

Avanzaten®



Anticuerpos policlonales a la proteína S-100
con altos perfiles de seguridad y eficacia



**Tratamiento para la ansiedad,
depresión melancólica,
y estrés.**

MONOGRAFÍA

Material exclusivo para profesionales de la salud



Índice

1. Introducción	2
1.1 Estrés	2
1.1.1 Concepto	2
1.1.2 Epidemiología	3
1.1.3 Cuadro clínico	4
1.1.4 Fisiopatología	5
1.2 Ansiedad	6
1.2.1 Concepto	6
1.2.2 Epidemiología	6
1.2.3 Criterios Diagnósticos	7
1.2.4 Fisiopatología	8
1.3 Depresión	9
1.3.1 Concepto	9
1.3.2 Epidemiología	10
1.3.3 Criterios Diagnósticos	11
1.3.4 Fisiopatología	12
2. AVANZATEN® (Anticuerpos Policlonales a la Proteína S100)	13
2.1 Proteína S100 y sus diferentes funciones	13
2.1.1 Anticuerpos policlonales a la proteína S100	14
2.2 Proteína S100B y su sobreexpresión	14
2.2.1 Proteína S100B: depresión, ansiedad y estrés	14
2.3 Mecanismo de Acción	15
3. Resultados de estudios experimentales del efecto farmacológico de AVANZATEN®	15
4. Resultados de los estudios de eficacia y seguridad de AVANZATEN®	18
5. Información de AVANZATEN® Adultos	22
6. Glosario	26
7. Lista de abreviaturas	27
8. Referencias	28

AVANZATEN®

1. Introducción

1.1 Estrés

1.1.1 Concepto

El estrés se define de forma genérica como “una respuesta inespecífica ocasionada por un desafío o una demanda”, mientras que, desde el punto de vista médico, se define como “un factor físico, mental o emocional que produce tensión” (Fink 2017).

El estrés es una respuesta normal del organismo cuando ocurren cambios en las actividades de la vida diaria u otros eventos como enfermedades, traumatismos o accidentes, permitiendo al organismo adaptarse a dichos cambios para mantenerse alerta, motivado o para evitar peligro. Sin embargo, los periodos largos de estrés sin relajación o descanso, se pueden volver un problema físico y/o mental para la salud (Barrio et al., 2006).

La causa del estrés puede ser cualquier demanda que se le imponga al organismo. La demanda, también denominada estresor o estímulo, puede ser de tipo externa (ambiental, psicológica o situacional) o interna (enfermedad, procedimiento médico). Cualquiera que sea la causa, ésta es manifestada como una dificultad para hacer frente a las demandas que se plantean o amenazas al bienestar de las personas (Barrio et al., 2006; Fink 2017).

El estrés crónico es un factor de riesgo para presentar otros trastornos psicológicos como ansiedad, depresión, frustración, adicciones y enojo. Además, el estrés causa cambios químicos en el organismo (ver 1.1.4 Fisiopatología) que conducen a la elevación de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de los niveles de glucosa en sangre. Entre otros, también se ha asociado a síndrome de intestino irritable, insuficiencia cardíaca y obesidad. Por otro lado, las consecuencias del estrés no sólo afectan la salud de los individuos, sino también a su entorno, ya que genera un desequilibrio entre lo laboral, familiar, escolar y personal (Barrio et al., 2006).

Existen diferentes formas de clasificar el estrés, una de ellas es de acuerdo con el tema traumático que lo ocasionó. El estrés ocupacional es el más común de todos (ver 1.1.2 epidemiología), se define como “la respuesta psicológica, fisiológica y conductual de un individuo cuando percibe una falta de equilibrio entre las demandas que se le imponen y su capacidad para satisfacer esas demandas, lo que, durante un período de tiempo, conduce a una mala salud” (World Health Organization 2003). De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó el síndrome de “burnout” a la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud (CIE-11), el cual se define como “síndrome resultante de un estrés crónico en el trabajo que no fue gestionado con éxito”. Este síndrome se manifiesta como desgaste por exceso de trabajo y ocasiona principalmente conflictos entre el trabajador y su entorno familiar por la disparidad entre la cantidad y la calidad de tiempo para sus actividades; así como, frustración que desencadena cuadros de estrés y no permiten un desempeño profesional saludable (World Health Organization 2019; Martínez Martínez 2020).



1.1.2 Epidemiología

En el último siglo, el estrés se ha convertido en un problema tan común que la OMS lo ha denominado como “la epidemia de salud del siglo XXI” (Fink 2017). La prevalencia global de síntomas de estrés es de 36.5%, estrés postraumático — 24.1%, angustia psicológica — 50% y trastornos del sueño — 27.6% (Nochaiwong et al., 2021).

El estrés laboral es una de las principales fuentes de estrés en adultos, siendo el “burnout” una de sus complicaciones más comunes (World Health Organization 2003). De acuerdo con el Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades del Estado de México, el síndrome de “burnout” afecta a más de 40% de los trabajadores mexicanos y es considerado un problema de salud pública (Treviño et al., 2019).

A mediados del 2020, con los cambios laborales generados a partir de la pandemia por COVID-19, la Organización Internacional del Trabajo reveló que 41% de los individuos que trabajaban desde casa se sentían muy estresados, en comparación con 25% de los que trabajaban fuera del hogar (ONU 2021). En una encuesta organizada por el termómetro laboral de la OCCMundial, el 63 % de los encuestados compartió que ha sufrido estrés laboral, siendo las mujeres quienes más lo padecían de forma crónica (26 %) (Occmundial 2021).

En un estudio realizado por la Universidad Nacional Autónoma de México, se observó que 35% de los trabajadores mexicanos, con edades entre 29 y 48 años, se consideraban a sí mismos como adictos al trabajo, y el uso de dispositivos electrónicos les aumentaba entre 5 y 20 horas la carga semanal de actividades laborales. Complementariamente, se observó que 40% presentaban el síndrome de “burnout” (Santillán 2014; Villavicencio-Ayub 2019).

En una revisión sistemática y metaanálisis de 17 trabajos de investigación sobre la prevalencia de trastornos psicológicos en la población general después de la pandemia de COVID-19, se observó que la prevalencia de estrés como consecuencia de la pandemia en la población general fue de 29.6% (Salari et al., 2020). Además, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos demostró que México tiene las jornadas más largas de trabajo en el mundo (OCDE 2019). Las altas exigencias laborales dan como resultado siete veces mayor riesgo de agotamiento emocional (Guardado-López 2017).

De acuerdo con la OMS, en el año 2017, México tenía una prevalencia de 75% de estrés en sus trabajadores, lo que lo colocó en el primer lugar a nivel mundial, incluso por encima de China (73%) y Estados Unidos (59%) (Treviño et al, 2019). Durante la fase inicial de la pandemia de COVID-19 en México, la prevalencia de ansiedad y depresión fue del 50% y del 27.6%, respectivamente. Hubo un aumento del 51% en ansiedad y hasta un 86% en depresión durante las primeras semanas del encierro. Según el cuestionario de Adicción al Internet, el 62.7% de la población mexicana tiene algún grado de adicción a Internet que también se asocia con ansiedad y depresión (Priego-Parra et al., 2020).



Aunque el estrés se presenta en ambos sexos, las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de padecerlo. En una encuesta realizada por la Asociación Estadounidense de Psicología, el 49% de las mujeres refirió un aumento en los niveles de estrés en los últimos cinco años, mientras que solo 39% de los hombres refirieron un aumento.

Para las mujeres, la principal fuente de estrés fueron problemas económicos y para los hombres el trabajo (APA 2021b; CEAMEG 2013).

Otro sector con gran afectación es el de estudiantes universitarios, en un estudio de la OMS se evaluó el estrés en 6 áreas de la vida (situación financiera, salud, vida amorosa, relaciones familiares, relaciones en el trabajo/escuela, problemas experimentados por seres queridos) de estudiantes universitarios de distintos países, se observó que el 93.7% de los estudiantes padecía estrés en al menos una de las seis áreas (Karyotaki et al., 2020).

1.1.3 Cuadro clínico

El estrés pasa por una serie de etapas (Nogareda Cuixart 1992; Cruz et al., 2016):

- Fase de alarma: aviso de la presencia de un agente estresor.
- Fase de resistencia: el organismo intenta adaptarse o superar al estresor.
- Fase de agotamiento: cuando el estresor se repite con frecuencia o es de larga duración, impidiendo que la persona consiga un nivel de adaptación adecuado.

Los síntomas de estrés incluyen: ansiedad, miedo, irritabilidad, mal humor, frustración, agotamiento, impotencia, inseguridad, desmotivación, intolerancia. Cuando las personas tienen estrés crónico, la activación continua de la respuesta al estrés causa desgaste en el cuerpo, ocasionando síntomas conductuales, cognitivos y físicos (IMSS, n.d. a; Cleveland Clinic 2021).

- Conductuales: disminución de la productividad, cometer errores, reportarse enfermo, dificultades en el habla, risa nerviosa, trato brusco en las relaciones sociales, llanto, apretar las mandíbulas, aumento del consumo de tabaco, consumo de alcohol y otras sustancias.
- Cognitivos: dificultad para concentrarse, confusión, olvidos, pensamiento menos efectivo, reducción de la capacidad de solución de problemas, reducción de la capacidad de aprendizaje.
- Físicos: músculos contraídos, dolor de cabeza, problemas de espalda o cuello, malestar estomacal, fatiga, infecciones, palpitaciones, respiración agitada, aumento de la presión sanguínea, agotamiento, mayor riesgo de obesidad y de problemas cardiovasculares, deterioro en la memoria, y problemas de sueño.

Las consecuencias a largo plazo del estrés incluyen la reducción de productividad, descenso en la calidad de vida, problemas de salud física y/o mental, trastornos de depresión y ansiedad, problemas familiares y riesgos de alcoholismo y otras adicciones (IMSS, n.d. a). Además, las personas con estrés crónico tratan de compensar con conductas inapropiadas como alcoholismo, apuestas, desórdenes alimenticios, fumar, conductas sexuales compulsivas y otras adicciones (Cleveland Clinic 2021).



Cabe mencionar que el estrés puede conllevar a síntomas específicos en las mujeres como son amenorrea, melancolía menopáusica, tensión premenstrual y depresión postparto (CEAMEG 2013).

1.1.4 Fisiopatología

El estrés puede iniciar una respuesta de “pelea o huida” a través de distintos sistemas incluyendo el neurológico y el endocrino. El sistema nervioso autónomo controla la frecuencia cardíaca, la respiración, cambios visuales, etc., ayudando al organismo a enfrentarse a situaciones estresantes (Cleveland Clinic 2021).

Las hormonas catecolaminas, como la adrenalina o la noradrenalina, facilitan las reacciones físicas inmediatas asociadas con la preparación para una acción muscular violenta: aceleración cardíaca y respiratoria, palidez o rubor, inhibición de la actividad estomacal e intestinal hasta el punto en que la digestión se ralentiza o se detiene, efecto general sobre esfínteres, vasoconstricción, liberación de nutrientes (particularmente glucosa y lípidos) para la acción muscular, dilatación de vasos sanguíneos de los músculos, inhibición de la glándula lacrimal, midriasis, relajación de vejiga, inhibición de erección, pérdida de audición, pérdida de visión periférica, desinhibición de reflejos espinales y temblores (Paravati, Rosani and Warrington 2021).

En estado fisiológico el estrés físico estimula al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA, por sus siglas en inglés de “hypothalamus-pituitary-adrenal”) y al sistema nervioso simpático. Dentro de las hormonas que participan en esta regulación se encuentra el cortisol, cuyas funciones incluyen la liberación de catecolaminas, supresión de insulina, movilización de reservas de energía a través de la gluconeogénesis y glucogenólisis, supresión de la respuesta inmunoinflamatoria y retraso en la cicatrización de heridas. La aldosterona es una hormona de tipo mineralocorticoide que preserva la presión arterial mediante la retención de sodio y agua. Las hormonas glucocorticoides como el cortisol, la corticosterona y la dexametasona tienen varios efectos de conservación de energía y mantenimiento del suministro de energía, como reducción de la inflamación, restricción del crecimiento, producción de energía, eliminación de componentes celulares innecesarios o que funcionan mal (Chu, Marwaha and Ayers 2019).

En condiciones de estrés crónico, la respuesta del eje HPA se puede ver alterada, conduciendo a respuestas disfuncionales como presión arterial y frecuencia cardíaca elevada, así como úlceras estomacales, desregulación del sueño y trastornos psiquiátricos. La enfermedad de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión ocurren con mayor incidencia en personas con trastornos psicológicos relacionados con el estrés. La liberación de catecolaminas en la respuesta al estrés puede tener efectos desadaptativos en el tracto gastrointestinal a través de la disminución del flujo sanguíneo local. El estrés crónico, debilita el sistema inmunológico, aumentando la probabilidad de hemorragias y úlceras gástricas por *H. pylori*. La calidad y cantidad del sueño afectan la respuesta del cortisol al estrés agudo. La alta calidad del sueño autoinformada muestra una fuerte respuesta al estrés por cortisol, y la calidad del sueño bastante buena muestra una respuesta de cortisol significativamente más débil en los hombres, pero no en las mujeres. Independientemente del

género, se observa una respuesta atenuada del cortisol al estrés en personas que informan problemas para mantenerse despiertos y dificultad para mantener el entusiasmo (Chu, Marwaha, and Ayers 2019). El cerebro femenino es más sensible a la hormona corticotropina, por lo cual aumentan los síntomas de estrés en las mujeres con respecto a los hombres (CEAMEG 2013).

El estrés puede elevar a las proteínas S100, en particular a la proteína S100B (Scaccianoce et al., 2004). Después de un acontecimiento que ocasione daño celular o la activación de células inmunes como neutrófilos y macrófagos, las proteínas S100 se liberan al espacio extracelular donde juegan un papel importante en la regulación de respuestas inmunes e inflamatorias a través de receptores como los receptores tipo Toll y los receptores para productos finales de glicación avanzada (RAGE) (ver 2.1 Proteína S100 y sus diferentes funciones) (González, Garrie & Turner 2020).

1.2 Ansiedad

1.2.1 Concepto

La ansiedad es una emoción caracterizada por sentimientos de tensión y pensamientos de preocupación intrusivos recurrentes. Se acompaña de manifestaciones somáticas, cognitivas y conductuales específicas, además de cambios físicos. Las personas con trastornos de ansiedad suelen evitar ciertas situaciones por preocupación (APA 2021a).

La ansiedad se asocia fuertemente con una preocupación futura y se caracteriza por tensión muscular y conducta de evitación afectando el desempeño de las personas en diferentes esferas de la vida como en el ámbito laboral, escolar y personal. Existe una gran variedad de estados de ansiedad, desde hipoansiedad hasta un trastorno de depresión mayor. La hipoansiedad se refiere a un individuo que raramente experimenta ansiedad; la ansiedad “normal” es cuando la respuesta emocional es proporcional al riesgo o daño percibido, comúnmente esta respuesta alerta al individuo a adaptarse a la situación de riesgo y poner atención a lo que se enfrenta; finalmente la respuesta de ansiedad puede ser más fuerte e incluir un estado de miedo, nerviosismo, incomodidad y tensión que parece ser incongruente con la realidad consciente y por ende reduce la efectividad del funcionamiento cognitivo. En casos graves, por ejemplo, depresión, agorafobia, etc., el paciente incluso requiere de tratamiento y hospitalización (Muski 2021).

1.2.2 Epidemiología

La ansiedad es el desorden mental más común en el mundo. La prevalencia global de personas con síntomas de estrés postraumático es de 24.1%, con síntomas exclusivos de estrés 36.5%, con angustia psicológica 50%, y con problemas del sueño 27.6% (Nochaiwong et al., 2021).

En una revisión sistemática y metaanálisis de 17 trabajos de investigación sobre la prevalencia de trastornos psicológicos en la población general después de la pandemia de COVID-19, se observó que la prevalencia de ansiedad, como consecuencia de la pandemia en la población general, fue de

31.9% (Salari et al., 2020).

En México no se cuenta con muchas referencias poblacionales respecto a la prevalencia de trastornos de ansiedad generalizada (TAG). En el 2009 se estimaba que el 40% de los adolescentes entre 12 y 17 años padecían algún tipo de trastorno mental, siendo el TAG el más frecuente (Benjet et al., 2009). En el 2017 se estimaba que al menos 14.3% de los mexicanos padecían TAG, siendo el TAG nuevamente la enfermedad de salud mental más común en el país, seguido de depresión y adicciones, ambas en un porcentaje de 9%. El 50% de los casos de TAG se presentaron antes de los 25 años (Senado 2017).

Durante la pandemia, los resultados de la encuesta Encovid-19 demostraron un incremento significativo de los niveles de ansiedad. La prevalencia mensual de síntomas de TAG durante la pandemia por COVID-19 –medida con la escala GAD-2– se mantuvo en niveles altos entre abril y agosto de 2020, con una prevalencia entre 30 y 33% (Gaitán-Rossi et al., 2021).

1.2.3 Criterios Diagnósticos

Los desórdenes de ansiedad más comunes incluyen TAG, desorden de pánico, fobias específicas, agorafobia, trastorno de ansiedad social y desorden de ansiedad por separación. El TAG consiste en la preocupación excesiva frente a actividades diarias que puede ser acompañado por síntomas como nerviosismo, fatiga, dificultad para concentrarse, tensión muscular, problemas para dormir, etc. El desorden de pánico consiste en ataques recurrentes de angustia física y psicológica, acompañada de síntomas como sudoración, palpitaciones, temblor, dolor torácico, etc., que incluso pueden asemejarse a los síntomas presentados en un infarto al miocardio. Las fobias específicas son el miedo a un objeto o situación particular, por ejemplo, hablar en público, miedo a volar o miedo a las arañas. La agorafobia es el miedo de presentar síntomas de ataque de pánico en una situación sin escape, por ejemplo, al subir a un transporte público, al estar formado en línea o en una gran multitud, etc. La ansiedad social es la incomodidad de ser avergonzado, humillado o rechazado durante una interacción social, por lo que quienes lo presentan evitan encontrarse en eventos sociales. Por último, la ansiedad por separación es en la que el individuo tiene miedo de la separación de alguien con quien se encuentra muy apegado, ocurriendo especialmente en niños (Muski 2021; Kupfer 2015).

De dichos trastornos de ansiedad, el más común en México es el TAG. El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5 por sus siglas en inglés “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition”) utiliza los siguientes criterios para diagnosticarlo (APA 2014):

- A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).
- B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.
- C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y



al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

Nota: En los niños, solamente se requiere un ítem.

1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
2. Fácilmente fatigado.
3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.
6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).

D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o el trastorno delirante).

1.2.4 Fisiopatología

La ansiedad involucra múltiples regiones del cerebro, así como mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la liberación de distintas moléculas y neurotransmisores que permiten a un individuo prepararse a responder ante una amenaza. Las estructuras límbicas parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la ansiedad. El complejo amígdala basolateral recibe señales de emociones negativas del tálamo y la corteza de asociación temporal. Este complejo activa al núcleo central de la amígdala a través de una vía glutamatérgica excitatoria y ejerce inhibición de las neuronas GABAérgicas. Las neuronas inhibitorias GABAérgicas se proyectan desde el núcleo central de la amígdala hasta el hipotálamo y el tronco encefálico; la activación de estas neuronas conduce a las manifestaciones somáticas de ansiedad (Nuss 2015).

Gracias a varios estudios que se realizaron sobre el mecanismo de acción de las benzodiazepinas en la modulación de la ansiedad, se descubrió el rol de la señalización GABAérgica en esta patología. La señalización GABAérgica consiste en la unión del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico

(GABA por sus siglas en inglés “gamma-aminobutyric acid”) a sus receptores neuronales. GABA es el neurotransmisor inhibitorio principal del sistema nervioso central (SNC) y se encarga de reducir la actividad neuronal, jugando un papel importante en la conducta, la cognición y la respuesta del cuerpo al estrés. En los estudios se demostró que las benzodiazepinas aumentan la afinidad con la que GABA se une a sus receptores, especialmente al receptor GABA-A. Además, este receptor también posee sitios de unión a barbitúricos y alcohol, que también tienen efectos ansiolíticos (Pérez de la Mora 2003; Nuss 2015).

También existen otros neurotransmisores ansiolíticos como encefalina, dopamina y acetilcolina, pero se cree que la ansiedad principalmente es modulada por el sistema GABAérgico y estimulada por el sistema glutamatérgico que utiliza al ácido glutámico como neurotransmisor (Pérez de la Mora 2003).

1.3 Depresión

1.3.1 Concepto

El término depresión puede ser utilizado de distintas formas, incluyendo un estado de ánimo, un síndrome, o un estado mental. Como estado de ánimo es indicado de un sentimiento de tristeza, ansiedad y desesperanza. Como síndrome es una constelación de signos y síntomas que se pueden presentar como depresión menor, depresión mayor o distimia. Y como estado mental se refiere a una condición clínica como el desorden de depresión mayor (APA 2014).

De acuerdo con la OMS (2013) la depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración por lo menos de 2 semanas. Muchas personas que la padecen, además, tienen síntomas de ansiedad y síntomas somáticos (OMS 2021; CEAMEG 2013).

La depresión puede llegar a hacerse crónica o recurrente, y dificultar el desempeño del individuo en el trabajo o la escuela y la capacidad para afrontar la vida diaria. Si es leve, se puede tratar sin necesidad de medicamentos, pero cuando tiene carácter moderado o grave se pueden necesitar medicamentos y psicoterapia profesional. En su forma más grave, puede conducir al suicidio (OMS 2021; CEAMEG 2013).

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México (INNN), refiere que hay dos tipos de depresión (INNN 2018):

- Primaria: es aquella por la que el paciente acude con el médico para ser tratado.
- Secundaria o enmascarada: la depresión acompaña a un padecimiento médico el cual puede alargarse y en ocasiones empeorar. Además, se puede clasificar como leve, moderada o grave (IMSS, n.d.b)
- Depresión leve: estado de ánimo bajo acompañado de hasta 3 manifestaciones más, como fatiga, alteraciones del sueño, apetito, atención o concentración. No afecta las actividades de la vida diaria.



- Depresión moderada: estado de ánimo significativamente bajo, asociado a llanto fácil, agotamiento, molestias físicas, alteraciones del sueño y apetito. Pensamientos como “no valgo nada”, “todo me sale mal”, aislamiento familiar o social. También se puede asociar ansiedad y nerviosismo. Afecta las actividades de la vida diaria.
- Depresión grave: estado de ánimo bajo muy grave, asociado con llanto, tristeza, aislamiento, pérdida de sueño, apetito e interés en todas las actividades. Pensamientos de no seguir viviendo porque afectan a los demás, sensación de que no son capaces de hacer nada o que no valen nada, y planeación de quitarse la vida. Incapacidad completa para realizar actividades de la vida diaria.

1.3.2 Epidemiología

En una revisión sistemática y metaanálisis de 17 trabajos de investigación sobre la prevalencia de trastornos psicológicos en la población general después de la pandemia de COVID-19, se observó que la prevalencia global de depresión como consecuencia de la pandemia fue del 31.9% (Salari et al., 2020).

En el peor de los casos, la depresión conlleva al suicidio, afectando a más de 700,000 personas al año. Desafortunadamente en países de ingresos bajos- medianos, menos del 25% de los afectados reciben un tratamiento para prevenirlo (OMS 2021). En México, de los 34.85 millones de mexicanos con depresión, solo 1.63 millones reciben tratamiento (Gobierno de México 2016).

En el 2018, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición estimó la prevalencia de depresión en un 17.9% en adultos mexicanos, siendo esta prevalencia 1.8 veces mayor en mujeres que en hombres, (Encuesta nacional de salud 2018).

Las mujeres son más afectadas por la depresión que los hombres (OMS 2021). En México en el 2016, 14.48 millones de personas con depresión eran hombres y 20.37 millones mujeres. Asimismo, del total de personas que reciben tratamiento farmacológico, alrededor de 414 mil son hombres, mientras que 1.22 millones son mujeres (INEGI 2016; Gobierno de México 2016).

La depresión es el cuarto problema de salud mental en el mundo, y de acuerdo con el INNN, 10 % de la población mexicana la padece (INNN 2018).

En una encuesta del Instituto Nacional de Estadística y Geografía se reportó que el 32.5% de los mexicanos mayores de 12 años tienen sentimientos de depresión, de los cuáles, 66.9% ocurren algunas veces al año, 11.5% mensualmente, 11.7% semanalmente y 9.9% diario (INEGI 2017). En el 2020 se registraron 7,896 defunciones por suicidio, siendo los estados con mayor porcentaje de afectación Yucatán, Aguascalientes y Coahuila (INEGI 2020).



1.3.3 Criterios Diagnósticos

El DSM-5 utiliza los siguientes criterios para hacer el diagnóstico de depresión mayor (APA 2014):

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles



o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

También es importante tomar en cuenta la gravedad de la depresión acorde a los síntomas que se presentan (APA 2014):

- Leve: Pocos o ningún síntoma más que los necesarios para cumplir los criterios diagnósticos, la intensidad de los síntomas causa malestar, pero es manejable y los síntomas producen poco deterioro en el funcionamiento social o laboral.
- Moderado: El número de síntomas, la intensidad de los síntomas y/o el deterioro funcional están entre los especificados para “leve” y “grave.”
- Grave: El número de síntomas supera notablemente a los necesarios para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas causa gran malestar y no es manejable, y los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y laboral.

1.3.4 Fisiopatología

Son muchos los factores que conducen a la depresión, incluyendo (INNN 2018):

- Genéticos
- Biológicos (hormonas, neurotransmisores).
- Sociales (pobreza, falta de empleo, marginación, etc.).
- Historia infantil (baja autoestima, traumas).
- Acontecimientos de la vida (ruptura de relaciones, muerte de un ser querido, pérdida de empleo).

Varios estudios sugieren que los pacientes con depresión tienen sobreproducción de hormona liberadora de corticotropina causando actividad excesiva del eje HPA. Esta sobreproducción de glucocorticoides conlleva a la supresión de la neurogénesis y atrofia del hipocampo (Gillespie 2015).

Otra hipótesis es la de la alteración de las redes neuronales basada en estudios de imagen funcionales y estudios estructurales de cerebros post mortem. Una red neuronal incluye regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de las emociones. Estas redes son bidireccionales y van desde



la corteza prefrontal orbital y medial y el cíngulo anterior, hasta la amígdala y el núcleo accumbens. Las proyecciones serotoninérgicas modulan este circuito. También la corteza prefrontal dorsolateral es esencial para la regulación cognitiva de las emociones. Se cree que las redes neuronales influyen en los aspectos autónomos, conductuales y endocrinos de las emociones y se deterioran durante los episodios de depresión. La exposición a factores que causan estrés aumenta la actividad de las neuronas serotoninérgicas, que, a su vez, regulan la corteza prefrontal, la amígdala y otras partes del circuito. También, las proyecciones glutamatérgicas de la corteza prefrontal hacen sinapsis con las neuronas GABAérgicas en el tronco encefálico, las cuales inhiben a las neuronas serotoninérgicas (Price 2010).

Se ha visto que el volumen de la sustancia gris en pacientes tanto adultos como pediátricos con depresión está reducido (Belden et al., 2015; Schmaal et al., 2016). También el número, densidad y tamaño de las neuronas se ve afectado. En un estudio, por ejemplo, se observó que las neuronas de GABA en la corteza occipital se redujeron en un 18% en pacientes con depresión mayor en comparación con los controles sanos, y 50% en la corteza prefrontal. Estos hallazgos son consistentes con los niveles alterados de GABA en la depresión (Rajkowska et al., 2007).

Importantemente, la depresión también se ha asociado con inflamación, varios estudios han establecido que se asocia con concentraciones séricas medias más altas de marcadores inflamatorios periféricos, incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL6) y proteína C reactiva (Howren et al., 2009). También se ha visto que los niveles séricos y de líquido cefalorraquídeo de la proteína S100B se encuentran aumentados en pacientes con depresión, y que estos niveles disminuyen con el uso de tratamiento antidepresivo (ver 2.1 Proteína S100 y sus diferentes funciones) (Arolt et al., 2003). El uso de marcadores inflamatorios para definir a una subpoblación de individuos deprimidos podría ser útil para ciertos pacientes y beneficiarse del uso de un tratamiento antiinflamatorio.

2. AVANZATEN® (Anticuerpos Policlonales a la Proteína S100)

2.1 Proteína S100 y sus diferentes funciones

Las proteínas S100, especialmente la S100B, se expresan abundantemente en el SNC y funcionan como citocinas con efectos neurotróficos y neurotóxicos. Concentraciones nanomolares de S100B inducen efectos tróficos en las células que expresan el receptor RAGE, concentraciones micromolares de S100B inducen apoptosis dependiente de la oxidación. El RAGE es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas de la superficie de las células que interactúan con diferentes ligandos como productos finales de la glicación avanzada, péptido β amiloide, amfoterina y miembros de la familia de S100 (Huttunen et al., 2000)

Las proteínas S100B son los patrones moleculares de reconocimiento de daño (DAMP por sus siglas en inglés “Damage-associated molecular pattern”) más estudiados en el campo de la psiquiatría. En concentraciones micromolares, S100B detona una respuesta inflamatoria al ligarse a RAGE expresado en Neuronas y células inmunes como la microglía.



En los casos de exposición a estrés, la interacción S100B-RAGE resulta en una señalización de proteínas serina/treonina quinasas (MAPK) y del factor de transcripción (NFκB) lo que conlleva a la producción de citocinas proinflamatorias como IL6, TNF e IL1β (Franklin et al., 2018).

2.1.1. Anticuerpos policlonales a la proteína S100

Actualmente, no existen ligandos de bajo peso molecular que puedan regular la actividad de las proteínas S100. Sin embargo, el efecto sobre la función de las proteínas se puede lograr utilizando anticuerpos. Esto confirma la existencia de fármacos como **AVANZATEN®** y **AVANZATEN®** infantil en el mercado farmacéutico moderno, cuyo componente activo son las formas de liberación activa de anticuerpos a la proteína S100. La peculiaridad de estos fármacos es que, debido a su determinada tecnología de producción, las diluciones de anti-S100 adquieren la llamada “actividad de liberación”, por lo que los fármacos pueden tener un efecto modificador sobre la proteína S100 (Khakimova et al., 2016; Khacheva et al., 2020).

2.2 Proteína S100B y su sobreexpresión

2.2.1. Proteína S100B: depresión, ansiedad y estrés

La depresión y la ansiedad son condiciones comórbidas de diferentes trastornos neurológicos y psicopatológicos. El estrés es un evento subyacente que desencadena el desarrollo de conductas depresivas y ansiosas. En estudios recientes se han reportado datos que indican que estos síntomas ocurren como resultado de situaciones estresantes que pueden causar disfunción en la barrera hematoencefálica, la cual consiste en inflamación y aumento de la permeabilidad (Welcome 2020).

En diversos estudios de investigación se ha reportado el papel que juega la sobreexpresión de la proteína S100B en el origen de los síntomas de depresión, ansiedad y estrés. Un ejemplo es el estudio de Rothermundt y colaboradores en Alemania en donde reportan que los pacientes que sufren de depresión del subtipo melancólica tienen incrementados los niveles plasmáticos de la proteína S100B en comparación con aquellos pacientes deprimidos que no tienen depresión melancólica (Rothermundt et al., 2001).

Otro estudio de investigación de Emrah Güleş y colaboradores en Turquía y Estados Unidos reportaron que los pacientes con depresión mayor tuvieron niveles más elevados de proteína S100B que en sujetos control sanos (Güleş et al., 2020).

En un estudio de investigación llevado a cabo por Xinhua Li y colaboradores en Singapur y en Suiza, reportaron que en un grupo de soldados que fueron estudiados durante un intenso entrenamiento de combate y presentaron altos niveles de estrés, ansiedad y depresión en las escalas de evaluación comparado contra los momentos en los que estaban descansando, también presentaron incremento en plasma de la proteína S100B, así como un aumento plasmático de cortisol, IL6 y TNFα (Li et al., 2014).



2.3 Mecanismo de Acción

Las proteínas específicas del cerebro S100 tiene una variedad de funciones en el SNC en diferentes niveles (Heizmann et al., 2002; Austermann et al., 2018):

1. Estructural: las proteínas S100 se incorporan a la membrana de la neurona, lo que asegura el crecimiento normal de las neuronas y sus procesos.
2. Metabólico (metabólico o neurotrófico): las proteínas S-100, al ser un componente directo de la membrana neuronal, mantienen los procesos metabólicos al nivel requerido. Aceleran el proceso de aparición y conducción de un impulso nervioso al aumentar la tasa de cambio en la carga de la membrana neuronal.
3. Sináptico: las proteínas S100 aumentan la sensibilidad a la percepción de los impulsos nerviosos de las neuronas vecinas y proporciona una mejor relación entre las células cerebrales.

Los anticuerpos de liberación activa de la proteína S100 específica del cerebro (**AVANZATEN®**), modifican la actividad funcional de la proteína S100, lo que potencia la generación de impulsos nerviosos y mejoran la transmisión sináptica de varios receptores (GABA, serotonina, sigma1 y ácido N-metil-D-aspartico) de neuronas vecinas (Khacheva et al., 2020).

Las proteínas S100B son especialmente abundantes en los astrocitos. Cuando el organismo se somete a factores de estrés, los astrocitos comienzan a liberar en exceso las proteínas S100B, que a su vez interactúan con receptores de reconocimiento de otras células ocasionando una cascada de señalización proinflamatoria, induciendo la activación de la vía de señalización intracelular mediada por MAPK (JNK y ERK) cuyo objetivo es la translocación de factores de transcripción (AP1 y NFkB) del citoplasma al núcleo, estos actúan sobre el ADN, promoviendo la respuesta inflamatoria y la producción de citocinas (IL1, IL6, IL7) “traduciendo estos procesos como estrés, ansiedad o depresión”.

Para evitar que las proteínas S100B activen la cascada proinflamatoria, los anticuerpos policlonales de **AVANZATEN®** se unen a ésta modificando su conformación estructural y evitando así que activen al sistema inmune a través del sistema RAGE, deteniendo así los síntomas de estrés, ansiedad y depresión.

3. Resultados de estudios experimentales del efecto farmacológico de **AVANZATEN®**

La administración intracerebroventricular de anticuerpos anti-S100 produce un fuerte efecto ansiolítico en ratones en situación de conflicto y aumenta notablemente la incidencia de consumo de agua castigado. Por otra parte, antagonistas de la transmisión GABAérgica, bicuculina (bloqueador del receptor GABAA) y picrotoxina (bloqueador de los canales de cloro) produjeron el efecto ansiogénico pro-conflicto, que fue acompañado por una disminución en el número de consumos de agua castigados en el grupo control. El efecto anti-conflicto de los anticuerpos anti-S100 fue menos pronunciado durante el bloqueo de los receptores GABA-A o los canales de cloro.



Los resultados sugieren que el sistema GABAérgico juega un papel en el efecto ansiolítico de anticuerpos anti-S100 (Voronina T. A. et al., 2003b).

En otro estudio se evaluó el efecto ansiolítico de anticuerpos anti-S100 en ratones bajo condiciones de comportamiento castigado y no castigado. Los anticuerpos anti-S100 aumentaron significativamente la incidencia de eventos de comportamiento castigado y disminuyó la tasa de defecación y orina en las pruebas de ansiedad (brazos abiertos y laberinto elevado). En la prueba de campo abierto, los anticuerpos anti-S100 aumentaron la entrada de ratones al centro de un área iluminada. El medicamento fue eficaz después de la administración única y durante el curso de tratamiento (2 veces al día, durante 5 días) (Voronina T. A. et al., 2003a).

Vincent Castagne y colaboradores, investigaron los efectos de anticuerpos afinopurificados a la proteína S100 administrados oralmente y fueron evaluados en pruebas pre-clínicas para determinar su actividad ansiolítica en ratones adultos. En la prueba de Vogel para ratones, los anticuerpos a la proteína S100 aumentaron el consumo de agua con castigo (efecto anti-conflicto) a 5 y 7.5mL/kg, pero no a 2.5 o 10 mL/kg. Además, los anticuerpos incrementaron el porcentaje de ingresos a los brazos abiertos en el laberinto en cruz elevado a 10mL/kg, pero no a dosis más bajas. Estos resultados indican la presencia de actividad ansiolítica para los anticuerpos a la proteína S100 a dosis por encima del rango 5-10mL/kg en ratones adultos (Castagne et al., 2008).

También se ha investigado la actividad anti-agresiva de los anticuerpos a la proteína S100 en pruebas de agresión motivada y no motivada. Los resultados obtenidos en el estudio demostraron una efectividad en la disminución de la agresividad comparable a la del medicamento ansiolítico diazepam (Voronina et al., 2009).

Lista de artículos para esta sección:

- Castagne, V., Lemaire, M., Kheyfets, I., Dugina, J. L., Sergeeva, S. A., & Epstein, O. I. (2008). Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 60(3), 309–316. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.3.0005>
- Voronina, T. A., Kheyfets, I. A., Molodavkin, G. M., Dugina, Y. L., Borodavkina, M. V., Sergeeva, S. A., & Epshtein, O. I. (2009). Antiaggressive activity of antibodies to S-100 protein in ultralow doses. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 148(3), 527–529. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0755-0>
- Voronina, T. A., Molodavkin, G. M., Sergeeva, S. A., & Epstein, O. I. (2003a). Anxiolytic effect of Proproten under conditions of punished and unpunished behavior. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 135 Suppl 7, 120–122. <https://doi.org/10.1023/a:1024771906306>
- Voronina, T. A., Molodavkin, G. M., Sergeeva, S. A., & Epstein, O. I. (2003b). GABAergic system in the anxiolytic effect of Proproten: experimental study. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 135 Suppl 7, 125–127. <https://doi.org/10.1023/a:1024776007215>

**Otros estudios experimentales del efecto farmacológico de AVANZATEN®:**

- Epstein, O. I., Stark, M. B., Timoshenko, A., Gainutdinova, T., & Gainutdinov, K. (2007). Protective effect of low-doses of antibodies to S-100 protein on the formation of long-term sensitization in helix lucorum. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 143(5), 559–562. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0179-7>
- Epstein, O. I., Vorobieva, O. V., Grinkevich, L. N., Kharchenko, O. A., & Shtark, M. B. (2007). Psychotropic drug tenoten activates mitogen-activated MAP/ERK kinase regulatory cascade controlling the neuroprotective effects. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 144(3), 319–321. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0322-5>
- Gorbunov E, Ertuzun I, Kachaeva E, Tarasov S, Epstein O. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11:2837-2846 <https://doi.org/10.2147/NDT.S92456>
- Tagirova, R. R., Timoshenko, A., Gainutdinov, K., Shtark, M. B., & Epshtein, O. I. (2009). Serotonin precursor 5-hydroxytryptophan disturbs the protective effect of low doses of antibodies to S100B protein during the formation of long-term sensitization. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 148(3), 560–562. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0765-y>
- Kheyfets, I. A., Voronina, T. A., Dugina, J. L., Molodavkin, G. M., & Sergeeva, S. A. (2011). Anxiolytic activity of tenoten and diazepam depends on conditions in Vogel conflict test. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 151(3), 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1324-x>
- Kheifets, I. A., Dugina, Y. L., Voronina, T. A., Molodavkin, G. M., Martyushev-Poklad, A. V., Sergeeva, S. A., & Epstein, O. I. (2007). Involvement of the serotonergic system in the mechanism of action of ultralow dose antibodies to S-100 protein. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 143(5), 598–600. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0191-y>
- Voronina, T. A., Molodavkin, G. M., Borodavkina, M. V., Kheyfets, I. A., Dugina, Y. L., & Sergeeva, S. A. (2009). Nootropic and anti-amnesic effects of tenoten (pediatric formulation) in immature rat pups. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 148(3), 524–526. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0754-1>
- Zhavbert, E. S., Surkova, E. I., Yakovleva, N. N., Dugina, Y. L., Epshtein, O. I., Bugaeva, L. I., Lebedeva, S. A., & Petrov, V. I. (2016). Preclinical Toxicological Study of Release-Active Preparations for Prediction of Their Pharmacological Activity and Side Effects. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 161(2), 252–256. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3389-z>



4. Resultados de los estudios de eficacia y seguridad de AVANZATEN®

Han sido realizados diferentes estudios clínicos que verifican la eficacia y seguridad de **AVANZATEN®** en pacientes con síntomas de ansiedad, estrés y depresión.

Uno de estos fue llevado a cabo por Avedisova et al., (2004) y “Materia médica Holding”. El cual fue un estudio abierto multicéntrico comparativo de eficacia y seguridad clínica de **AVANZATEN®** en trastornos de ansiedad y que Incluyó a 272 sujetos de ambos sexos con trastorno de ansiedad generalizada (27.9 %), neurastenia (30.1 %), trastorno de adaptación (19.8%), trastorno mixto ansioso depresivo (16.9 %) y otros tipos de trastornos de ansiedad (5.3 %).

En el grupo 1 (n = 142) los pacientes recibieron **AVANZATEN®** (1 comprimido 6 veces al día); en el grupo 2 (n =130) diazepam (15 mg/día). La eficacia se evaluó sobre la base de los cambios en el cuadro clínico y patológico y de los datos del examen psicológico.

Como resultado se pudo observar un cambio significativo en los niveles de ansiedad en todas las mediciones desde la primera semana. (Figura 1)

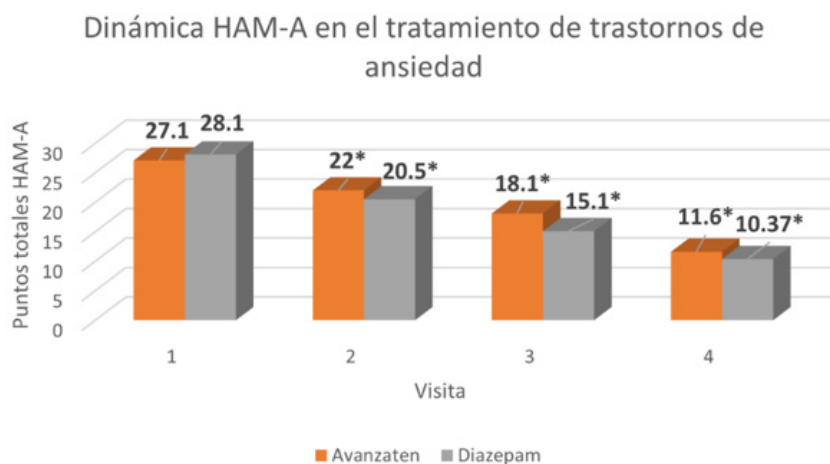


Figura 1. Eficacia de **AVANZATEN®** frente a diazepam en el tratamiento de los trastornos de ansiedad (puntos totales HAM-A) *p<0.02.

El porcentaje de pacientes con respuesta positiva al tratamiento (descenso del puntaje HAM-A $\geq 50\%$) en el grupo de **AVANZATEN®** fue de 72,6% (en el grupo de diazepam 65,8%). La remisión (descenso HAM-A ≤ 7) en el grupo de **AVANZATEN®** se registró en 12,8% de los pacientes (en el grupo de diazepam en 22,1%). El efecto ansiolítico de **AVANZATEN®** se desarrollaba más despacio que en el grupo de comparación, sin embargo, en la semana 4, no había diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Adicionalmente, en **AVANZATEN®** se notó actividad antiasténica moderada.

En el perfil de seguridad detectada durante el estudio, **AVANZATEN®** superó considerablemente al medicamento de comparación. Solamente en 8 pacientes (5,6%) del grupo de **AVANZATEN®** se notaron efectos adversos levemente expresados (sequedad bucal, dispepsia, etc.), la mayoría



de los cuales no estaban asociados a la toma del medicamento. En el grupo de diazepam se detectaron efectos adversos en 51 pacientes (39,2%, $p < 0,001$). Los pacientes que tomaron diazepam frecuentemente notaron somnolencia diurna, debilidad muscular y trastornos ortostáticos. A pesar de algunas dificultades en algunos de los pacientes del grupo de **AVANZATEN®** asociadas a la toma frecuente del medicamento, en este grupo se notó un mayor cumplimiento terapéutico que en el grupo de diazepam, donde los pacientes tenían el desarrollo de dependencia medicamentosa.

En el estudio se concluyó que **AVANZATEN®** es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de los trastornos de ansiedad de distinto origen. La eficacia clínica de **AVANZATEN®** en el curso de 4 semanas de tratamiento es comparable a la eficacia del uso de diazepam, con una frecuencia mucho menor de efectos adversos. En el espectro de acción psicotrópica en los trastornos de ansiedad, **AVANZATEN®** a diferencia de diazepam y otros ansiolíticos convencionales, se caracteriza por la ausencia de efectos sedativos, hipnóticos y de relajación muscular.

En otro estudio clínico realizado por Yarygin y Lukutina (2010) y “Materia médica Holding”, se evaluó la eficacia y seguridad del uso de **AVANZATEN®**, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso-depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático.

Se incluyeron 30 pacientes hospitalizados de 20 a 59 años con un alto nivel de ansiedad y que se encontraban en tratamiento por traumas físicos obtenidos como resultado de accidentes de tráfico (no menos de 20 puntos por la escala de Hamilton y 11 puntos en la subescala Hospitalaria de ansiedad y depresión). Durante 4 semanas de terapia los pacientes acudían al médico en 3 visitas, en las cuales se evaluaba la dinámica de la intensidad de los síntomas clínicos y los indicadores físicos, además de la presencia de efectos adversos. El examen de laboratorio en los límites del protocolo se realizaba en la 1 y 4 visita (CSC, EGO). Los pacientes de ambos grupos realizaron la 5 visita de control (seguimiento) 4 semanas después de terminar el tratamiento. Se utilizó fenazepam (0.25mg 3 veces al día) como comparativo de la terapia estandarizada.

Como resultado se observó un descenso del puntaje en la escala de HAM-A en 80,36% (en el grupo de fenazepam en 87,08%, $p > 0,05$); descenso del puntaje en la subescala de ansiedad HADS en 86,45% (en el grupo de fenazepam en 91,56%, $p > 0,05$); descenso del puntaje en la subescala de ansiedad reactiva Spielberger en 37,87% (en el grupo de fenazepam en 44,16%, $p < 0,01$) y de la subescala de ansiedad personal de Spielberger en 15,27% (en el grupo de fenazepam en 8,23%, $p > 0,05$).

Por otro lado, se ha demostrado el efecto antidepresivo de **AVANZATEN®** en los pacientes con trastornos reactivos ansioso-depresivos y el riesgo de desarrollar TEPT (Trastorno de estrés postraumático). En el tratamiento con **AVANZATEN®** de la categoría indicada se observó una dinámica positiva estadísticamente significativa de los siguientes parámetros: descenso del puntaje en la escala HAM-D en 79,14% (en el grupo de fenazepam en 84,22% $p > 0,05$); descenso del puntaje en la subescala de depresión HADS en 70,87% (en el grupo de fenazepam en 69,85% $p > 0,05$).

Se concluyó que **AVANZATEN®** posee un efecto positivo confiable, lo que se expresa en el descenso del riesgo de desarrollar TEPT en los pacientes de perfil traumatológico en condiciones hospitalarias:



la indicación del medicamento en la dosificación de 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas llevó al descenso de la sintomatología ansioso-depresiva similar a la terapia con fenazepam.

AVANZATEN® es seguro de usar en los pacientes de perfil traumatológico con riesgo de desarrollar TEPT en la dosificación de 10 comprimidos al día durante 4 semanas: el medicamento no provoca efectos adversos, no influye en los indicadores del hemograma y la orina.

Tomando en consideración la eficacia y seguridad de **AVANZATEN®**, es posible recomendar la indicación de este medicamento a los pacientes de perfil traumatológico con trastornos reactivos ansioso-depresivos y con riesgo de desarrollar TEPT.

Adicionalmente, se ha evaluado la efectividad de los anticuerpos anti-S100 en pacientes con epilepsia y síntomas de ansiedad y depresión. Todos los pacientes recibieron anticonvulsivos y diferentes dosis de anticuerpos anti-S100: 1) 1 tableta 3 veces al día; 2) 3 tabletas 3 veces al día; 3) 4 tabletas 3 veces al día. Después de dos meses de tratamiento, el 69% de los pacientes normalizaron su sueño, mejoraron su capacidad de trabajo, así como el ánimo, estado emocional, autoapreciación, entre otros. Después de 2 meses de tratamiento con anticuerpos anti-S100, los cambios más pronunciados se observaron en los grupos 2 y 3. Los niveles de ansiedad y problemas de sueño mostraron una reducción significativa y una reducción moderada de la depresión (Tabla 1 y 2) (Delger et al., 2012).

TABLE 1. Severity of Anxiety and Depression in Patients (HADS)

Group	Severity of depression/anxiety	Depression				Anxiety			
		initially		2 months		initially		2 months	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Group 1 (n=8)	None (≤ 7 points)	2	25	2	25	-	-	-	-
	Subclinical (8-10 points)	2	25	2	25	3	37.5	4	50
	Clinically manifest (≥ 11 points)	4	50	4	50	5	62.5	4	50
Group 2 (n=9)	None (≤ 7 points)	2	22.2	3	33.3	-	-	9	100
	Subclinical (8-10 points)	2	22.2	6	66.7	2	22.2	-	-
	Clinically manifest (≥ 11 points)	5	55.6	-	-	7	77.8	-	-
Group 3 (n=8)	None (≤ 7 points)	4	50	5	62.5	-	-	7	87.5
	Subclinical (8-10 points)	3	37.5	2	25	3	37.5	1	12.5
	Clinically manifest (≥ 11 points)	1	12.5	1	12.5	5	62.5	-	-

TABLE 2. Time Course of PSQI Score in the Patients

Severity of sleep disorders	Group											
	1 (n=8)				2 (n=9)				3 (n=8)			
	initially		after 2 months		initially		after 2 months		initially		after 2 months	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Very bad sleep	-	-	-	-	2	22.3	-	-	4	50	-	-
Rather bad sleep	2	25	3	37.5	7	77.8	-	-	2	25	-	-
Rather good sleep	6	75	5	62.5	-	-	6	66.7	2	25	6	75
Very good sleep	-	-	-	-	-	-	3	33.3	-	-	2	25



Los anticuerpos policlonales a la proteína S100 son un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de los trastornos de ansiedad de distinto origen (neurastenia, trastorno adaptativo mixto ansioso depresivo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno mixto ansioso depresivo) y en estructuras de estados limítrofes de la personalidad. En todos los estudios clínicos realizados, la seguridad del uso de los medicamentos **AVANZATEN®** y **AVANZATEN®** infantil se evaluó simultáneamente con la eficacia. En ninguno de los estudios, la frecuencia de eventos adversos en el grupo del fármaco activo superó la del grupo control y no implicó la interrupción del tratamiento. No se observó dependencia de drogas. No hubo cambios negativos clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio (análisis de sangre clínicos y bioquímicos, análisis de orina clínico) mientras los pacientes tomaban los medicamentos (Khakimova 2016).

Lista de artículos para esta sección:

Avedisova A. S., Popov Yu.V., Shamrey V. K., Geht. B., “Materia Médica Holding”. 2004.

Estudio clínico de la eficacia y tolerancia del medicamento “Tenoten” en calidad de medicamento ansiolítico. Moscú, Rusia: Centro científico estatal de psiquiatría Judicial y social V.P. Serbskiy, San Petersburgo, Rusia: GU SPB Instituto de investigación científica Psiconeurológico V.M. Bekhterev, San Petesburgo, Rusia: Academia médica militar del Ministerio de Defensa de la Federación Rusa, Moscú, Rusia: GU Universidad Estatal Médica Rusa.

Delger, A. B., Avakyan, G. N., Oleinikova, O. M., Bogomazova, M. A., Chromych, E. A., & Lagutin, I. 2012. Effects of tenoten on anxiety and depression disorders in patients with epilepsy. Bulletin of experimental biology and medicine, 153(5), 704–706. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1804-7>

Khakimova GR, Voronina TA, Dugina luL, Ertuzun IA & Epshtein OI. 2016. Pharmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realization. Zhurnal Nevrologii-iPsikhiatriiimeniS.S. Korsakova.;116(4):100-113. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611641100-113>

Yarygin N.V., Lukutina A.I., “Materia Médica Holding”.2010. Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso-depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático. Agencia estatal de formación superior profesional “universidad estatal Médico-estomatológica de Moscú de la Agencia federal de salud pública y desarrollo social.

Otros estudios de eficacia y seguridad de AVANZATEN®:

Larentsova, L. I., Lyubimova, D. V., Fokina, T. Y., Rvacheva, E. A., & Sosul’nikov, D. V. (2009).

The use of tenoten and tenoten (pediatric formulation) as a drug for premedication in adults and children during outpatient’s dentist visit. Bulletin of experimental biology and medicine, 148(2), 340–342. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0685-x>

Dietrich, D. E., Hauser, U., Peters, M., Zhang, Y., Wiesmann, M., Hasselmann, M., Rudolf, S., Jüngling, O., Kirchner, H., Münte, T. F., Arolt, V., Emrich, H. M., Johannes, S., & Rothermundt, M. (2004). Target evaluation processing and serum levels of nerve tissue protein S100B in patients with remitted major depression. *Neuroscience letters*, 354(1), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.062>

Zhavbert, E. S., Surkova, E. I., Yakovleva, N. N., Dugina, Y. L., Epshtein, O. I., Bugaeva, L. I., Lebedeva, S. A., & Petrov, V. I. (2016). Preclinical Toxicological Study of Release-Active Preparations for Prediction of Their Pharmacological Activity and Side Effects. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 161(2), 252–256. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3389-z>

5. Información de AVANZATEN® Adultos

*Tomado de la IPPA de AVANZATEN®

Tratamiento para Estrés, Ansiedad y Depresión

BIOPHARMEX

I. Principio Activo de AVANZATEN®

Anticuerpos policlonales a la proteína S100

II. Forma farmacéutica y formulación

AVANZATEN®	
Ingrediente activo Cada tableta contiene:	
Anticuerpos policlonales a la proteína S-100	12C
Anticuerpos policlonales a la proteína S-100	30C
Anticuerpos policlonales a la proteína S-100	200C
Excipiente cbp	1 tableta

III. Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de estrés
Tratamiento de los síntomas de ansiedad
Tratamiento de los síntomas de depresión



IV. Actividad Farmacológica:

Antiestrés
Ansiolítico
Antidepresivo

V. Posología:

Disolver en la boca 1 o 2 tabletas cada 12 horas durante 1 a 3 meses.

*En caso de ser necesario 1 o 2 tabletas cada 6 horas.

*El tratamiento de puede prolongar hasta 6 meses o repetirlo de 1-2 meses de haberse concluido.

VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad individual a los componentes de la fórmula, pacientes menores de 3 años.

VII. Precauciones generales

La lactosa monohidratada forma parte de la composición del medicamento, por lo tanto, no se recomienda en los pacientes con galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa y también en caso de presentar deficiencia congénita de lactasa.

VIII. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

En caso de embarazo y/o lactancia, consulte a su médico. No se han realizado estudios de seguridad del uso del medicamento durante embarazo o lactancia. De ser necesario el tratamiento, se debe considerar cuidadosamente el balance riesgo/beneficio y bajo supervisión médica.

IX. Reacciones secundarias

De ser utilizado conforme a las indicaciones terapéuticas y la posología recomendada, no se han detectado reacciones adversas.

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad individual a los componentes del medicamento.

X. Interacciones medicamentosas

Hasta el momento no se han notificado casos de incompatibilidad con otros medicamentos.

XI. Precauciones en relación con efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

En el marco del estudio toxicológico del medicamento **AVANZATEN®** se evaluó la toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y ontogénica, tolerancia local y propiedades alergénicas.

Durante el estudio de la toxicidad aguda del medicamento **AVANZATEN®**, la administración de dos dosis máximas admisibles (a intervalo de 3 horas) por vía intragástrica e intraperitoneal no provocó muertes, cambios de aspecto físico, conducta y estado de ratones y ratas. Es imposible establecer la dosis letal mediana de **AVANZATEN®** debido a la ausencia de animales muertos tras haber administrado la dosis máxima admisible del medicamento. Durante la administración intragástrica crónica a largo plazo (6 meses) a las ratas a dosis máxima admisible y a ½ dosis máxima admisible, no se manifestó el efecto tóxico del medicamento sobre el estado general de los animales, su peso y temperatura corporal, indicadores de la sangre periférica y médula ósea, funcionamiento del hígado y los riñones, SNC, sistema cardiovascular, morfología de órganos internos. Todos los cambios frente al control detectados no salieron de la normalidad.

Siendo administrado durante 6 meses a los conejos en su bebida diaria a través de los bebederos (volumen de 50 ml/kg) tampoco se detectó efecto tóxico de **AVANZATEN®** sobre el estado general de los animales, su masa y temperatura corporal, indicadores de la sangre periférica y médula ósea, funcionamiento del hígado y los riñones, SNC, sistema cardiovascular y morfología de órganos internos.

Los estudios de toxicología no revelaron potencial mutagénico de **AVANZATEN®** en la prueba de mosaicismo somático en las células del ala de *Drosophila Melanogaster* ni tampoco en la prueba de aberraciones cromosómicas en las células de la médula ósea de los ratones.

AVANZATEN® no ejerció acción tóxica en la función reproductiva de los machos y las hembras. Durante la administración de **AVANZATEN®** a las ratas hembra en diferentes plazos de gestación, no se registró acción embriotóxica del medicamento. La administración de **AVANZATEN®** a las ratas hembra durante la gestación a dosis máxima admisible, no indujo efecto negativo en el desarrollo postnatal de las ratas.

AVANZATEN® no mostró propiedades alergénicas en las pruebas estandarizadas (la prueba de provocación conjuntival, el método de aplicación sobre la piel, el choque anafiláctico, la anafilaxia cutánea activa, la hipersensibilidad retardada y la degranulación indirecta de los mastocitos). Los estudios de tolerancia local de **AVANZATEN®**, realizados en la mucosa gástrica de conejo tras la administración prolongada del medicamento, mostraron la ausencia del efecto nocivo sobre la mucosa gástrica. Los datos de las investigaciones demuestran buena tolerabilidad del medicamento.

AVANZATEN® no mostró propiedades inmunotóxicas, no influyó sobre el peso y la celularidad de los órganos del sistema inmune, acción fagocitaria de los neutrófilos y macrófagos, reacción de hipersensibilidad retardada, título de anticuerpos a los eritrocitos de carnero, así como proliferación espontánea e inducida de esplenocitos.



XII. Dosis y vía de administración

Vía de administración: Oral. Disuélvase lentamente en la boca antes de los alimentos. No masticar ni tragar.

XIII. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental

No se han reportado casos de sobredosis. Es posible la dispepsia causada por los excipientes en caso de sobredosis.

XIV. Presentación

Caja de cartón, con 40 tabletas e instructivo anexo.

XV. Recomendaciones sobre el almacenamiento

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C, en un lugar seco, protegido de la luz y en el envase original. Mantener fuera del alcance de los niños. Durante el período de administración del medicamento guardar el blíster en el estuche de cartón provisto por el fabricante.

XVI. Leyendas de protección

No se deje al alcance de los niños.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

No consumir después de la fecha de caducidad.

No consuma si el producto presenta signos de violación.

Léase instructivo anexo.

Conserve la caja bien cerrada.

No se administre a menores de 3 años.

En caso de embarazo y/o lactancia, consulte a su médico.

XVII. Nombre y domicilio del laboratorio

Hecho en Rusia por:

OOO "NPF "Materia Medica Holding"

454139, ciudad Chelyabinsk, calle Buguruslanskaya, edificio 54, Rusia.

Bajo licencia de:

OOO "NPF "Materia Medica Holding"

9bld, 3rd Samotyochny per., Moscow, 127473, Rusia.

Importado y distribuido por:

BIOPHARMEX, S.A. DE C.V.

Av. Ceylán N° 959 B-15 bis.

Col. Industrial Vallejo.

CP. 02300, Del. Azcapotzalco, Distrito Federal, México.

XVIII. Número de registro del medicamento

REG No. 004H2017 SSA IV

6. Glosario

Anticuerpo o inmunoglobulina

Proteína elaborada por las células plasmáticas (tipo de glóbulo blanco) en respuesta a un antígeno (sustancia que provoca que el cuerpo reaccione mediante una respuesta inmunitaria específica). Cada anticuerpo se puede unir a un solo antígeno específico. El propósito de esta unión es ayudar a destruir el antígeno. Algunos anticuerpos destruyen los antígenos directamente. Otros facilitan la tarea de los glóbulos blancos para destruir el antígeno. Un anticuerpo es un tipo de inmunoglobulina (Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos de Salud de EE. UU).

Ansiedad

Sentimiento de miedo que se produce al enfrentarse a situaciones amenazantes o estresantes. Es una respuesta normal cuando se enfrenta a un peligro, pero, si es abrumador o el sentimiento persiste, podría considerarse un trastorno de ansiedad (Dean 2016).

Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales (pAbs) son una mezcla heterogénea de anticuerpos que generalmente son producidos por diferentes clones de células B en el cuerpo. Pueden reconocer y unirse a muchos sitios diferentes de un solo antígeno.

Las ventajas en la utilización de los anticuerpos policlonales se amplían más al aplicárseles el método de la purificación por afinidad del suero (Afinopurificados) contra dianas de antígenos pequeños (Labclinics 2022).

Depresión

Trastorno de salud mental caracterizado por un estado de ánimo depresivo persistente o pérdida de interés en las actividades, que causa un deterioro significativo en la vida diaria (Mayo Clinic 2021).

Estrés

Respuesta inespecífica ocasionada por un desafío o una demanda (Fink 2017).



Patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP)

Son un conjunto diverso de moléculas microbianas que comparten una serie de “patrones” o estructuras generales diferentes que alertan a las células inmunitarias para que destruyan patógenos intrusos (Kato & Svensson 2015).

Patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP)

También conocidos como alarminas, son señales endógenas que pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión de las células causada por toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o pérdida de irrigación sanguínea (Kato & Svensson 2015).

Proteínas S100

Familia de proteínas de bajo peso molecular (9-13 kDa) que se caracterizan principalmente por tener dos sitios de unión a calcio. Regulan procesos intracelulares y extracelulares incluyendo el crecimiento y motilidad celular, regulación del ciclo celular, transcripción y diferenciación celular (Heizmann 2002; Kato & Svensson 2015).

Receptor multiligando para productos finales de glicación avanzada (RAGE)

Receptor implicado en la detección de lesiones y también en la señalización del dolor (Kato & Svensson 2015).

Síndrome de burnout

Síndrome resultante de un estrés crónico en el trabajo que no fue gestionado con éxito (OMS 2019).

7. Lista de abreviaturas

DSM-5 — manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales quinta edición

GABA — ácido gamma-aminobutírico

HPA — eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

IL6 — interleucina 6

INNN — Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

OMS — Organización Mundial de la Salud

RAGE — receptores para productos finales de glicación avanzada

SNC — sistema nervioso central

TAG — trastornos de ansiedad generalizada

TNF — factor de necrosis tumoral



8. Referencias

1. APA. 2014. Guía de Consulta de Los Criterios Diagnósticos Del DSM-5. American Psychiatric Association.
2. APA. 2021a. "Anxiety." American Psychological Association. <https://www.apa.org/topics/anxiety>.
3. APA. 2021b. "Stress and Gender." American Psychological Association. 2021. <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2011/gender.pdf>.
4. Arolt, V., Peters, M., Erfurth, A., Wiesmann, M., Missler, U., Rudolf, S., Kirchner, H., & Rothermundt, M. 2003. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 13(4), 235–239. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(03\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(03)00016-6)
5. Austermann, J., Spiekermann, C., & Roth, J. 2018. "S100 proteins in rheumatic diseases". *Nature reviews. Rheumatology*, 14(9), 528–541. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0058-9>
6. IPPA. **AVANZATEN®**
7. Belden, A. C., Barch, D. M., Oakberg, T. J., April, L. M., Harms, M. P., Botteron, K. N., & Luby, J. L. 2015. "Anterior insula volume and guilt: neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder". *JAMA psychiatry*, 72(1), 40–48. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1604>
8. Barrio, J.A., M.R. García, I. Ruiz, and A. Arce. 2006. "El Estrés Como Respuesta." *Redalyc 1*: 37–48. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349832311003>.
9. Benjet, Corina, Guilherme Borges, María Elena Medina-Mora, Joaquín Zambrano, and Sergio Aguilar-Gaxiola. 2009. "Youth Mental Health in a Populous City of the Developing World: Results from the Mexican Adolescent Mental Health Survey." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50 (4): 386–95. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01962.x>.
10. CEAMEG. 2013. "Salud Mental. Diagnóstico Estadístico Sobre La Depresión y El Estrés En Las Mujeres Mexicanas." LXII Legislatura Cámara de Diputados, 17–20. http://archivos.diputados.gob.mx/Centros_Estudio/ceameg/ET_2013/04_SMDES.pdf.
11. Chu, Brianna, Komal Marwaha, and Derek Ayers. 2019. "Physiology, Stress Reaction." *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 13–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31082164>.

12. Cleveland Clinic. 2021. "Stress." 2021. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/11874-stress>.
13. Cruz, María, Efraín López, Rocío Cruz, and Ma. Eustolia Llanillo. 2016. "El Estrés Laboral En México." Universidad Tecnológica de Tecámac, 368–76. https://www.ecorfan.org/actas/A_1/32.pdf.
14. Dean, E. 2016. "Anxiety." *Nursing Standard* 30 (46): 15–15. <https://doi.org/10.7748/ns.30.46.15.s17>.
15. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos de Salud de EE. UU
16. Encuesta nacional de salud. 2018. "Encuesta nacional de salud 2018-19: Resultados nacionales". https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
17. Epstein O.I. 2008 *Ultralow doses (History of One Research)*. RAMS Publishing House. Moscow. 336 pages.
18. Fink, G. 2017. "Stress: Concepts, Definition and History." In Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02208-2>.
19. Franklin, T. C., Xu, C., & Duman, R. S. 2018. "Depression and sterile inflammation: Essential role of danger associated molecular patterns". *Brain, behavior, and immunity*, 72, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.025>
20. Gaitán-Rossi, Pablo, Víctor Pérez-Hernández, Mireya Vilar-Compte, and Graciela Teruel-Belismelis. 2021. "Prevalencia Mensual de Trastorno de Ansiedad Generalizada Durante La Pandemia Por Covid-19 En México." *Salud Pública de México* 63 (4): 478–85. <https://doi.org/10.21149/12257>.
21. Gobierno de Mexico. 2016. "Descifremos". 38-41. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/280081/descifremos15-2.pdf>
22. Gonzalez, Laura L., Karin Garrie, and Mark D. Turner. 2020. "Role of S100 Proteins in Health and Disease." *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1867 (6): 118677. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118677>.
23. Guardado-López, C. S. 2017. "Burnout: La Enfermedad Silenciosa de La Organización Burnout: Organization's Silent Disease." *Revista Universitaria Digital de Ciencias Sociales* 8 (15): 2017. http://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/wp-content/uploads/2017/08/RU-DICsv8n15p66_72.pdf.

24. Güleş, E., Iosifescu, D. V., & Tural, Ü. 2020. "Plasma Neuronal and Glial Markers and Anterior Cingulate Metabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Pilot Study". *Neuropsychobiology*, 79(3), 214–221. <https://doi.org/10.1159/000505782>
25. Gillespie, C. F., & Nemeroff, C. B. 2005. "Hypercortisolemia and depression". *Psychosomatic medicine*, 67 Suppl 1, S26–S28. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000163456.22154.d2>.
26. Heizmann, C. W., Fritz, G., & Schäfer, B. W. 2002. "S100 proteins: structure, functions and pathology". *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 7, d1356–d1368. <https://doi.org/10.2741/A846>
27. Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. 2009. "Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis". *Psychosomatic medicine*, 71(2), 171–186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>.
28. Huttunen, H. J., Kuja-Panula, J., Sorci, G., Agneletti, A. L., Donato, R., & Rauvala, H. 2000. "Coregulation of Neurite Outgrowth and Cell Survival by Amphoterin and S100 Proteins through Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Activation". *Journal of Biological Chemistry*, 275(51), 40096–40105. doi:10.1074/jbc.m006993200
29. IMSS. n.d.a "Estrés Laboral." <https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/estres-laboral>.
30. IMSS. n.d.b "Depresión." <https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/depresion>.
31. INEGI. 2016. "Mujeres y hombres de México 2016". http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/Productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825084097.pdf.
32. INEGI. 2017. "Estadísticas de Mortalidad". https://www.inegi.org.mx/temas/salud/#Informacion_general.
33. INEGI. 2020. "Encuesta Nacional de los Hogares 2017." https://www.inegi.org.mx/temas/salud/#Informacion_general.
34. INNN. 2018. "Depresión." <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/depression.html>.
35. Kato, J., & Svensson, C. I. 2015. "Role of extracellular damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) as mediators of persistent pain". *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 251–279. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.11.014>

36. Khacheva KK, Khakimova GR, Glazunov AB & Fateeva VV. 2020. “Technologically Processed Highly Diluted Antibodies to S100 Protein in the Treatment of Neurotic Disorders: The Review, Anxiety Disorders” *The New Achievements*, Kalinin VV, Hocaoglu C & Mohamed S, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.92207. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/71930>
37. Khakimova GR, Voronina TA, Dugina LuL, Ertuzun IA & Epshtein OI. Pharmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realization. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100-113. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611641100-113>
38. Karyotaki, Eirini, Pim Cuijpers, Yesica Albor, Jordi Alonso, Randy P. Auerbach, Jason Bantjes, Ronny Bruffaerts, et al. 2020. “Sources of Stress and Their Associations with Mental Disorders Among College Students: Results of the World Health Organization World Mental Health Surveys International College Student Initiative.” *Frontiers in Psychology* 11 (July): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01759>.
39. Kupfer, David J. 2015. “Anxiety and DSM-5.” *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17 (3): 245–46. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/dkupfer>.
40. Labclinics. 2022. Polyclonal vs. Monoclonal antibodies. www.labclinics.com. <https://www.labclinics.com/2018/09/07/polyclonal-monoclonal-antibodies/?lang=en>
41. Li, X., Wilder-Smith, C. H., Kan, M. E., Lu, J., Cao, Y., & Wong, R. K. 2014. Combat-training stress in soldiers increases S100B, a marker of increased blood-brain-barrier permeability and induces immune activation. *Neuro endocrinology letters*, 35(1), 58–63.
42. Martínez Martínez, Luz. 2020. “Riesgos Psicosociales y Estrés Laboral En Tiempos de COVID-19: Instrumentos Para Su Evaluación.” *Revista de Comunicación y Salud* 10 (2): 301–21. [https://doi.org/10.35669/rcys.2020.10\(2\).301-321](https://doi.org/10.35669/rcys.2020.10(2).301-321).
43. Mayo Clinic. 2021. “Depression.” Mayo Clinic. 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007>.
44. Muski, Philip R. 2021. “What Is Anxiety Disorder?” American Psychiatric Association. 2021.
45. Nochaiwong, Surapon, Chidchanok Ruengorn, Kednapa Thavorn, Brian Hutton, Ratanaporn Awiphan, Chabaphai Phosuya, Yongyuth Ruantana, Nahathai Wongpakaran, and Tinakon Wongpakaran. 2021. “Global Prevalence of Mental Health Issues among the General Population during the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Scientific Reports* 11 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89700-8>.



46. Nogareda Cuixart, Silvia. 1992. "NTP 355: Fisiología Del Estrés." [https://www.cso.go.cr/legislacion/notas_tecnicas_preventivas_insht/NTP 355 - Fisiología del estres.pdf](https://www.cso.go.cr/legislacion/notas_tecnicas_preventivas_insht/NTP_355_-_Fisiologia_del_estres.pdf).
47. Nuss, Philippe. 2015. "Anxiety disorders and GABA Neurotransmission: A Disturbance of Modulation." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11 (January): 165. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>.
48. Occmundial. 2021. "COVID-19 y El Trabajo En México - Termómetro Laboral de OCCMundial," 30. <https://occ-mkt.s3.us-west-2.amazonaws.com/blog/wp-content/uploads/2021/10/15144759/TermometroDescargable15Octubre.pdf>.
49. OCDE. 2019. "Horas Trabajadas." <https://www.oecd.org/centrodemexico/estadisticas/horas-trabajadas.htm>.
50. OMS. 2021. "Depresión." Organización Mundial de La Salud, 16–19. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
51. ONU. 2021. "COVID-19, Teletrabajo y Salud Laboral: ¿Ir o No Ir La Oficina? Ese Es El Dilema." Noticias ONU. <https://news.un.org/es/story/2021/04/1491462>.
52. Paravati, Stephen, Alan Rosani, and Steven J Warrington. 2021. "Physiology, Catecholamines." Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 1–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>.
53. Pérez de la Mora, Miguel. 2003. "Dónde y Cómo Se Produce La Ansiedad: Sus Bases Biológicas." *Ciencia*, 16–28. https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/54_2/como_produce_ansiedad.pdf.
54. Price, J. L., & Drevets, W. C. 2010. "Neurocircuitry of mood disorders". *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192–216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>
55. Priego-Parra, Bryan Adrián, Arturo Triana-Romero, Samanta Mayanin Pinto-Gálvez, Cristina Durán Ramos, Omar Salas-Nolasco, Marisol Manríquez Reyes, Antonio Ramos-de-la-Medina, and Jose María Remes-Troche. 2020. "Anxiety, Depression, Attitudes, and Internet Addiction during the Initial Phase of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic: A Cross-Sectional Study in México." *MedRxiv*, 1–27. <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20095844>.
56. Rajkowska, G., O'Dwyer, G., Teleki, Z., Stockmeier, C. A., & Miguel-Hidalgo, J. J. 2007. "GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression". *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(2), 471–482. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301234>



57. Rothermundt, M., Arolt, V., Wiesmann, M., Missler, U., Peters, M., Rudolf, S., & Kirchner, H. (2001). S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of affective disorders*, 66(1), 89–93. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00321-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00321-9)
58. Salari, Nader, Amin Hosseinian-Far, Rostam Jalali, Aliakbar Vaisi-Raygani, Shna Rasoulpoor, Masoud Mohammadi, Shabnam Rasoulpoor, and Behnam Khaledi-Paveh. 2020. “Prevalence of Stress, Anxiety, Depression among the General Population during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Globalization and Health* 16 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>.
59. Santillán, M. L. 2014. “Condiciones Laborales ‘Queman’ a Los Trabajadores - Ciencia UNAM.” *DGDC UNAM*, 12–15. http://ciencia.unam.mx/leer/361/Condiciones_laborales_queman_a_los_trabajadores.
60. Scaccianoce, Sergio, Paola Del Bianco, Gaetano Pannitteri, and Francesca Passarelli. 2004. “Relationship between Stress and Circulating Levels of S100B Protein.” *Brain Research* 1004 (1–2): 208–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.028>.
61. Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., ... Hibar, D. P. 2016. “Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group”. *Molecular psychiatry*, 21(6), 806–812. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.69>
62. Senado. 2017. “14.3% de La Población Mexicana Padece Trastornos de Ansiedad.” *Boletín Senado de La República*. 2017. <http://comunicacion.senado.gob.mx/index.php/informacion/boletines/39699-14-3-de-la-poblacion-mexicana-padece-trastornos-de-ansiedad.html>.
63. Treviño, Eloisa, Rodolfo Treviño, Sofía Segovia Jiménez, Frida Iannelli Reyna Delgado, and Bernardo Vallejo Pérez. 2019. “Burnout En Las Pymes: Una Aproximación Desde El Nivel Gerencial.” *AD-Minister*, no. 35 (December): 137–63. <https://doi.org/10.17230/Ad-minister.35.6>.
64. Villavicencio-Ayub, E. 2019. “Trastornos Psicósomáticos, Emocionales y Físicos, Consecuencia de Malas Condiciones Laborales.” *Boletín UNAM-DGCS* 295: 12–14. https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019_295.html.
65. Welcome M. O. 2020. “Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage”. *Inflammopharmacology*, 28(3), 643–665. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00712-8>



66. World Health Organization. 2003. "Work Organization and Stress." Protecting Workers Health, no. 3: 1–27.
67. World Health Organization. 2019. "Burn-out an 'Occupational Phenomenon': International Classification of Diseases." Departmental News. <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>.
68. Mosquera, Jesús A. 2010. Papel del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) en la inflamación. Investigación Clínica, 51(2), 257-268.
69. Monografía **AVANZATEN®**.

AUTORIZACIÓN COFEPRIS No. 223300202X1928 Reg. No. 004H2017 SSA IV

En cumplimiento a los artículos 40 fracción I. inciso a. y 42 del Reglamento de la ley general de salud en Materia de publicidad.

Este material es para difusión exclusiva de Profesionales de la salud.

Tratamiento para la ansiedad
depresión melancólica y estrés.

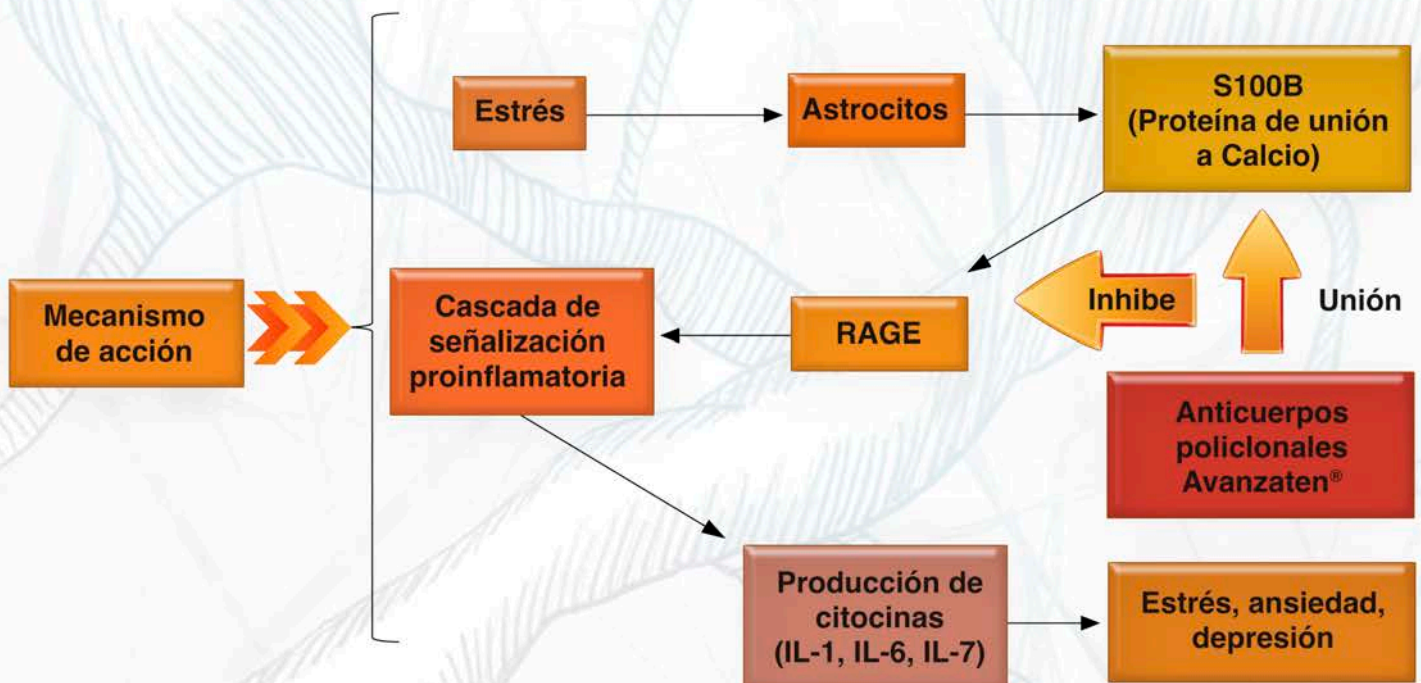
Avanzaten® 

Avanza hacia la tranquilidad



Mecanismo de acción AVANZATEN®^{6,68}

Anticuerpos policlonales a la proteína S100



Le invitamos a descargar
la **app de Inmuno-respiratorio**
como cortesía para usted.

Descárguela fácilmente
escaneando el código QR:

