclusión social, como se puede observar en el gráfico 1. Los tres aspectos van unidos y se refuerzan mutuamente<sup>7,9</sup>.

Es importante resaltar que la estigmatización y discriminación de las personas con problemas de salud mental tienen su origen hace miles de años y se extienden a lo largo del mundo. Su evolución temporal depende de la socialización, la educación, la información que transmiten los medios de comunicación y de las prácticas institucionales, así como de campañas periódicas de lucha contra el estigma y la discriminación<sup>5</sup>.

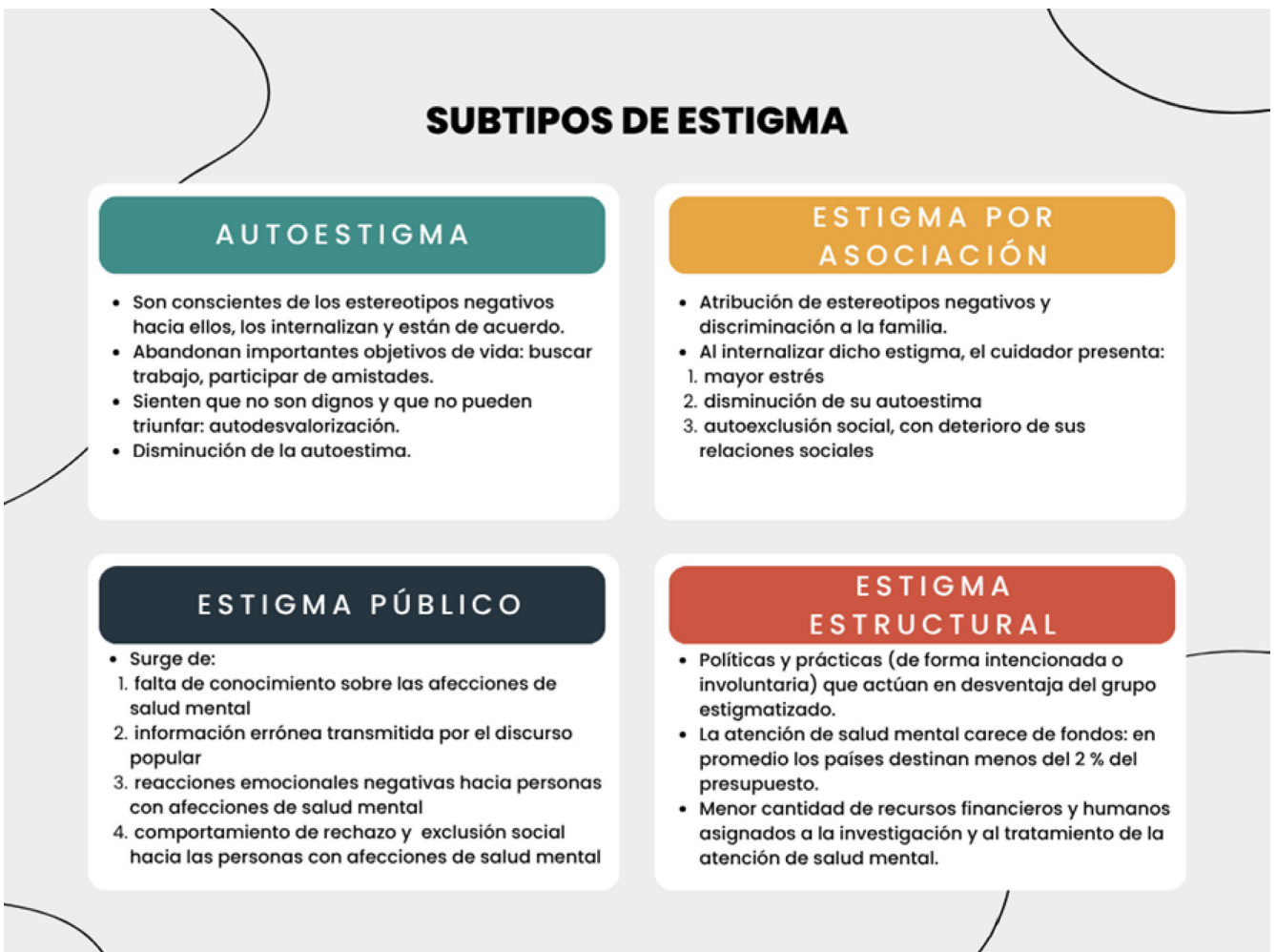
El estigma hacia las personas con trastornos mentales se puede clasificar en 4 subtipos: autoestigma, estigma por asociación, estigma público y estigma estructural (ver **Figura 1**)<sup>5,8</sup>. Es importante conocerlos, ya que, por un lado, identificamos quiénes están afectados y, por el otro, entendemos

cómo aplicar las estrategias de lucha contra el estigma y la consecuente discriminación.

La **Figura 2** hace una detallada y práctica comparación entre los componentes del autoestigma y del estigma público.

El estigma y la discriminación generan múltiples impactos, todos altamente negativos, en las personas con trastornos mentales, sus familiares y en la sociedad.

- Las personas estigmatizadas:
  - Se aíslan socialmente. Por un lado, sienten el distanciamiento hacia ellos por parte de la sociedad, pero también anticipan el rechazo que podrían llegar a recibir. Como consecuencia, reducen su círculo social.
  - Ocultan su trastorno mental al anticipar el rechazo social que podrían recibir.



**Figura 1.** Características principales de los 4 subtipos de estigma en salud mental.

## COMPARACIÓN ENTRE LOS COMPONENTES DEL AUTOESTIGMA Y DEL ESTIGMA PÚBLICO

	AUTOESTIGMA	ESTIGMA PÚBLICO
ESTEREOTIPO	Creencias negativas sobre uno mismo (peligrosidad, incompetencia, falta de voluntad).	Creencias negativas sobre un grupo (peligrosidad, incompetencia, falta de voluntad).
PREJUICIO	Conformidad con las creencias y sus reacciones emocionales (baja autoestima, desconfianza sobre la propia capacidad, vergüenza).	Conformidad con las creencias y sus reacciones emocionales (miedo, desconfianza).
DISCRIMINACIÓN	Comportamiento en respuesta al prejuicio (no aprovechan las oportunidades de empleo y alojamiento, rechazo a buscar ayuda).	Comportamiento en respuesta al prejuicio (rechazo, negativa a contratar, alojar o a ayudar).

**Figura 2.** Cuadro comparativo adaptado de López M. y colaboradores *La lucha contra el estigma y la discriminación en salud mental. Una estrategia compleja basada en la información*. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2008, Vol XXVII, Nº 101, PP. 43-83, ISSN 0211-5735.

- Desarrollan autoestigma. Son conscientes de los estereotipos negativos hacia ellos por parte del contexto y se terminan adjudicando a sí mismos esas características y valoraciones negativas, lo que lleva a su propia desvalorización y baja autoestima<sup>5,6</sup>.
- Hay una menor atención a los problemas de salud física. Al consultar ante algún síntoma, muchas veces estos se desestiman, minimizan o ignoran, ya que suelen adjudicárselos a su trastorno mental<sup>6</sup>.
- Los familiares de las personas estigmatizadas sienten<sup>10</sup>:
  - Altos niveles de culpabilidad. Se sienten incapaces de cumplir con las expectativas de la sociedad para proporcionar una mejor calidad de vida a su familiar con un trastorno mental. Se intensifica aún más si deben recurrir a la ayuda externa para su cuidado y la reciben parcialmente o son rechazados.
  - Vergüenza. Este sentimiento aumenta ante la falta de conocimiento sobre los trastornos mentales.
  - Ocultamiento. Cuanto más internalizado está el estigma, más ocultan o niegan la enfermedad de su familiar con un trastorno mental.
  - Miedo. Surge de la inseguridad sobre la capacidad de proteger y sostener al familiar, más la incertidumbre sobre el futuro de esa persona (“¿Qué va a ser de su vida cuando yo no esté?”).
  - Sobreprotección. Genera una menor autonomía de las personas con trastornos mentales.
  - Bajos niveles de autocompasión.

- A nivel social:
  - La desinformación sobre salud y enfermedad mental se fusiona con el estigma y la discriminación, de tal manera que la sociedad, en general, desconoce su elevada frecuencia: a nivel mundial, los trastornos mentales representan el 12,5% de todos los problemas de salud. También se ignora que esta cifra es mayor a la del cáncer y las enfermedades cardiovasculares<sup>3,11</sup>.
  - Además, se ignora que los trastornos mentales son la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad (la forma en que se cuantifica el impacto de la discapacidad en la salud de la población).
  - Más aún, se desconoce una consecuencia crítica: las personas con trastornos mentales graves fallecen entre 10 y 20 años antes que la población general, generalmente por enfermedades físicas que son prevenibles<sup>1</sup>.

Como consecuencia del estigma y la discriminación, las personas con trastornos mentales ocultan su condición, tienen una menor intención de buscar ayuda y atención médica, por lo que, finalmente, hay un retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento. La OMS estima que a nivel mundial entre un 35 y un 50 % de esta población no recibe ningún tratamiento o recibe uno que no es el adecuado<sup>3,4,11</sup>. Esto último es muy importante, ya que la falta de tratamiento genera graves consecuencias: se produce un importante deterioro de la funcionalidad y de la calidad de vida, no solo de la persona con un trastorno mental, sino también de sus familiares<sup>8</sup>.

También debemos destacar que los ámbitos de exclusión de las personas con problemas de salud mental son amplios. Las oportunidades educativas son menores y la falta de apoyo puede llevar a un rendimiento académico bajo. Tienen dificultades para acceder al mercado laboral y mantener el puesto de trabajo; con cierta frecuencia perciben una remuneración inferior a la que les corresponde por la tarea que llevan a cabo. Además, tienen un menor acceso a la vivienda y a las oportunidades de recreación<sup>6</sup>.

Así, muchas personas con trastornos mentales no logran una recuperación plena, acorde a todas sus potencialidades, ni logran su deseada reinserción social<sup>8</sup>.

## Situación actual

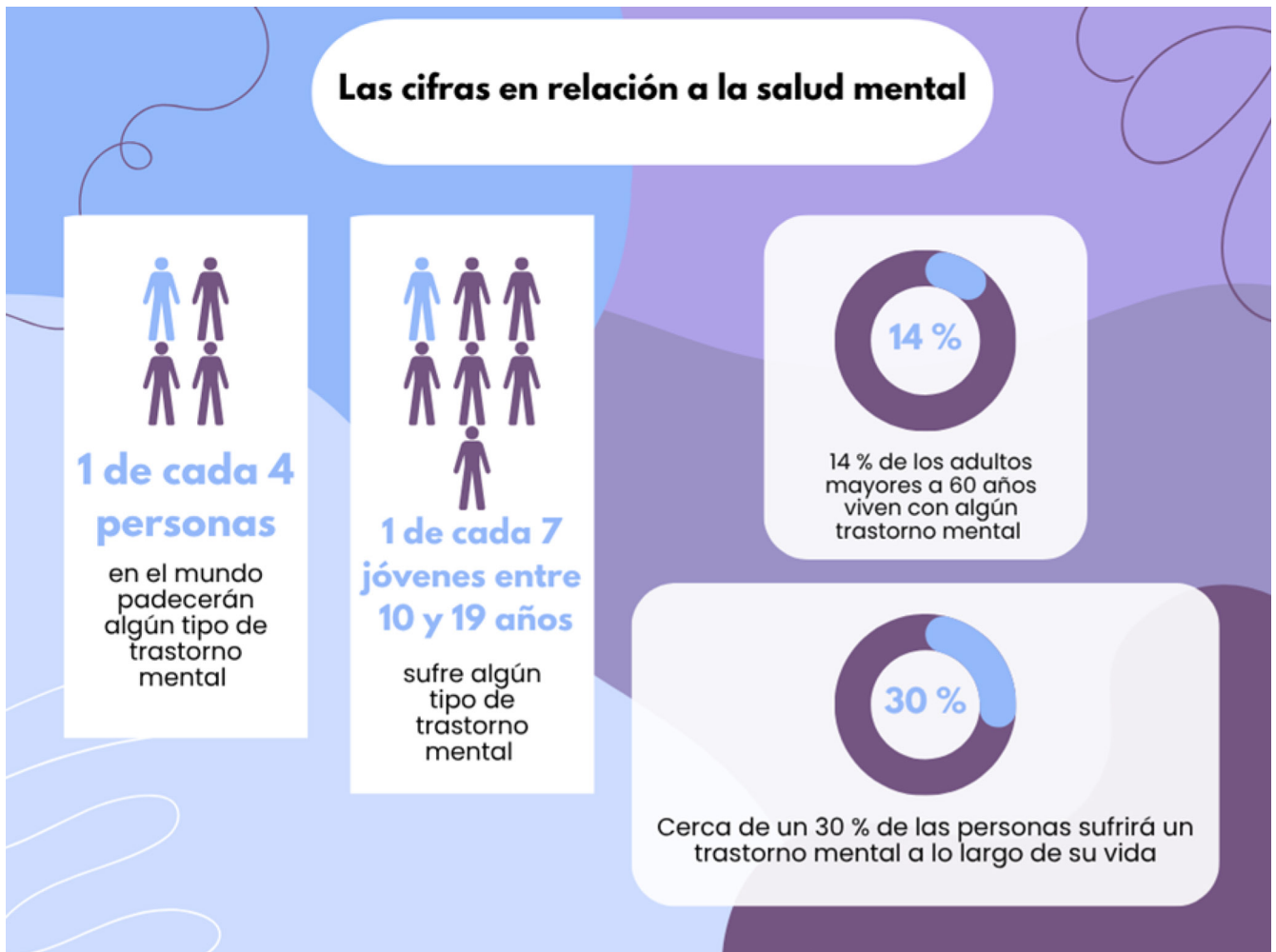
Las siguientes cifras (ver **Figura 3**) muestran que los problemas de salud mental son frecuentes y están ampliamente extendidos, abarcando muchos grupos etarios. Esto permite entender el gran impacto personal y social. Al conocer que estas enfermedades comienzan potencialmente a edades tempranas en la vida (50 % de los problemas de salud mental que presenta la población adulta comienzan antes de los 14 años<sup>3</sup>, más del 13% de los adolescentes de 10 a 19 años padecen un trastorno mental diagnosticado<sup>12</sup>), podemos dimensionar la importancia de comenzar la educación en salud mental desde el nivel escolar, tanto para prevenir los trastornos mentales o para recibir un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, como también para enseñar a acompañar sin estigmatizar.

Además, estas cifras se vuelven más relevantes al comprender las consecuencias altamente negativas, a nivel individual y como sociedad, que tiene la falta de tratamiento de los problemas en salud mental en la calidad de vida, con menores posibilidades de reinserción social y menor acceso a la educación y al mundo laboral.

La Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP) realizó una serie de cuestionarios para conocer la situación actual en relación con el estigma en salud mental en 4 grupos de interés: cuidadores, profesionales de la salud y del área de la salud mental y profesionales de la comunicación.

Todos los cuestionarios estructurados fueron realizados de manera virtual, entre el 7 de diciembre de 2024 y el 8 de abril de 2025. Fueron dirigidos a:

- Cuidadores de personas con trastorno mental, mayores de 18 años. Participaron 76 personas argentinas.
- Profesionales de la salud que desarrollan sus tareas en el ámbito público y/o privado del sistema de salud argentino. Participaron 55 profesionales.
- Profesionales de la salud mental que desarrollan sus tareas en el ámbito público y/o privado del sistema de salud de Argentina, Perú, Chile, Ecuador y Colombia. Participaron 247 profesionales.
- Periodistas de Argentina. Participaron 19 profesionales.



**Figura 3.** Las cifras de las afecciones de salud mental a nivel mundial.

Se destacan las principales respuestas y percepciones de los cuidadores en las **Figuras 4 y 5**. El hecho de que el 88,3 % de los cuidadores fueran mujeres se condice con la feminización del cuidado: es la mujer quien tiene un papel predominante en el cuidado de las personas a lo largo de la historia. Son ellas, entonces, las que suelen experimentar la mayor carga de los impactos negativos del estigma y la discriminación porque se sienten responsables del cuidado del familiar<sup>10</sup>. En un 82,9 % de los casos, los familiares refirieron sentir una alta carga emocional y de tiempo, que afecta en gran medida su propia calidad de vida en un 51,3 % de los casos.

Los profesionales de la salud mental mencionaron que los pacientes son diagnosticados con un trastorno mental predominantemente entre los 18 y 25 años en el 42,5 % de los casos, en menores de 18 años, en un 22,3 % de los casos y, entre los 26 y 35 años, en un porcentaje similar de 25,1 %.

Estos datos son muy importantes, ya que siguen la tendencia antes mencionada: el diagnóstico se hace a edades tempranas.

Además, los profesionales de la salud mental refirieron que las personas retrasan las consultas con el especialista una vez iniciados los síntomas entre 6 meses y un año en un 30,8 % y, entre 1 a 3 años, en un 38,9 %. Es importante destacar que también se mencionaron períodos mayores: los cuidadores, más de 3 años en un 32,9 % y los profesionales de la salud, entre 3 a 5 años en un 24,6 %. Sumado a esto, los cuidadores informaron que sus allegados inclusive han consultado a 3 o más profesionales especialistas en un 48,7 % de los casos antes de llegar a un diagnóstico certero.

Los datos de la temprana edad al diagnóstico, junto con el retraso entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica, son sumamente importantes, ya que es fundamental un diagnóstico temprano,

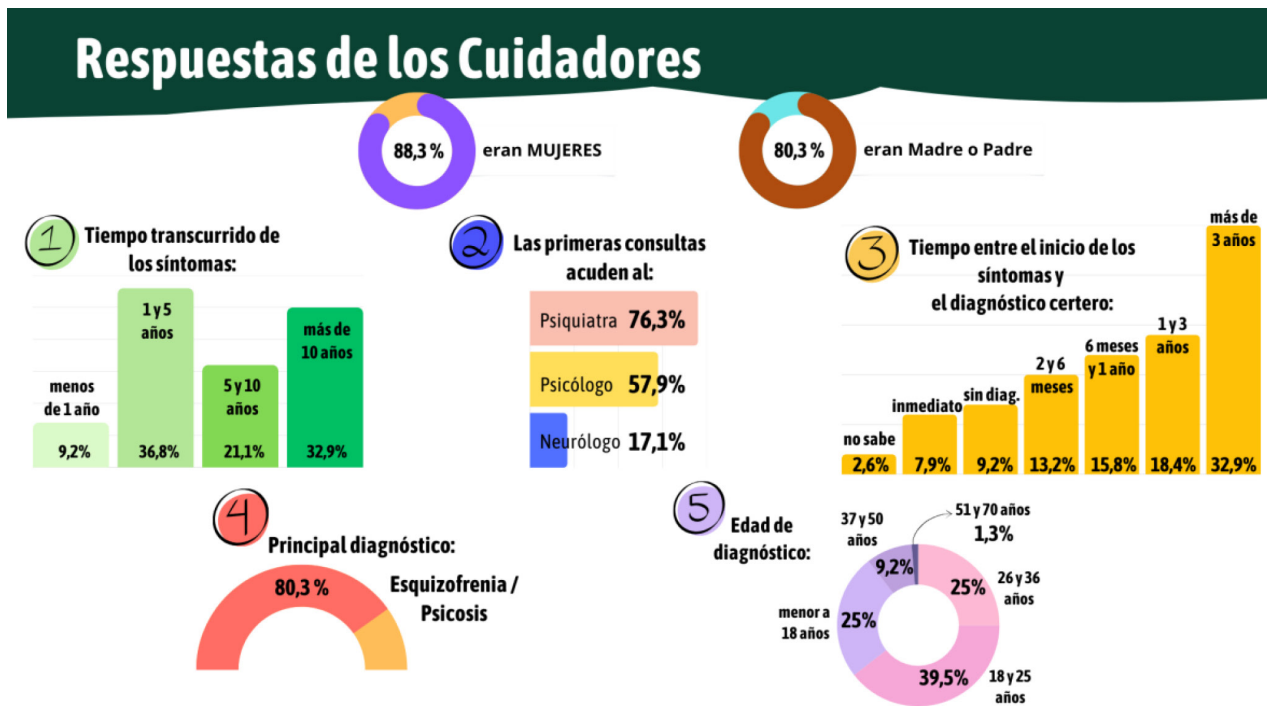


Figura 4. Respuestas de los cuidadores.

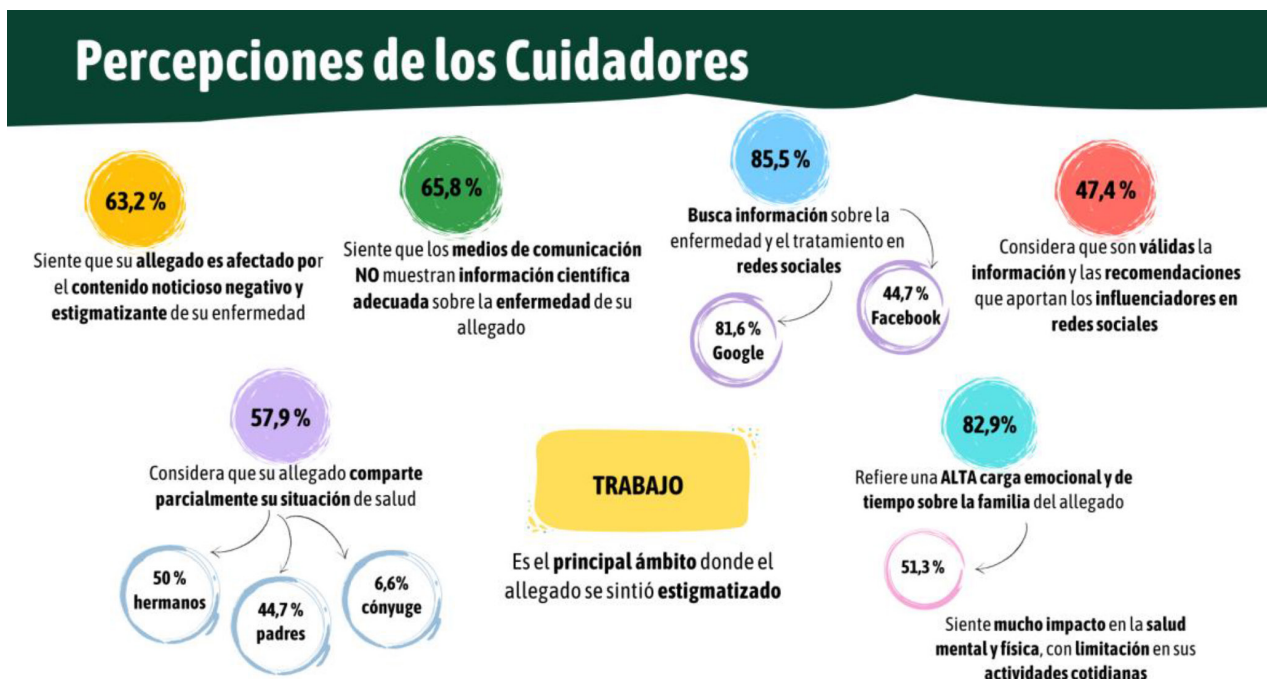


Figura 5. Principales percepciones de los cuidadores.

con un inicio de tratamiento óptimo y oportuno para lograr su recuperación, con un potencial desempeño psicosocial y calidad de vida plenos.

Como se mencionó, el cumplimiento y sostén del tratamiento es un pilar fundamental para el buen

pronóstico de las personas con trastornos mentales. Sin embargo, los cuidadores consideraron que los tratamientos resultan buenos en un 44,7 % de los casos y regulares en un 32,9 %, con un cumplimiento de estos de forma satisfactoria en un 56,6 % y parcial en un 40,8 %. Y los profesionales

de la salud mental destacaron que la falta de continuidad del tratamiento es un problema medianamente (45,3 %) a muy (40,5 %) frecuente. Al evaluar las posibles dificultades para continuar en el tiempo las indicaciones médicas, los cuidadores resaltaron el poco o nulo conocimiento de la enfermedad (26,3 %), la falta de red de apoyo y el estigma social (23,7 %). Estos mismos factores fueron identificados por los profesionales de la salud y de la salud mental, quienes agregaron la falta de recursos en un alto porcentaje (entre un 65 y un 73 %). Esto es importante porque, si bien en líneas generales los pocos recursos se suelen dar en los países de bajos o medianos recursos, las personas con trastornos mentales suelen tener dificultades para acceder al empleo, por lo que los recursos económicos individuales también se ven francamente afectados, lo cual dificulta aún más sostener el tratamiento.

Estas cifras hacen evidente cómo estos factores impactan negativamente en la evolución de la enfermedad. El desconocimiento de la enfermedad lleva a no reconocer sus propios sentimientos y qué es lo que les está ocurriendo. El estigma social, como ya vimos, retrasa las consultas e influye negativamente en el sostén del tratamiento. Además, contribuye a una menor red de apoyo al aislarse y no contar qué les pasa o al no saber a quiénes acudir para compartirles su situación. De hecho, los cuidadores consideraron que el 57,9 % de sus allegados comparten parcialmente su situación y, cuando lo hacen, son los hermanos (50 %) o los padres (44,7 %) a quienes acuden. Solo un 6,6 % logró expresarlo al cónyuge y el impacto en el área sexoafectiva la refirieron en un 61,8 %. Este último dato se condice con el hecho de que el estigma en salud mental impacta en distintas áreas a nivel personal y las personas con trastornos mentales sienten que las posibilidades de matrimonio se ven dañadas<sup>5</sup>.

Otros ámbitos de la vida donde los cuidadores detallaron que la enfermedad en sus allegados tuvo un alto impacto negativo fueron: social (88,2 %), laboral (84,2 %) y familiar y educativo (72,4 %). Y que el trabajo fue el principal ámbito donde sus allegados se sintieron estigmatizados, discriminados o rechazados. Estos resultados son coincidentes con lo expuesto anteriormente.

Un factor muy importante es la influencia que tienen los medios de comunicación en la percepción e interpretación que hace la sociedad de la

realidad. Por eso son importantes los siguientes datos recabados. Un 63,2 % de los cuidadores respondieron que sus allegados se sintieron afectados por el contenido noticioso negativo y estigmatizante sobre su enfermedad. Y, si bien el 85,5 % de los cuidadores suele buscar información sobre la enfermedad y sus tratamientos en redes (predominantemente Google y Facebook), el 65,8 % consideró que los medios de comunicación no muestran información científica ni adecuada sobre la enfermedad. A pesar de esto, sí refirieron tomar como válidas las recomendaciones e información que dan los influenciadores en redes sociales en un 47,4 % de los casos, con contenidos que no suelen reflejar fuentes basadas en las evidencias.

Por su parte, los profesionales de la salud y los profesionales de la salud mental calificaron el aporte de las redes sociales y las búsquedas en internet sobre los trastornos mentales y sus medidas terapéuticas como perjudiciales en un 50 % de los casos. Y también coincidieron en que los medios de comunicación e influenciadores en redes sociales no aportan a la salud de las personas con trastornos mentales (un 57,9 % para los profesionales de la salud mental y un 49 % de los profesionales de la salud).

Estos datos recabados son de suma importancia para dimensionar el papel que juegan los medios de comunicación (programas periodísticos, periódicos, revistas, carteles publicitarios, entre otros) y hasta qué punto pueden influenciar a los distintos grupos encuestados con relación a los trastornos de salud mental y el estigma en salud mental.

Es importante destacar que todos los grupos encuestados (cuidadores y profesionales de la salud y periodistas) coincidieron en que los medios de comunicación e influenciadores deben prepararse y educarse para abordar temas relacionados con la salud mental. Con respecto a este punto, los periodistas refirieron que para difundir noticias sobre trastornos mentales consultan principalmente a médicos psiquiatras que pertenezcan a una sociedad científica y/o que trabajen tanto en el ámbito público como privado (84,2 %). Además, las fuentes en las que buscan información son el sitio de internet de una organización o sociedad científica (94,7 %) y libros y literatura científica (36,8 %), para lo cual suelen acudir a fuentes varias de internet en un 57,9 % de los casos.

Los periodistas mencionaron que los temas relacionados con salud mental que suelen tratar son ansiedad (73,7 %), depresión (63,2 %) y trastornos por consumo de sustancias y ataque de pánico (57,9 %), los cuales son los más frecuentes, como ya se mencionó. No incluyen a la esquizofrenia, a pesar de las numerosas notas sobre hechos de violencia en los que un protagonista es una persona con esta enfermedad, y sí la mencionan explícitamente en el contenido de la nota.

Es importante resaltar que un 78,9 % de los periodistas concordó con que las personas con problemas de salud mental pueden llevar una vida plena, como una persona sin trastorno mental, con un tratamiento adecuado y el apoyo de su entorno familiar y social. Esto es importante porque refleja una mejoría en el entendimiento de los trastornos mentales por parte de los profesionales de la comunicación. Del mismo modo, un 63,2 % considera que los trastornos mentales no implican un déficit en el desarrollo intelectual de una persona. Por último, un 78,9 % refirió tener empatía hacia una persona con trastorno mental y un 52,6 %, tolerancia. Todo esto es importante porque representa un cambio de paradigma con relación a los trastornos mentales y al estigma en salud mental, con un mejor entendimiento de que la vida plena es potencialmente alcanzable en el contexto de un problema de salud mental. Estos resultados son coincidentes con un estudio realizado por Varona et al., donde se observó un cambio significativo de parte de la sociedad española hacia las personas con trastornos mentales, con una mayor aceptación y el deseo de una mejor integración en la sociedad<sup>13</sup>.

Sin embargo, es necesario continuar trabajando para erradicar mitos y creencias erróneas y, sobre todo, para erradicar estereotipos. Los periodistas refirieron que un tema de salud mental pasa a ser noticia cuando hay un tercero como víctima herida o fallecida por el accionar de una persona con un trastorno mental o cuando se visualiza un episodio en la vía pública en presencia de mucha gente (ambos en un 52,6 % de los casos).

Por último, se les consultó a los 4 grupos cuáles serían, según su criterio, las estrategias necesarias para disminuir el estigma en salud mental. Las mismas se resumen en la **Figura 6**. En cuanto a las campañas de comunicación, las cuales pueden modificar conceptos erróneos que estigmatizan, los cuidadores y los profesionales de la salud y de la salud mental coincidieron en que las más efectivas

son aquellas que promueven cambios en las actitudes y que difunden conocimientos y comprensión sobre la salud y la enfermedad mental (entre un 68,8 y 84,2 %, según el grupo) y las que transmiten testimonios de personas con experiencia en problemas de salud mental (entre un 57,5 y 80,3 %, según el grupo). Además, otras dos herramientas mencionadas por los profesionales de la salud y de la salud mental fueron que médicos especialistas entrenados sean los referentes para hablar en los medios de comunicación (78,9 %) y que se les facilite a los medios de comunicación información con datos fiables sobre salud mental (63,2 %).

### **Estrategias de lucha contra el estigma**

El objetivo de las distintas estrategias de lucha contra el estigma en salud mental es crear conciencia social sobre el hecho de que los trastornos mentales son reales, comunes, serios pero tratables, con recursos disponibles que pueden conducir a una recuperación funcional satisfactoria<sup>8</sup>.

Las estrategias se sustentan en<sup>6,8,9</sup>

1. Modificar el imaginario social y sus mitos que llevan al estigma y la discriminación de las personas con trastornos mentales.
2. Generar entornos oportunos que permitan forjar vínculos y relaciones basados en comportamientos y actitudes no discriminatorias, empáticas.

Para que los cambios sean concretados y sostenidos en el tiempo, es necesario que las estrategias sean múltiples, coexistentes para abordar los puntos clave de los distintos aspectos generadores de estigma y de sus subtipos, y periódicas para reforzar la concientización sobre este serio problema sanitario y social<sup>7</sup>.

La clasificación de las estrategias y sus características, identificadas como de protesta, educación y contacto social, se resumen en la **Figura 7**.

Se detallan las distintas estrategias a continuación (ver **Figura 8**).

1. **Campañas de comunicación.** Permiten reducir la desinformación y reemplazar los mitos y las concepciones erróneas con relación a los problemas de salud mental por datos certeros y objetivos, basados en evidencias científicas. También, contribuyen a transmitir mensajes positivos, visibilizando logros obtenidos por las

Estrategias para disminuir el estigma				
ESTRATEGIAS	CUIDADORES	PERIODISTAS	PROFESIONAL DE LA SALUD	PROFESIONAL DE LA SALUD MENTAL
Campañas de comunicación que modifiquen conceptos erróneos	78,9 %	68,4 %	75,4 %	74,5 %
Empoderamiento del paciente o familiar	77,6 %	63,2 %		
Contacto directo entre personas con y sin problemas de salud mental	72,4 %			
Exponer términos que estigmatizan	72,4 %	63,2 %		
Políticas públicas	72,4 %	78,9 %	66,7 %	78,9 %
Comunicación asertiva de los medios de comunicación		100 %	61,4 %	70,4 %
Educación de la sociedad			84,2 %	91,1 %
Entrenamiento de los profesionales de la salud			80,7 %	74,9 %

Figura 6. Estrategias necesarias para disminuir el estigma en salud mental según los 4 grupos de interés.

**Clasificación de las estrategias de lucha contra el estigma en salud mental**



Figura 7. Clasificación de las estrategias de lucha contra el estigma en salud mental y sus características.



Figura 8. Resumen de las características de las estrategias de lucha contra el estigma en salud mental.

personas con trastornos mentales (inserción laboral, vida independiente, concreción de proyectos personales, entre otros). Estas campañas son diseñadas en función del público objetivo al cual se quiere concientizar sobre la problemática del estigma en salud mental (público general, familiares, profesionales de la educación, del ámbito social y de la salud)<sup>6,8,11</sup>.

Existen publicadas diversas campañas realizadas a través de los años en distintos países del mundo<sup>8</sup>.

2. **Medios de comunicación.** Los medios de comunicación ejercen un gran poder sobre la ciudadanía, ya que influyen en su percepción e interpretación de la realidad. Los mensajes que transmiten sobre la salud mental tienen gran alcance, ya que condicionan el conocimiento, las actitudes y los comportamientos de la población con relación a los problemas de salud mental. Por lo tanto, sus efectos vinculados al estigma en salud mental pueden ser negativos (si refuerzan los estereotipos como la peligrosidad, imprevisibilidad, incurabilidad, incapacidad para tomar decisiones responsables, improductividad e irresponsabilidad laboral) o positivos (el contenido se centra en la recuperación, el contacto social, divulgación de historias reales de personas famosas que lograron afrontar exitosamente su problema de salud mental)<sup>5,11</sup>.

Existen distintas guías dirigidas a profesionales de los medios de comunicación que son herramientas para ofrecer recursos sobre cómo transmitir información adecuada y actualizada, libre de estigmas y discriminación. “Estigma: una guía para la acción”<sup>9</sup> y “Las palabras importan. ¿Cómo comunicar temas de salud mental?”<sup>11</sup> son algunos ejemplos.

3. **Redes sociales.** Se han convertido en un medio de transmisión de información. Quienes lo hacen pueden ser desde profesionales de la comunicación, pasando por la comunidad médica, como también la población en general o personas que atravesaron o están atravesando un problema de salud mental. El alcance es sumamente amplio, tanto para quienes comunican como para quienes reciben la información. Actualmente, para muchos jóvenes las redes sociales son unas de sus principales herramientas para la autoexpresión y para encontrar sostén, dado que muchas veces no encuentran espacios comprensivos y empáticos. Inclusive, se convierte en un espacio donde no perciben la soledad que muchas veces sienten, ayudándolos a sentirse mejor<sup>5</sup>. Por lo tanto, según cómo se las utilice y si la información compartida es válida, el uso de las redes sociales puede ayudar a las personas con trastornos mentales a superar el aislamiento social y disminuir el

autoestigma y, también, a combatir el estigma público y por asociación.

- 4. Contacto social.** A través de una interacción positiva entre personas con trastornos mentales y un grupo objetivo en particular. Cuando personas con y sin problemas de salud mental participan en proyectos compartidos, con objetivos comunes y cooperando activamente, se produce una visibilización de la falta de sustentabilidad de los mitos relacionados con los trastornos mentales, creando un clima empático y un intercambio productivo que activamente reduce el estigma y la discriminación<sup>6</sup>.

El contacto directo y la interacción favorecen la resiliencia relacionada con el estigma al empoderar a las personas con problemas de salud mental, facilitando que superen el estigma internalizado y tomen medidas positivas en dominios relevantes de la vida (trabajo, educación, recreación, etc.)<sup>5</sup>.

- 5. Colaboración de personas con experiencia vivida.** Son agentes clave para lograr una disminución del estigma sostenida en el tiempo: contribuyen a aumentar la conciencia pública sobre la salud mental y la aceptación de las personas con trastornos mentales. Deben participar en la creación de los programas antiestigma, aportando su opinión sobre los contenidos más adecuados. Y, también, deben evaluar los resultados de dichos programas para definir qué cambios son necesarios hacer para que sean más efectivos<sup>2,5</sup>.

- 6. Psicoeducación.** La primera infancia, la infancia y la adolescencia son edades de gran vulnerabilidad; por eso es importante crear oportunidades de intervenciones protectoras en materia de salud mental. Entornos de crianza, cuidado y aprendizaje comprensivos son enormemente protectores de la salud mental futura, por lo que las escuelas y los entornos de aprendizaje pueden ofrecer oportunidades para apoyar la salud mental y reforzar el bienestar. Es importante crear programas escolares para las infancias y los distintos miembros que fomenten la alfabetización en materia de salud mental. Dichos programas pueden educar sobre los problemas en salud mental, explicando la prevalencia, sus síntomas, los factores de riesgo y que destierren mitos. También, otros pueden incluir intervenciones

contra la intimidación, y que aporten sobre el aprendizaje social y emocional<sup>2,5,12</sup>.

- 7. Políticas públicas.** Es necesaria la creación de legislaciones y reglamentaciones que promuevan el apoyo en materia de derechos humanos, de trabajo y de salud ocupacional. Que promuevan la creación de oportunidades de trabajo para las personas con trastornos mentales y la protección de la salud mental de dichos trabajadores. Los lugares de trabajo pueden ser lugares de protección siempre que se realicen intervenciones que promuevan la capacitación en materia de salud mental al contrarrestar la estigmatización y la discriminación de personas con trastornos mentales<sup>2,5</sup>.

## Conclusiones

Es una prioridad unir esfuerzos para seguir trabajando en la lucha contra el estigma de los trastornos mentales. La tolerancia y el respeto nos permiten construir una sociedad inclusiva, donde la calidad de vida, la inserción social, la dignidad y los derechos a la salud sean los ejes principales.

El objetivo primordial es construir una sociedad donde la salud mental ya no sea un tabú. Forjar los cimientos a través de la educación emocional desde edades tempranas edifica su reconocimiento a futuro. De este modo, se fortalece la autopercepción con la cual las personas son capaces de reconocer cuál es su estado de ánimo, concientizar su malestar y actuar en consecuencia buscando ayuda, ampliando las redes de apoyo. De este modo, será posible acortar la brecha entre el reconocimiento de los síntomas y la consulta médica, logrando más tempranamente una recuperación en su desempeño psicosocial y calidad de vida.

El énfasis de todas las acciones debe estar puesto en recordar que la enfermedad mental controlada mejora la evolución y el pronóstico de las personas con problemas de salud mental. Permite hacer una vida integrada en la sociedad, logrando relacionarse con los demás, estudiar y trabajar, con una efectiva reinserción social.

La comunicación hacia las personas con problemas de salud mental debe centrarse en que los trastornos mentales son comunes, reales, serios y tratables. El mensaje recomendable es el siguiente.

### *El trastorno mental que padecés*

- *es común: no sos el único y no estás solo para afrontarlo*
- *es real: no lo estás inventando, ya que las causas básicas de los trastornos mentales son simples, integración de genes que crean cierta vulnerabilidad más contexto social desfavorable y el estrés*
- *es severo: no es que sos débil por padecerlo y tampoco porque no podés superarlo*
- *no es culpa de nadie: ni quien lo padece ni la familia son culpables de lo que te ocurre*
- *es tratable: la recuperación es posible, hay tratamientos muy efectivos y la vida plena es un objetivo potencialmente alcanzable*

En conclusión, la reducción del estigma relacionado con los trastornos mentales tiene múltiples e importantes beneficios:

- En las personas, mayor disposición a buscar ayuda, logrando mejorar su autoestima y estar más seguras para buscar un tratamiento y apoyo, sin temor a ser juzgadas negativamente o discriminadas. Mejor integración social, ya que, al reducir el estigma, se fomenta la inclusión social, ayudando a las personas con trastornos mentales a participar activamente en la comunidad, en el trabajo y en las relaciones personales. Mejorar la calidad de vida al disminuir el autoestigma, experimentando menos sentimientos de vergüenza y facilitando la integración social, contribuyendo al bienestar y su recuperación.
- En las familias y la comunidad, adquiriendo mayor comprensión y apoyo familiar y comunitario al ser más comprensivas y solidarias, facilitando entonces el apoyo, la recuperación de la salud y la rehabilitación. Sensibilizar a la sociedad a través de campañas de concientización que fomenten el entendimiento y desafíen los estereotipos y prejuicios erróneos.
- Disminución de la discriminación en ámbitos educacionales, laborales y sociales, al posibilitar que las personas con trastornos mentales enfrenten menos obstáculos y prejuicios en las diferentes áreas de sus vidas.
- En conjunto, estos beneficios contribuyen a una sociedad más inclusiva, comprensiva y

saludable, promoviendo la recuperación y el bienestar de quienes viven con trastornos mentales.

### **Financiamiento**

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

### **Contribución de los autores**

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **Uso de IA**

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en ninguna fase de la elaboración del manuscrito.

### **Referencias**

1. OMS Salud mental 2022. Informe mundial sobre salud mental: transformar la salud mental para todos [World mental health report: transforming mental health for all]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Consultado: Julio 2025.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022. Salud mental: fortalecer nuestra respuesta. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. Consultado: Julio 2025.
3. McGrath JJ, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. WHO World Mental Health Survey Collaborators. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *The lancet. Psychiatry*. 2023, 10(9), 668–681. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00193-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00193-1)
4. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022. Trastornos mentales. Datos y cifras. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Consultado: Julio 2025.
5. Thornicroft G, Sunkel C, Alikhon Aliev A, et al. The Lancet Commission on ending stigma and discrimination in mental health. *Lancet* (London, England). 2022, Vol 400, Issue 10361, 1438-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01470-2)
6. Obertament. Dossier del Tercer Sector. Estrategias de lucha contra el estigma en salud mental. Taula d'entitats del Tercer Sector Social de Catalunya; Red Europea contra la Pobreza (EAPN España), 2013, vol. 26. Disponible en: [https://consaludmental.org/publicaciones/Estrategia\\_lucha\\_estigma\\_salud\\_mental.pdf](https://consaludmental.org/publicaciones/Estrategia_lucha_estigma_salud_mental.pdf). Consultado: Julio 2025.

7. López M, Laviana M, Fernández López, et al. La lucha contra el estigma y la discriminación en salud mental: Una estrategia compleja basada en la información disponible. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2008, vol.28 no.1. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-57352008000100004&lng=es&tln-g=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352008000100004&lng=es&tln-g=es)
8. Gargoloff PR, Leiderman EA, Michat MD, Gargoloff PD. El estigma y la discriminación asociados a los trastornos mentales. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*; 2022, Vol. 33, no. 1, supl. 1. Disponible en: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/150072>. Consultado: Julio 2025.
9. Callard F, Main L, Myers F, et al. Stigma: a guidebook for action. Scottish Development Centre for Mental Health, 2008. Disponible en: <https://consaludmental.org/centro-documentacion/stigma-a-guidebook-for-action/>. Consultado: Julio 2025.
10. Delgado-Bordas L & Carbonell A. Detrás del estigma. Un análisis cualitativo del impacto en las familias de personas con trastorno mental grave. *Itinerarios de Trabajo Social*, 2024, (4), 7–15. <https://doi.org/10.1344/its.i4.43388>
11. Corral RM, Gargoloff PR. Las palabras importan. ¿Cómo comunicar temas de Salud Mental? 2022. Disponible en: <https://aap.org.ar/wp-content/uploads/2022/09/ARG-2022-Las-Palabras-Importan-Como-comunicar-temas-de-salud-mental-1.pdf>. Consultado: Julio 2025.
12. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado Mundial de la Infancia. En mi mente: promover, proteger y cuidar la salud mental de la infancia. 2021. <https://www.unicef.org/lac/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2021-en-mi-mente>. Consultado: Julio 2025.
13. Varaona A, Molina-Ruiz RM, Gutiérrez-Rojas L et al. Snapshot of knowledge and stigma toward mental health disorders and treatment in Spain. *Front Psychol*, 2024, 15:1372955. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1372955. Erratum in: *Front Psychol*, 2025, 16:1616178. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1616178.

## Historias tejidas con tambores

Claudia Llantén, Eduardo Castrillón

¿Cómo abordar un libro que parece resistirse a toda clasificación? *Historias tejidas con tambores*, de Claudia Llantén y Eduardo Castrillón, es una obra singular que se sitúa en un territorio híbrido entre la crónica de viaje, la memoria personal, el ensayo y la correspondencia. Más que un libro de relatos o un texto clínico en sentido estricto, se trata de un ejercicio de diálogo: un espacio donde dos voces médicas se encuentran para pensar, sentir y narrar la experiencia humana desde perspectivas complementarias.

El libro está compuesto por veintidós textos organizados en un contrapunteo entre sus autores. Claudia Llantén, médica salubrista dedicada al trabajo con poblaciones vulnerables, escribe desde la experiencia directa en distintos contextos africanos. Sus crónicas están atravesadas por imágenes intensas: la desnutrición, la fragilidad de la vida materno-infantil, pero también la resiliencia, la belleza y los vínculos que emergen en medio de la adversidad. Su escritura, profundamente sensorial, sitúa al lector en escenarios donde la práctica médica se enfrenta a límites estructurales y éticos complejos.

A estas narraciones responde Eduardo Castrillón, psiquiatra, quien desde la distancia construye textos que amplían y resignifican lo leído. Sus intervenciones no buscan explicar la experiencia, sino abrirla hacia otras dimensiones: la memoria personal, la historia global, las referencias culturales y las asociaciones subjetivas. Así, el libro se

configura como una conversación no lineal, en la que cada texto encuentra eco en el siguiente, generando un entramado de sentidos que trasciende la experiencia individual.

Uno de los ejes centrales de la obra es la metáfora del “bastón de la palabra”, tomada de la tradición masái, que simboliza una práctica de escucha profunda y respetuosa. Esta imagen atraviesa todo el libro y propone una enseñanza relevante para la práctica clínica contemporánea: la necesidad de escuchar antes de interpretar, de acoger la voz del otro en su complejidad. En este sentido, la obra dialoga con enfoques como la medicina narrativa, al reivindicar el valor de las historias en la comprensión del proceso de salud y enfermedad.

A lo largo de sus páginas, *Historias tejidas con tambores* interpela al lector al confrontarlo con realidades que con frecuencia permanecen reducidas a cifras o informes. La precariedad de los sistemas de salud, el hambre, la vulnerabilidad de mujeres y niños y las desigualdades globales emergen aquí no como datos abstractos, sino como experiencias vividas. Sin adoptar un tono doctrinario, el libro introduce una dimensión ética y política que invita a reflexionar sobre el lugar del profesional de la salud frente a estas problemáticas.

En conjunto, la alternancia entre la experiencia directa y la reflexión configura una obra que amplía

los límites de lo clínico, incorporando la subjetividad, la memoria y la emoción como elementos esenciales del cuidado. *Historias tejidas con tambores* no ofrece respuestas cerradas, pero sí abre preguntas necesarias. Su lectura deja una huella:

la sensación de que comprender al otro —paciente, colega, ser humano— requiere algo más que conocimiento técnico; exige, ante todo, una disposición genuina a escuchar para encontrar nuestra humanidad.

## Tres galenos en la Ciudad Dorada

Javier I. Escobar

El libro “Tres galenos en la Ciudad Dorada”, publicado recientemente por Universo de Letras (Grupo Planeta), es una semblanza de tres primos médicos quienes trabajaron en equipo en la región minera de Antioquia (Segovia) a principios del siglo XX, una época crucial para la medicina de la región antioqueña, también conocida como la región “paisa” de Colombia. Los tres colegas fueron médicos de la compañía norteamericana “Frontino Gold Mines” y trataron enfermedades de todo tipo, en especial enfermedades infecciosas y venéreas, con las primitivas terapias existentes antes del arribo de la penicilina.

El autor, quien conoció personalmente a los tres galenos en su juventud y los tuvo siempre como modelos y referentes para su carrera de medicina, traza sus personalidades y exalta sus atributos personales y profesionales, estructurando una historia basada, además del contacto personal con ellos en su época juvenil, en reportes de parientes, amigos y otros documentos existentes, tales como fotografías, tesis de grado y reportes periodísticos.

Además de estas semblanzas, anécdotas y viñetas, el libro ofrece información histórica detallada sobre la región minera, su topografía, el arduo transporte “a lomo de mula” a través de históricas “trochas” y el proceso de explotación de las minas de oro desde la época colonial. El autor describe en detalle la atracción que este metal precioso ha ejercido siempre sobre los seres humanos, los rasgos personales de los buscadores de oro y los problemas resultantes de la explotación del metal, tales como el vicio y la violencia.

Otras áreas que se enfatizan en este pequeño libro son la historia de la educación médica en la región “paisa” de Colombia, los cambios seculares en la educación y la práctica de la medicina, y el retroceso de la medicina humanista.

El epílogo ofrece una visión actual (siglo XXI) sobre el oro, incluyendo las preocupaciones actuales del presidente de USA sobre el metal y los lingotes de Fort Knox, Colorado. Además, se ofrece una visión sobre lo que es hoy en día la región minera antioqueña, se actualizan los problemas de orden público en la región y se esbozan nuevos problemas derivados del proceso de explotación del metal.

El autor, Javier I. Escobar, es profesor emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rutgers y consejero académico de la Fundación Fulbright para Colombia. Anteriormente, fue decano de Salud Global y profesor y jefe del Departamento de Psiquiatría en la misma universidad. Durante su exitosa carrera académica, el profesor Escobar fue miembro del Consejo Asesor del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), del Comité Asesor de la FDA sobre medicamentos psiquiátricos, del Grupo de Trabajo de la APA que desarrolló el DSM-5 y del Comité Asesor de la Fundación Robert Wood Johnson.

**Editorial Planeta**

**Carlos Lopez Jaramillo**