

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 1, Número 5, Mayo 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A- Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental en España**
Francisco Arias Horcajadas, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

- 1 - Epigenética y Trastornos Depresivos: Revisión del Conocimiento Actual y las Perspectivas Futuras**
Januar V, Saffery R, Ryan J
International Journal of Epidemiology, Feb 2015 7
- 2 - Identificación de los Factores Predictivos, Moderadores y Mediadores de la Respuesta Antidepresiva en el Trastorno Depresivo Mayor: Estudios Realizados mediante Neuroimágenes**
Phillips M, Chase H, Trivedi M
American Journal of Psychiatry
172(2):124-138, Feb 2015 9
- 3 - Consecuencias del Trauma Infantil y el Temperamento Afectivo sobre la Resiliencia en Pacientes con Trastorno Bipolar**
Kesebir S, Ünübol B, Ünübol H y col.
International Journal of Bipolar Disorders,
Feb 2015 11
- 4 - Influencia de los Eventos Vitales sobre las Internaciones Provocadas por el Primer Episodio y las Recurrencias del Trastorno Bipolar**
Kemner S, Van Haren N, Hillegers M y col.
International Journal of Bipolar Disorders,
Feb 2015 12
- 5 - Ideación e Intentos de Suicidio en Adultos con Experiencias Psicológicas: Información de los Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys**
DeVylder J, Lukens E, Link B, Lieberman J
JAMA Psychiatry, 72(3):219-225, Mar 2015 13

Novedades seleccionadas

- 6 - Relación entre los Genes Reloj y la Conducta Suicida**
Pawlak J, Dmitrzak-Weglaz M, Hauser J y col.
Psychiatry Research 226(2-3):517-520, Abr 2015 16
- 7 - Biomarcadores Cognitivos y Emocionales de Depresión Melancólica: Informe iSPOT-D**
Day C, Gatt J, Williams L y col.
Journal of Affective Disorders 176:141-150, Feb 2015 17
- 8 - La Comorbilidad entre la Depresión y la Ansiedad tiene Consecuencias Negativas**
Kessler R, Sampson N, Wilcox M y col.
Epidemiology and Psychiatric
Sciences 1-17, Feb 2015 18
- 9 - Existen Diferentes Subtipos de Trastorno por Estrés Agudo**
Armour C, Hansen M
Psychiatry Research 225(3):476-483, Feb 2015 20
- 10 - Asociación entre las Distorsiones Visuales y la Ideación Suicida**
Granö N, Salmijärvi L, Taylor P y col.
Psychiatry Research 225(3):263-267, Feb 2015 21

Más Novedades seleccionadas 22-24
Contacto directo 26
Autoevaluaciones de lectura 27
Respuestas correctas 28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Psiquiatría, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria A, 10
Diagnóstico por Imágenes 2
Farmacología A, 12
Genética Humana 1, 6, 11
Medicina Familiar A, 10
Medicina Farmacéutica 12
Neurología 2
Psiquiatría Clínica de Adultos 3-9
Salud Mental A, 1-12
Salud Pública 5
Toxicología A



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Luis A. Colombato (h),
Carlos Crespo, Jorge Daruich,
Eduardo de la Puente, Raúl A. De
Los Santos, Blanca Diez, Ricardo
Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto
Elizalde, Germán Falke, Juan
Gagliardi, Estela Raquel Giménez,
María Esther Gómez del Río,
Alicdes Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, León Jaimovich,
Miguel A. Largaía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier
Lotterberger, Néstor P. Marchant,
Olindo Martino, Jorge Máspero,
Carlos Mautalén, Marcelo Melero,
José María Méndez Ribas, José
Milei, Alberto Monchablón Espinoza,
Oscar Morelli, Amelia Musacchio de
Zan, Roberto Nicholson, Domingo
Palmero, Rodolfo Sergio Pasqualini,
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis,
Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti,
Elsa Segura, Norberto A. Terragno,
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José
Vázquez, Juan Carlos Vergottini,
Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff,
Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicasalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley Nº 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
han redactado los artículos originales, por
lo que se deslinda a Gador S.A. de toda
responsabilidad al respecto. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicasalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Psiquiatría

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Honoraria
Amelia Musacchio de Zan

Dirección Científica
Alberto Monchablón Espinoza

Coordinación Científica
Andrés Zubrzycki

Comité de expertos

(en actualización)

Elías Abdala, Manoel Albuquerque, Enrique Alvarez, Haydée Andrés, José Luis Ayuso Gutiérrez, Enrique Baca, Demetrio Barcia Salorio, Luiz de C. Bechelli, Lucio Bellomo, Alberto Bertoldi, Julio Bobes García, Daniela Bordalejo, Dorgival Caetano, Carlos Calatroni, José Eduardo Carreño Rendueles, Marcelo G. Cetkovich-Bakmas, Antonio Duarte, Rodolfo Fahrer, Patricio Fischman, José Giner, Leonardo Gojman, Teresinha Fátima Hassan, Juan J. Lopez-Ibor Jr., Néstor Marchant, Hugo Marietán, Miguel Márquez, Andrea Márquez López Mato, Miguel Angel Materazzi, Alberto Monchablón Espinoza, Roger Montenegro, Amelia Musacchio de Zan, Jorge Nazar, Ramón Noguera Hosta, Alfredo Ortiz Frágola, Jorge Paprocki, Jerónimo Saiz Ruiz, Mario Seguel Lizama, Hernán Silva Ibarra, Jaime Smolovich, Manuel Suárez Richards, Claudio Udina Abello, Marcio Versiani, Roberto Yunes, Sergio Zamora Delgado, Jorge Luis Zirulnik.

Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psychiatrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría
y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas
(aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Australian and New Zealand Journal of
Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent
Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and
Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of
Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Medicina (Buenos Aires)
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Psiquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research
and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana
Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
SIIC Data Bases
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental en España

Prevalence of dual pathology in assistance networks for drug-dependent and mental health patients in Spain

Francisco Arias Horcajadas

Médico, Servicio de Psiquiatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

El trabajo consta de dos partes, un primer estudio piloto, retrospectivo, basado en los datos de la historia clínica de los pacientes, y una segunda parte, un estudio transversal, con una entrevista a los sujetos seleccionados de las dos redes.

En el estudio piloto se recogieron datos de 400 pacientes procedentes de centros de drogas (CAID y CAD: Centros de Atención a las Drogadependencias de la Comunidad de Madrid y del Ayuntamiento de Madrid, respectivamente, en adelante CD [Centros de Drogadependencias]), centros de salud mental (CSM) y servicios de psiquiatría de diversos hospitales de la Comunidad de Madrid. Se eligieron 40 investigadores interesados en el estudio y cada uno de ellos evaluó las últimas 20 historias clínicas abiertas en cada uno de los centros participantes, con una fecha establecida igual para todos los participantes y que era previa al inicio del estudio.

En la segunda fase del trabajo, los pacientes fueron seleccionados consecutivamente por sus propios terapeutas en los CD y en los CSM de la Comunidad de Madrid que participaron. A todos estos centros se les propuso la posibilidad de participar con un investigador y entre 10 y 20 pacientes por centro. Por lo tanto, no había una selección aleatoria de los centros ni de los participantes.

Fueron incluidos pacientes que acudieran a esos centros para una primera valoración o estuvieran en seguimiento

en dichos centros y fueran mayores de 18 años. Participaron 81 entrevistadores (psiquiatras, psicólogos o médicos generalistas con amplia experiencia en adicciones) de 64 CD de la Comunidad de Madrid y de 17 CSM. Todos los entrevistadores (personal del propio centro) recibieron entrenamiento en la administración de los instrumentos utilizados en el estudio. Los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid. El porcentaje de participación fue del 87.2%. Se incluyeron 837 pacientes: 208 (24.9%) procedían de CSM y 629 (75.1%) de CD.

Para el estudio piloto se elaboró un cuaderno de recogida de datos para la obtención de la información a partir de los datos de la historia clínica, fundamentalmente el juicio clínico. Para la segunda fase se reelaboró dicho cuaderno considerando las aportaciones recogidas en el estudio piloto sobre las variables más informativas y de mayor interés clínico en el momento del análisis. Para establecer la presencia de trastornos mentales (TM) se utilizó la entrevista estructurada *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)*, que permite diagnósticos según los criterios DSM-IV y CIE-10 (versión 5.0, Fernando, Bobes, Gibert, Soto y Soto, 2000). Es una entrevista que permite explorar los principales trastornos psiquiátricos del eje I, actuales y a lo largo de la vida. Para aquellos TM que dicho instrumento no valora a lo largo de la vida, éstos se exploraron por medio de la entrevista clínica.

Para establecer el diagnóstico de los trastornos de personalidad (TP) se utilizó la escala *Personality Disorder Questionnaire* (adaptación española de Calvo, Caseras, Gutiérrez y Torrubia). Este instrumento combina la rapidez y comodidad de uso de un cuestionario autoadministrado con el control del efecto de la sintomatología de estado de una entrevista. Dicho instrumento consta de una parte autoinformada y una parte heteroadministrada (la escala de significación clínica) que permite confirmar o no los resultados del autoinforme.

De los 400 pacientes incluidos en el estudio piloto, 139 procedían de CSM y 261 de los CD. Se detectó un 34% de prevalencia de patología dual (PD), mayor en la red de atención al drogadependiente (36.8%) que en la de salud mental (28.8%). Los trastornos por uso de sustancias (TUS) más frecuentes asociados con la presencia de PD fueron alcohol y cocaína. Los TM más frecuentes fueron los trastornos del estado de ánimo. La dependencia de cocaína y de alcohol se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de PD ($p < 0.001$), pero no la dependencia de opioides. Respecto de los diagnósticos de TM, la presencia de trastornos del estado de ánimo, TP y esquizofrenia se vincularon con la presencia de PD ($p < 0.001$ para los dos primeros y $p = 0.04$ para el tercero). Al analizar los subgrupos por tipo de droga principal de consumo, la dependencia de alcohol se asoció de forma significativa con el diagnóstico de trastornos del estado de ánimo, mientras que la dependencia de cocaína lo hizo con los TP ($p < 0.01$ para ambos).

Respecto de la segunda fase del estudio, del total de 837 pacientes evaluados, se consideró que 517 (61.8%) tenían PD (diagnóstico actual de un TM distinto del uso de sustancias o un TP y un diagnóstico de TUS); de éstos, 442 procedían de los CD (70.3% de prevalencia de PD en CD) y 75 procedían de CSM (36.1% de prevalencia de PD en la red de salud mental). El grupo de pacientes duales se comparó con el grupo de sujetos con diagnóstico de TUS no duales ($n = 194$, 23.2% de la muestra) y con el grupo de pacientes con diagnóstico de TM no dual ($n = 126$, 15.1% de la muestra).

Los sujetos duales presentaban menor porcentaje de varones y peor situación laboral que aquellos con TUS no

duales. Se registraron diferencias significativas en todas las variables analizadas entre el grupo de duales y aquellos con TM no duales. Los pacientes duales, respecto de los pacientes con TM, eran más jóvenes, con mayor predominio de varones, vivían con su familia de origen, tenían peor nivel educativo y peor situación laboral y mayor prevalencia de hepatitis B o C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los pacientes duales no tuvieron una mayor prevalencia de trastorno por uso de alcohol actual respecto de los adictos no duales, aunque si se considera el diagnóstico de trastorno por uso de alcohol a lo largo de la vida, la diferencia se hace estadísticamente significativa (396 de los duales, 76.6%, frente a 132 de los adictos no duales, 68.0%; $p = 0.02$). No hubo diferencias en la frecuencia de otros TUS. Los pacientes duales presentaban mayor gravedad del TUS de alcohol y de marihuana, con mayor presencia de sujetos con diagnóstico de dependencia de estas sustancias que de abuso. No hubo diferencias en la edad referida de inicio de las distintas sustancias entre ambos grupos.

Los pacientes duales tuvieron mayor número de diagnósticos en el eje I y en el eje II. Los TM más asociados con el diagnóstico dual fueron el trastorno bipolar y distintos trastornos de ansiedad. Los sujetos duales tuvieron mayor prevalencia de TP y fueron estadísticamente más frecuentes los diagnósticos de diversos TP: paranoide, esquizoide, antisocial y límite que en los pacientes con TM no duales. Además, los pacientes duales tuvieron mayor riesgo de suicidio valorado por la MINI y éste tendió a ser de mayor gravedad que los sujetos con TM no dual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siic.salud.com

*** Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado en *Actas Españolas de Psiquiatría* 41(2):122-129, Mar 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía sugerida

1. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatr* 59(Suppl 20):22-33, 1998.
2. Calvo N, Caseras X, Gutierrez F, Torrubia R. Spanish version of the personality diagnostic questionnaire-4+ (PDQ-4+). *Actas Esp Psiquiatr* 30:7-13, 2002.
3. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). *Concordance Actas Esp Psiquiatr* 41(2):122-9, 2013.
4. Abuso o dependencia al cannabis y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual Francisco Arias, et al. and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry*. 13:26-34, 1998.
5. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora LI, Sheehan K, et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 12:224-31, 1997.
6. Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 61:1026-32, 2004.
7. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatr*. 190:515-20, 2007.
8. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, et al. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis - A study in first-episode patients. *Schizophr Res*.;129:52-6, 2011.
9. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 125:45-53, 2012.
10. Van Laar M, van Dorsseleer S,

Monshouwer K, de Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 102:1251-60, 2007.

11. Zvolensky MJ, Lewinsohn P,

Bernstein A, Schmidt NB, Buckner JD, Seeley J, et al. Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res*. 42:1017-23, 2008.

12. Agrawal A, Nurnberger JI Jr, Lynskey MT; Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 185:459-61, 2011.

Lista de abreviaturas y siglas

CAID, Centros de Atención a las Drogadependencias de la Comunidad de Madrid; CAD, Centros de Atención a las Drogadependencias del Ayuntamiento de Madrid; CD, Centros de Drogadependencias; CSM, Centros de Salud Mental; TM, trastornos mentales; MINI, *Mini International Neuropsychiatric Interview*; TP, trastornos de personalidad; PD, patología dual; TUS, trastornos por uso de sustancias.

Cómo citar este artículo

Arias Horcajadas F. Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental en España. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(5):4-6, May 2015.

How to cite this article

Arias Horcajadas F. Prevalence of dual pathology in assistance networks for drug-dependent and mental health patients in Spain. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(5):4-6, May 2015.

Autoevaluación del artículo

La patología dual es muy prevalente en pacientes adictos en tratamiento, más en la red de drogas que en la de salud mental. Un alto porcentaje de éstos no está diagnosticado.

¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los pacientes adictos con patología dual es correcta?

A, Se describe alta prevalencia de trastorno bipolar; B, Se describe elevada prevalencia de trastornos de ansiedad; C, Estos pacientes se caracterizan por alta prevalencia de trastornos de la personalidad; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138226

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2015) 7-14

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Epigenética y Trastornos Depresivos: Revisión del Conocimiento Actual y las Perspectivas Futuras

Januar V, Saffery R, Ryan J

University of Melbourne, Melbourne, Australia

[*Epigenetics and Depressive Disorders: A Review of Current Progress and Future Directions*]

International Journal of Epidemiology, Feb 2015

La interacción gen-entorno se relaciona con la fisiopatología de los trastornos depresivos. Entre los mecanismos posibles involucrados en esta interacción se destacan los cambios epigenéticos que regulan la actividad del ADN sin modificar la secuencia de bases.

La depresión es una enfermedad psiquiátrica de prevalencia creciente, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que la investigación de biomarcadores objetivos y fiables hasta el momento no arrojó resultados positivos. Esto se debe, en cierta medida, a la falta de conocimiento sobre los eventos bioquímicos y moleculares asociados con la enfermedad. Es sabido que la aparición de episodios depresivos resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales, aunque no se conocen los mecanismos fisiológicos que provocan la enfermedad. En consecuencia, es importante contar con información al respecto.

Se estima que la depresión se asocia en un 40% con un factor hereditario, aunque hasta el momento no se conocen con precisión las variantes genéticas involucradas en la aparición de la enfermedad. De acuerdo con lo sugerido por algunos autores, los polimorfismos de los genes que codifican para el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF [*brain-derived neurotrophic factor*]), el receptor de serotonina (5-HT), el transportador de serotonina (SLC6A4 o 5-HTT) y la catecol-o-metiltransferasa pueden relacionarse con la aparición de la depresión, la ansiedad, el estrés y otros trastornos.

La interacción gen-entorno está involucrada en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo. Según lo informado, los polimorfismos del gen *SLC6A4* moderan el efecto del estrés sobre la susceptibilidad para padecer depresión. En este contexto de estudio, otros genes candidatos son aquellos que codifican para el receptor dopaminérgico D2, la monoaminoxidasa A y el BDNF. Entre los mecanismos posibles involucrados en la interacción gen-entorno se destacan los cambios epigenéticos que regulan la actividad del ADN sin modificar la secuencia

de bases. Mediante dichos cambios es posible que los estímulos del entorno generen modificaciones persistentes en la expresión genética y contribuyan con la aparición de enfermedades. Entre los mecanismos epigenéticos más estudiados hasta el momento se incluyen la metilación del ADN, la modificación de las histonas y los ARN no codificantes.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el papel de los cambios epigenéticos sobre la aparición de depresión.

Métodos

Los autores realizaron una selección de estudios incluidos en las bases de datos Medline, *Web of Knowledge* y PsycINFO, entre otras fuentes. Sólo se incluyeron publicaciones en inglés realizadas hasta julio de 2014.

Resultados

Los resultados de los estudios realizados en animales de experimentación indicaron que el estrés crónico se asocia con el aumento de la metilación de los genes *GDNF* y *CRF*. También se halló que el aislamiento social crónico se relaciona con el aumento de la dimetilación de la histona H3 en el residuo lisina-27 del BDNF. El tratamiento con antidepresivos se asoció con modificaciones epigenéticas variadas, como las mencionadas en caso de aislamiento social crónico. No obstante, no se cuenta con estudios de replicación suficientes que permitan corroborar los hallazgos mencionados.

En la mayoría de los estudios sobre los cambios epigenéticos vinculados con la aparición de depresión y con el uso de antidepresivos se evaluó la metilación del ADN. Los autores seleccionaron 29 estudios, en su mayoría publicados durante los últimos 2 años. Los estudios de asociación del genoma completo (EAGC) brindan ventajas en comparación con los estudios de genes candidatos, ya que permiten evaluar numerosas locaciones genómicas sin introducir sesgos. De acuerdo con lo informado en un estudio realizado en gemelos monocigotas, el nivel de metilación fue algo inferior en presencia de depresión. Otros autores hallaron perfiles diferentes de metilación entre los pacientes con antecedentes de depresión y los controles sanos. También, la depresión se asoció con

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

un patrón específico de metilación y desmetilación de genes involucrados en diferentes vías biológicas implicadas en la maduración cerebral y la síntesis de triptófano, entre otros procesos. También se halló una asociación entre el aumento del nivel de metilación y la disminución de la expresión genética.

En un EAGC *post mortem* realizado en muestras de corteza frontal de 66 pacientes se observaron diferencias del nivel de metilación de los genes *CPSF3*, *LASS2*, *RIMA1* y *ZNF263*; no obstante, los hallazgos no pudieron replicarse. En otro EAGC realizado en muestras de saliva de niños que sufrieron maltratos, los genes *ID3*, *TTPP* y *GRIN1* presentaron un nivel determinado de metilación. En animales de experimentación, la delección del gen *ZBTB20* se asoció con un trastorno de la memoria y de la neuroplasticidad. En estudios clínicos también se halló un desequilibrio del gen *ZBTB20* en presencia de trastornos del neurodesarrollo, cognitivos y psiquiátricos. Así, es posible que la depresión surja como consecuencia de un trastorno estructural neuronal vinculado con la metilación del gen mencionado, aunque hasta el momento no se cuenta con información concluyente al respecto.

Según los resultados de otro estudio, la metilación de las regiones *GRIK2* y *BEGAIN* se asoció con el suicidio en pacientes depresivos. El gen *GRIK2* se encuentra en los astrocitos y sus polimorfismos se relacionaron con la presencia de trastornos del estado de ánimo. Dicho gen está hipometilado en pacientes depresivos, lo cual parece afectar el empalme (*splicing*) alternativo. En cuanto al gen *BEGAIN*, se halló una hipermetilación que suprime su actividad en pacientes con depresión. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan replicar dichos hallazgos.

En un estudio realizado por Domschke y col. se informó que la hipometilación de la región promotora del gen *SLC6A4* predice la alteración de la respuesta antidepressiva; esto podría vincularse con la disminución de la disponibilidad de serotonina. En cambio, Kang y col. estudiaron muestras de sangre correspondientes a pacientes con trastorno depresivo mayor en las no se observó una asociación entre la metilación de la región promotora mencionada y la respuesta a los antidepressivos. Zhao y col. hallaron una asociación positiva entre la variación de la metilación del gen leucocitario *SLC6A4* y la gravedad de la depresión en gemelos monocigotas. En diferentes estudios se informó una asociación entre la metilación del ADN en la región correspondiente al gen *BDNF*, la depresión y la respuesta al tratamiento antidepressivo. Dado que el *BDNF* atraviesa la barrera hematoencefálica, su metilación a nivel periférico parece afectar al tejido neuronal y viceversa. En consecuencia, dicha metilación puede constituir un biomarcador potencialmente útil.

Existen pocos estudios sobre la relación entre la metilación y la acetilación de las histonas y la depresión o el tratamiento antidepressivo. Por ejemplo,

en un estudio *post mortem* realizado en el tejido de la corteza prefrontal se sugirió la asociación entre el tratamiento antidepressivo y la disminución de la metilación del residuo de lisina *H3K27* de la región promotora del gen *BDNF*. Dicha asociación parece causal, ya que la respuesta al tratamiento antidepressivo se asoció con la disminución de la metilación y de los niveles de *BDNF*. En consecuencia, la metilación de histonas modularía la expresión genética. La modificación de las histonas también parece estar involucrada en la regulación de los procesos neurológicos, como la memoria. Es necesario contar con más estudios al respecto.

Las variaciones epigenéticas parecen estar provocadas por diferentes factores, más allá de los vinculados con el entorno. La influencia del genoma sobre el epigenoma puede tener lugar mediante la modificación de la cantidad de sitios CpG vinculada con un polimorfismo de nucleótido único (SNP [*single nucleotide polymorphism*]). No obstante, los SNP también pueden afectar la metilación del ADN en forma indirecta. La asociación entre las variantes genéticas y la depresión podría estar mediada por la modificación de la metilación del ADN. También es probable que el nivel de metilación del ADN module la expresión de genes que influyen sobre el riesgo para padecer depresión. Por último, los investigadores señalan que existen numerosos factores que interactúan entre sí y afectan el fenotipo depresivo. Dichos factores incluyen los polimorfismos genéticos, el entorno y el epigenoma. La realización de investigaciones adicionales permitirá comprender mejor la acción conjunta de dichos factores sobre el riesgo individual de depresión.

Discusión y conclusión

A pesar de la cantidad creciente de estudios disponibles, hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre los mecanismos que vinculan los cambios epigenéticos con la aparición de enfermedades, especialmente en el campo de la psiquiatría. Entre las cuestiones que impiden la obtención de datos concluyentes se destacan la metodología aplicada en los estudios y las dificultades para replicar los resultados. Tanto los estudios clínicos como los realizados en animales de experimentación resultan importantes, ya que los primeros permiten evaluar los procesos fisiológicos específicos, en tanto que los modelos experimentales brindan la oportunidad de analizar la exposición a los factores ambientales y la asociación causal entre los factores de interés.

Según los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales sobre la importancia de los cambios epigenéticos en cuanto a la aparición de enfermedades psiquiátricas. También es importante realizar estudios genéticos, dado que en la actualidad se conoce la influencia de las variaciones genéticas sobre las variaciones epigenéticas. La identificación de biomarcadores para los trastornos depresivos

constituye un objetivo a alcanzar mediante la realización de estudios longitudinales controlados. Por último, concluyen, la utilización de métodos de investigación más completos permitirá comprender mejor tanto la etología como los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de depresión.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146001

2 - Identificación de los Factores Predictivos, Moderadores y Mediadores de la Respuesta Antidepresiva en el Trastorno Depresivo Mayor: Estudios Realizados mediante Neuroimágenes

Phillips M, Chase H, Trivedi M y colaboradores

University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, EE.UU.

[*Identifying Predictors, Moderators, and Mediators of Antidepressant Response in Major Depressive Disorder: Neuroimaging Approaches*]

American Journal of Psychiatry 172(2):124-138, Feb 2015

Las neuroimágenes pueden ser de utilidad para identificar marcadores neurobiológicos objetivos, facilitar la aplicación de tratamientos personalizados y predecir la respuesta a los antidepresivos, además de contribuir a la comprensión de la fisiopatología de la depresión.

De acuerdo con lo estimado, la prevalencia de trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida alcanza el 16.2%. Esta enfermedad tiene consecuencias negativas significativas en términos de morbilidad, pérdida de productividad y riesgo de suicidio, además de disminuir la calidad de vida. La ausencia de datos aplicables en la clínica obtenidos mediante neuroimágenes y la falta de información sobre biomarcadores limitan la creación de nuevas alternativas para el tratamiento de estos pacientes. No obstante, las neuroimágenes pueden ser de utilidad para identificar marcadores neurobiológicos objetivos, facilitar la aplicación de tratamientos personalizados y predecir la respuesta, además de contribuir con la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la utilidad de las técnicas de neuroimágenes multimodales con el fin de identificar neuromarcadores que reflejen la fisiopatología de la depresión.

Circuitos neurales involucrados en la fisiopatología de la depresión

La depresión se asocia con alteraciones de los circuitos implicados en la regulación de las emociones y el procesamiento de las recompensas. Las alteraciones funcionales observadas en dichos casos incluyen al circuito serotoninérgico de regulación emocional centrado en la amígdala y las regiones corticales prefrontales mediales y el circuito dopaminérgico de recompensa centrado en el estriado ventral y la

corteza prefrontal medial. Dichas alteraciones generan diferentes síntomas y necesidades terapéuticas; por ejemplo, la alteración de la regulación de las emociones implícitas se asocia con ansiedad y ánimo disminuido, en tanto que la alteración del circuito de recompensa puede provocar apatía y anhedonia.

Circuitos neurales involucrados en la regulación de las emociones implícitas y el procesamiento de las recompensas

La amígdala y la corteza prefrontal medial cumplen un papel destacado en la regulación de las emociones y los procesos relacionados, como el control conductual, atencional y cognitivo. La corteza cingulada anterior subgenual y la corteza prefrontal ventromedial participan en el control de la conducta automática debido a que intervienen en la codificación de la saliencia emocional. El control atencional automático parece estar mediado por la corteza cingulada anterior rostral/pregenual, en tanto que las cortezas prefrontal dorsomedial, cingulada anterior y el hipocampo participarían en el control de los procesos cognitivos automáticos. La serotonina modula a los circuitos involucrados en la regulación de las emociones implícitas. Concretamente, el aumento del nivel de serotonina se asocia con la disminución de la actividad de los circuitos y viceversa.

El estriado ventral y la corteza prefrontal medial, incluida la región cortical ventromedial y cingulada anterior, están involucrados en el procesamiento de la recompensa, que se encuentra modulado por la dopamina. Asimismo, en diferentes estudios se halló que los genes relacionados con la neurotransmisión dopaminérgica modulan el circuito de recompensa. Más allá de la dopamina, existen otros neurotransmisores y sistemas hormonales que pueden regular la actividad de dicho circuito, como los glucocorticoides, el GABA y el glutamato.

Alteraciones funcionales y estructurales de la sustancia gris involucradas en la regulación de las emociones implícitas y del circuito de recompensa

El aumento de la actividad de la amígdala y de la corteza cingulada anterior es un hallazgo relativamente sistemático en presencia de alteraciones de la regulación de las emociones en pacientes con depresión. En estos casos también se observa la disminución de la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal medial en respuesta a estímulos emocionales negativos y, en menor medida, la reducción de la actividad en respuesta a los estímulos emocionales positivos. El tratamiento antidepresivo parece asociarse con la normalización de la hiperactividad.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Diversos autores informaron la presencia de alteraciones funcionales en los circuitos de recompensa en adultos con depresión; por ejemplo, se halló aumento de la actividad de la corteza cingulada anterior rostral. Asimismo, el incremento de la actividad de la corteza cingulada anterior pregenual/ventral y la disminución de la capacidad para mantener la actividad estriatal ventral ante la recompensa se asociaron con el aumento del nivel de anhedonia en pacientes adultos con depresión. Finalmente, los pacientes con depresión presentarían una disminución del volumen de la sustancia gris en regiones relacionadas con la regulación de las emociones implícitas y los circuitos de recompensa, especialmente en la corteza cingulada anterior y prefrontal ventromedial y en regiones subcorticales.

Hallazgos obtenidos mediante la evaluación de la conectividad funcional en reposo, la marcación de *spin* arterial y los estudios de imágenes por difusión

Los hallazgos obtenidos ante la evaluación de la conectividad en reposo en pacientes con depresión indicaron el aumento o la disminución anormales de la conectividad entre las regiones cingulada anterior y prefrontal. También se informó la reducción de la conectividad entre regiones subcorticales, como la amígdala y el estriado. La marcación de *spin* arterial permite evaluar el flujo circulatorio cerebral regional en el circuito involucrado en la regulación de las emociones implícitas en pacientes con depresión. Los resultados de un estudio indicaron que el flujo circulatorio amigdalino es mayor en individuos que responden a la privación parcial de sueño en comparación con lo hallado en ausencia de respuesta a dicho tratamiento. Otros autores informaron que la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina se asocia con la disminución del flujo circulatorio cerebral en regiones relacionadas con la regulación de las emociones implícitas, como la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial. Finalmente, la evaluación mediante diagnóstico por imágenes con difusión resultó en la disminución significativa de la anisotropía fraccional en los lóbulos temporal y frontal y en los tractos de sustancia blanca que conectan regiones corticales y subcorticales en pacientes con trastornos del estado de ánimo.

Predictores de respuesta antidepressiva

La realización de estudios mediante neuroimágenes funcionales permitió apreciar una asociación entre el hipermetabolismo o la hiperactividad de la corteza cingulada anterior pregenual y la respuesta más adecuada al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. También puede sugerirse que el metabolismo o la actividad de la corteza cingulada anterior y prefrontal medial, y en menor medida de la amígdala, difieren entre los pacientes que responden a la psicoterapia o al tratamiento con

antidepressivos dopaminérgicos o serotoninérgicos. En consecuencia, la evaluación de dichos parámetros sería de utilidad para decidir el tratamiento a administrar. Es necesario contar con estudios adicionales para identificar los parámetros vinculados con la función del circuito de recompensa que pueden predecir la respuesta al tratamiento con agentes dopaminérgicos.

Hasta el momento se desconoce el papel de las alteraciones de la sustancia gris en términos de predicción o moderación de los resultados del tratamiento en pacientes con depresión. Se sugiere que la evaluación de la conectividad y el flujo circulatorio en reposo, el espesor cortical y la conectividad de la sustancia blanca puede ser de utilidad para identificar los predictores de respuesta al tratamiento. En este sentido, los autores de un estudio realizado en pacientes con edad avanzada y depresión informaron que la respuesta al tratamiento con sertralina se asocia con valores bajos de anisotropía fraccional frontal. Además, en un estudio realizado mediante marcación de *spin* arterial se halló aumento de la perfusión en la corteza cingulada anterior derecha y en las regiones estriatal e hipocampal de los pacientes con depresión que responden al tratamiento con al menos dos antidepressivos en comparación con lo observado en ausencia de respuesta. Estos resultados coinciden con lo hallado en estudios realizados mediante tomografía computarizada por emisión de positrones.

Limitaciones y perspectiva futura

Los estudios disponibles se realizaron en pocos pacientes e incluyeron una sola modalidad de diagnóstico por imágenes. Además, en general se evaluaron los predictores de respuesta al tratamiento, en tanto que el análisis de los moderadores y mediadores fue menos frecuente. Es importante contar con los beneficios del diagnóstico por imágenes multimodal con el fin de superar dichas limitaciones. De este modo, será posible conocer los factores que intervienen en la moderación o la mediación de la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión con el fin de facilitar la mejoría clínica y funcional tanto a corto como a largo plazo.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resicic.php/146085

3 - Consecuencias del Trauma Infantil y el Temperamento Afectivo sobre la Resiliencia en Pacientes con Trastorno Bipolar

Kesebir S, Ünübol B, Ünübol H y colaboradores

Üsküdar University, Estambul, Turquía

[Impact of Childhood Trauma and Affective Temperament on Resilience in Bipolar Disorder]

International Journal of Bipolar Disorders, Feb 2015

La resiliencia es la capacidad de adaptación a las circunstancias adversas. En pacientes bipolares, se observó una asociación entre el antecedente de trauma infantil, el temperamento afectivo y el nivel de resiliencia.

La resiliencia es la capacidad de adaptación a circunstancias adversas y está determinada por las características del individuo y el apoyo proveniente de su entorno social. Según los resultados de un estudio, el antecedente de trauma infantil es el determinante principal de la resiliencia psicológica. De hecho, se halló una asociación inversa entre ambas variables.

El temperamento afectivo determina el riesgo de depresión y manía. A propósito, se propuso la existencia de una continuidad entre el temperamento afectivo y los trastornos del estado de ánimo. Asimismo, en diferentes estudios se demostró que existe una relación entre el temperamento afectivo y el curso clínico de los pacientes con trastornos del estado de ánimo. La etiología de dichos trastornos también se vincula con factores ambientales, entre los cuales se incluye el trauma infantil. Los resultados de un estudio realizado por los autores indicaron que la resiliencia se relaciona con el temperamento afectivo en pacientes con trastorno depresivo mayor, relación que difirió según la presencia o la ausencia de trauma infantil.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de investigar si el trauma infantil y el temperamento afectivo afectan la resiliencia de los pacientes con trastorno bipolar (TBP).

Pacientes y métodos

Se incluyeron 100 pacientes ambulatorios de 17 a 77 años que fueron evaluados en forma periódica durante al menos un año. Todos reunían los criterios para el diagnóstico de TBP tipo I incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y se encontraban en un período de remisión en el momento del estudio. El diagnóstico se llevó a cabo mediante la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I). No se incluyeron pacientes con comorbilidades psiquiátricas.

La remisión clínica se definió ante la obtención de un puntaje menor de 8 en la *Hamilton Depression Rating Scale*. Una vez finalizada la evaluación inicial, se aplicaron el *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire* (TEMPS-A) y la *Resilience Scale for Adults*. El antecedente de trauma infantil se definió mediante la aplicación del *Childhood Trauma Questionnaire*.

Resultados

El 35% de los pacientes bipolares presentó el antecedente de trauma infantil. Dicho antecedente se asoció con puntajes superiores ante la valoración de los temperamentos depresivo, ciclotímico y ansioso en comparación con lo observado en pacientes sin antecedente de trauma infantil. En cambio, el puntaje correspondiente a la resiliencia fue superior en este último grupo. En la cohorte de pacientes bipolares con antecedente de trauma infantil, los puntajes correspondientes a la resiliencia se relacionaron en forma inversa con los puntajes correspondientes al temperamento ansioso.

El antecedente de abuso emocional, abuso sexual y abandono emocional en pacientes que tuvieron trauma infantil se correlacionó en forma inversa y moderada con la resiliencia. También se observó una correlación leve entre el abandono físico y emocional y el temperamento ansioso en pacientes con antecedente de abuso infantil. Asimismo, el abuso y el rechazo emocional se correlacionaron en forma inversa con el temperamento hipertímico.

Por último, la realización de un análisis de regresión permitió apreciar una relación negativa entre el abuso sexual y emocional, el rechazo emocional y el temperamento ansioso y el puntaje obtenido ante la evaluación de la resiliencia.

Discusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que los pacientes con antecedente de trauma infantil tienen un nivel menor de resiliencia en comparación con aquellos sin dicho antecedente. La relación entre el nivel de resiliencia y el puntaje correspondiente al trauma infantil fue inversa y significativa ante la evaluación del abuso y la negligencia emocional y el abuso sexual. Dicha asociación fue más acentuada al considerar el abuso, ya sea emocional o sexual. La realización de un análisis de regresión permitió corroborar los resultados mencionados.

Es sabido que el abuso físico durante la infancia puede tener consecuencias físicas y psicológicas negativas durante la vida adulta. No obstante, algunos adultos pueden superar dichos efectos. Según lo informado por otros autores, los recursos psicosociales influyen sobre la posibilidad de recuperación. En este contexto, el control personal sería un factor determinante para la salud y el bienestar del adulto con antecedente de abuso infantil; es decir, el control personal parece influir sobre el nivel de resiliencia.

El temperamento afectivo difiere según el antecedente de trauma infantil. Concretamente, los resultados obtenidos permiten indicar que los temperamentos depresivo, ciclotímico y ansioso son más frecuentes en pacientes que presentan dicho antecedente. De todos modos, el temperamento ansioso fue el único que se relacionó con la resiliencia. Más aún, se halló una asociación lineal entre el antecedente de trauma infantil y el temperamento

afectivo y ansioso y el rechazo físico y emocional. Puede indicarse que la emocionalidad negativa es más prominente ante el antecedente de trauma infantil.

Los autores señalan que los factores protectores pueden desempeñar un papel más importante que los factores de riesgo sobre el nivel de resiliencia. Por último, la asociación inversa entre el temperamento hipertímico y el abuso y el rechazo emocional coincide con la dependencia de la recompensa, una variable relacionada con la resiliencia psicológica emocional.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la ausencia de un grupo control. Además, la evaluación del temperamento y la resiliencia tuvo lugar según lo informado por los pacientes. En tercer lugar, no fue posible diferenciar a los pacientes en remisión relativa del resto en remisión. Es necesario contar con más estudios al respecto.

Conclusión

Las características personales pueden aumentar o disminuir el riesgo para presentar determinadas enfermedades. El efecto preventivo se relaciona con el aumento de la resiliencia y está determinado por diferentes variables. Tanto el antecedente de trauma infantil como el temperamento afectivo influyen sobre la resiliencia de los pacientes con TBP. Lo antedicho permite indicar que el aumento de la resiliencia puede constituir un objetivo terapéutico en caso de individuos con riesgo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/146136

4 - Influencia de los Eventos Vitales sobre las Internaciones Provocadas por el Primer Episodio y las Recurrencias del Trastorno Bipolar

Kemner S, Van Haren N, Hillegers M y colaboradores

University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[*The Influence of Life Events on First and Recurrent Admissions in Bipolar Disorder*]

International Journal of Bipolar Disorders, Feb 2015

Los eventos vitales, su cantidad y gravedad, tendrían un efecto notorio sobre el riesgo de internación en pacientes bipolares. Dicho efecto se observó tanto al considerar la primera internación como las admisiones posteriores.

El modelo de interacción diátesis-estrés se emplea para explicar la presencia de psicopatologías; sirve para evaluar la interacción entre rasgos no biológicos o genéticos y factores ambientales y su influencia

sobre la aparición de los trastornos psiquiátricos. El estrés es el factor ambiental estudiado con mayor frecuencia en este contexto, ya que los eventos vitales influyen sobre el inicio y el curso de la depresión unipolar y bipolar. Lamentablemente, los resultados de los estudios disponibles al respecto son difíciles de interpretar y comparar debido a cuestiones metodológicas.

De acuerdo con los resultados de un trabajo, el parámetro de referencia para evaluar el estrés es la *Life Events and Difficulties Schedule* (LEDS). Esta herramienta permite clasificar los eventos vitales positivos y negativos y evaluar la presencia de diferentes niveles de estrés. Los resultados obtenidos resultan útiles para analizar la influencia del estrés sobre la aparición del primer episodio y de los episodios posteriores de un trastorno psiquiátrico.

En un estudio naturalista sobre el trastorno bipolar (TBP) realizado en gemelos se obtuvo información detallada sobre los eventos vitales mediante la LEDS. Esto permitió evaluar asociaciones posibles entre dichos eventos y las admisiones vinculadas con un primer episodio y con la aparición de recurrencias.

Los autores del presente estudio evaluaron la influencia de los eventos vitales sobre dichas admisiones, la influencia de las admisiones anteriores sobre el riesgo de nuevas internaciones y la interacción entre la cantidad de eventos vitales y la cantidad de admisiones en pacientes con TBP.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un análisis secundario de los datos obtenidos en un estudio realizado en 51 gemelos con TBP y 35 gemelos sanos. Entre los primeros, 37 presentaban TBP tipo I y 14 tenían TBP tipo II. Todos los diagnósticos fueron confirmados mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV* y la *Structured Interview for DSM-IV Personality*.

Las internaciones se evaluaron de acuerdo con la información incluida en las historias clínicas. Para evaluar el estado de ánimo se emplearon la *Young Mania Rating Scale* y el *Inventory for Depressive Symptomatology*.

La evaluación de los eventos vitales tuvo lugar mediante la *Bedford College LEDS*, una entrevista semiestructurada que permite recabar información sobre los eventos, el momento y el contexto de su aparición. Cada evento se clasificó en uno de 10 dominios, según sus características. Además, se analizó la gravedad de cada evento. Los eventos graves se definieron según su relación con el TBP y su dependencia de la conducta del participante.

Resultados

Al menos 35 de los 51 pacientes con TBP requirieron una internación. El máximo de internaciones fue de 11 en 2 pacientes. La carga de eventos vitales se asoció en forma significativa y positiva con el aumento del riesgo de internación. Esta asociación no se modificó al considerar la edad

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

y el sexo de los pacientes y tuvo lugar en presencia de diferentes tipos de eventos. Puede indicarse que el riesgo de internación aumenta a medida que lo hace la carga de eventos vitales, sin importar las características de estos últimos.

El riesgo de internación aumentó a medida que se incrementó la cantidad de internaciones. No obstante, el efecto de la carga de eventos vitales sobre el riesgo de internación no se modificó a medida que aumentó la cantidad de admisiones. Este efecto fue más acentuado al considerar la primera internación en comparación con las admisiones subsiguientes. Es decir, el efecto de los eventos vitales se modificó entre la primera y las demás internaciones. Los hallazgos mencionados tuvieron lugar sin importar la edad, la edad de inicio del primer episodio bipolar, la edad en el momento de la primera internación y el sexo.

Discusión

En coincidencia con lo informado en estudios anteriores, los resultados obtenidos permitieron indicar que el aumento de la carga de los eventos vitales, en términos de cantidad y gravedad, influye sobre el riesgo de internaciones en pacientes bipolares. A diferencia de lo hallado por otros autores, el efecto de los eventos vitales sobre el riesgo de internación no se modificó al excluir aquellos relacionados con la enfermedad. La comprensión del efecto de los eventos vitales sobre el riesgo de admisión puede resultar útil para crear estrategias terapéuticas específicas.

La cantidad de internaciones previas tuvo un efecto positivo y significativo sobre el riesgo de internación. Dicho riesgo aumentó a medida que lo hizo la cantidad de internaciones. La información obtenida en otros estudios coincide con los hallazgos mencionados. Puede afirmarse, entonces, señalan los investigadores, que el riesgo de readmisión aumenta en función de la cantidad de internaciones previas. Además, el aumento del riesgo de internación puede interpretarse como un indicador de gravedad de la enfermedad. Es posible que exista un efecto de facilitación o *kindling*, según el cual las internaciones previas pueden desencadenar nuevas admisiones.

No se halló una interacción significativa entre la carga de eventos vitales y la cantidad de internaciones previas al evaluar el riesgo de readmisión. Este hallazgo permite sugerir que el efecto de la carga de eventos vitales no disminuye en función de las admisiones subsiguientes. De todos modos, el efecto de los eventos vitales fue más acentuado sobre el riesgo de la primera internación en comparación con aquel de las internaciones adicionales. Este resultado coincide con el efecto de facilitación o *kindling*.

A la hora de interpretar los resultados es importante tener en cuenta algunas limitaciones, aclaran los autores. En primer lugar, mencionan las limitaciones metodológicas, como la obtención de información

retrospectiva mediante entrevistas estructuradas o semiestructuradas; esto implica la posibilidad de un sesgo de recuerdo. Además, no fue posible distinguir entre las admisiones vinculadas con la manía, la depresión o la psicosis, ni diferenciar los resultados según el tipo de TBP.

Conclusión

Los eventos vitales, su cantidad y gravedad, parecen tener un efecto notorio sobre el riesgo de internación en pacientes bipolares. Dicho efecto se observó tanto al considerar la primera internación como las admisiones posteriores y no dependió de la relación entre los eventos y la enfermedad.

La cantidad de internaciones previas se asoció en forma positiva con el riesgo de readmisión. Por último, el efecto de los eventos vitales fue más acentuado al considerar la primera internación en comparación con las admisiones posteriores, lo cual indicó la posibilidad de un efecto de facilitación o *kindling*.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146134

5 - Ideación e Intentos de Suicidio en Adultos con Experiencias Psicóticas: Información de los Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys

DeVylder J, Lukens E, Link B, Lieberman J

University of Maryland, Baltimore, EE.UU.; Columbia University Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[Suicidal Ideation and Suicide Attempts among Adults with Psychotic Experiences: Data from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys]

JAMA Psychiatry, 72(3):219-225, Mar 2015

La evaluación de las experiencias psicóticas en pacientes con ideación suicida es importante, ya que puede disminuir la prevalencia de intentos de suicidio, especialmente de aquellos graves.

Se estima que aproximadamente el 5% de los pacientes esquizofrénicos se suicida. No obstante, la vulnerabilidad ante el suicidio no se limita a un diagnóstico categórico sino que se asocia con diferentes fenotipos. Según los resultados de un estudio poblacional realizado en adolescentes, las experiencias psicóticas aumentan el riesgo de suicidio unas 10 veces. Estos hallazgos coinciden con lo informado en otros estudios.

En el presente estudio se evaluó la asociación entre las experiencias psicóticas y la ideación y los intentos de suicidio en una población de adultos residentes en los EE.UU. incluidos en los Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys (CPES). Los autores compararon la prevalencia de ideación y los intentos de suicidio entre los individuos que presentaban experiencias psicóticas y aquellos que no las tenían. En segundo lugar, los investigadores evaluaron la asociación

entre las experiencias psicóticas y la gravedad de la tendencia suicida.

Pacientes y métodos

Los CPES se realizaron en 11 716 adultos que completaron una evaluación sistemática para la detección de psicosis no afectiva. La información demográfica se recabó mediante cuestionarios autoaplicados.

Para valorar las experiencias psicóticas se aplicó la *World Health Organisation Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*. La tendencia suicida se evaluó en forma escrita u oral. Ante la obtención de una respuesta positiva, los pacientes fueron reevaluados con el fin de conocer las características de los intentos de suicidio o la intencionalidad de la tendencia suicida.

Resultados

La prevalencia media de experiencias psicóticas durante 12 meses fue del 2.6%. El 65.2% de los pacientes que refirió experiencias psicóticas reunió los criterios para el diagnóstico de algún trastorno incluido en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). La presencia de experiencias psicóticas se asoció con una probabilidad 5 y 10 veces mayor de ideación e intento de suicidio en comparación con la ausencia de estas experiencias, respectivamente. Dichas asociaciones fueron significativas aun al considerar los factores demográficos y las comorbilidades clínicas.

La evaluación de los pacientes que refirieron ideación suicida permitió apreciar una asociación entre las experiencias psicóticas y el aumento mayor de 3 veces del riesgo de cometer un intento de suicidio. En cambio, los trastornos depresivos y de ansiedad y los trastornos vinculados con el consumo de alcohol y drogas no predijeron los intentos de suicidio en individuos con ideación suicida.

Luego, los autores evaluaron sólo a los pacientes que habían cometido un intento de suicidio. La mayoría de los pacientes que refirió experiencias psicóticas y cometió dichos intentos tuvo la intención de morir. Por último, el 17.53% de todos los intentos de suicidio y el 29.01% de los intentos de suicidio graves fueron atribuidos de manera causal a las experiencias psicóticas.

Discusión

En coincidencia con lo esperado y lo hallado en estudios anteriores, las experiencias psicóticas se asociaron con el aumento de la probabilidad de intentos de suicidio e ideación suicida. Los autores destacan que la asociación entre las experiencias psicóticas y la ideación suicida no fue significativa al

excluir a los pacientes que habían cometido intentos de suicidio. En consecuencia, la psicosis parece relacionarse con la conducta suicida, pero no con la ideación. Este hallazgo también se observó en pacientes adolescentes.

Las experiencias psicóticas se asociaron con una conducta suicida más grave, en tanto que los demás diagnósticos psiquiátricos evaluados no tuvieron dicho efecto.

Las experiencias psicóticas parecen indicadores de riesgo de intento de suicidio en pacientes con ideación suicida, especialmente en presencia de otros trastornos psiquiátricos. Además, la presencia de experiencias psicóticas se asoció con un riesgo 5 veces mayor de intentos de suicidio graves con intención de muerte en comparación con la ausencia de experiencias psicóticas.

Es posible que exista una asociación causal entre las experiencias psicóticas y la tendencia suicida. Ambos síntomas serían indicadores de psicopatología grave y compartirían factores genéticos y socioambientales de riesgo, como el antecedente de trauma o victimización durante la infancia. La asociación causal entre las experiencias psicóticas y la conducta suicida puede vincularse con el malestar psicológico generado por los síntomas o con mecanismos más complejos, cuya identificación requiere la realización de estudios adicionales.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que no se evaluaron pacientes internados en instituciones u hospitalizados. Además, no se realizaron entrevistas con familiares o informantes y la evaluación de las experiencias psicóticas tuvo lugar mediante una herramienta estructurada y no involucró la participación de profesionales experimentados. Finalmente, no se evaluaron los aspectos cualitativos de las experiencias psicóticas ni la conducta violenta hacia terceros. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

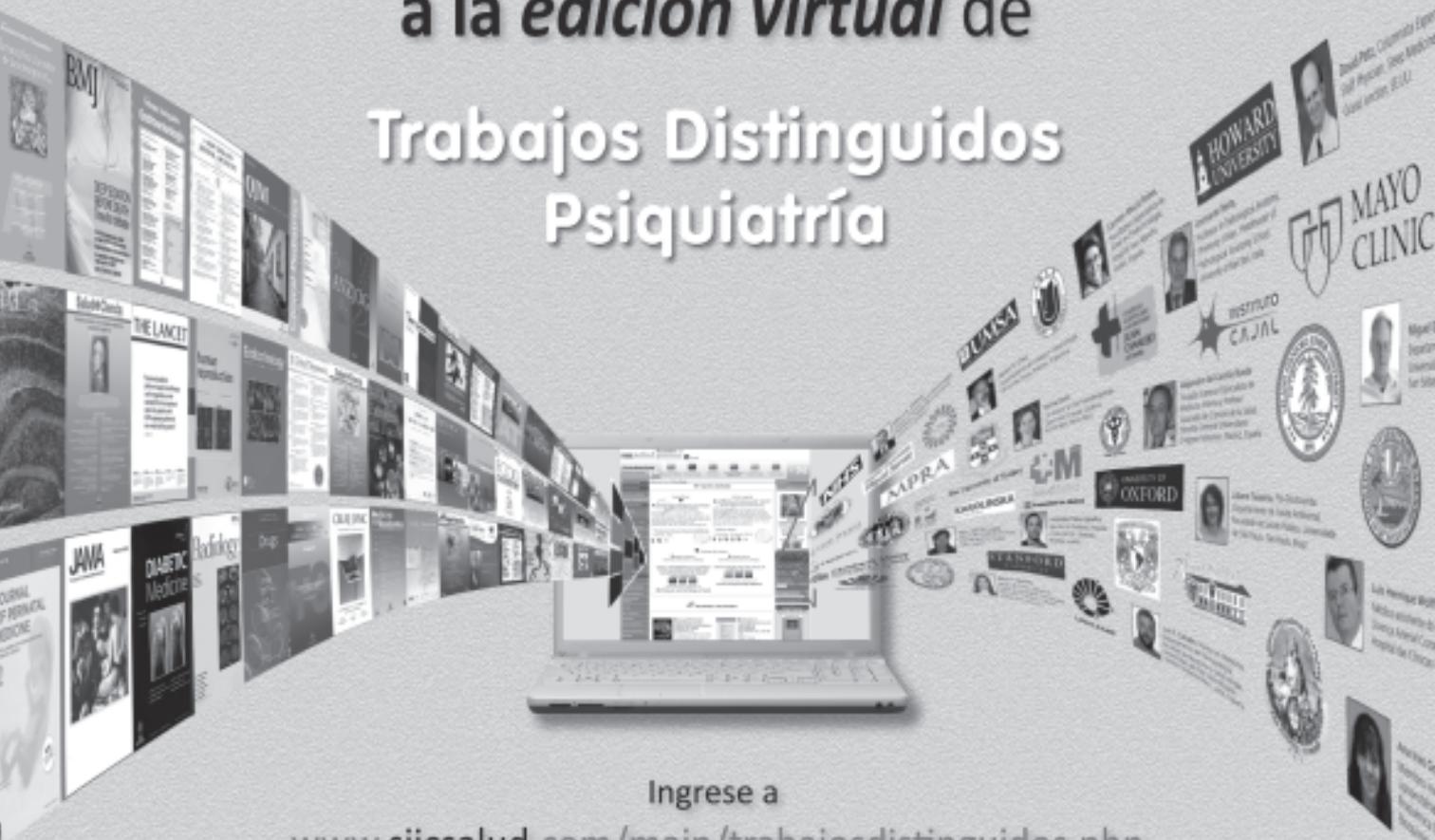
Conclusión

La evaluación de las experiencias psicóticas en pacientes con ideación suicida es importante, ya que puede disminuir la prevalencia de intentos de suicidio, especialmente de aquellos graves.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146002

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
Psiquiatría



Ingresa a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

6 - Relación entre los Genes Reloj y la Conducta Suicida

Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J y colaboradores

Psychiatry Research 226(2-3):517-520, Abr 2015

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan riesgo elevado de conducta suicida; asimismo, la enfermedad se asocia con la alteración de los ritmos biológicos, especialmente de aquellos vinculados con la actividad y el sueño.

En caso de depresión melancólica, el estado de ánimo empeora por la mañana, para luego mejorar hacia la noche; este cuadro se asocia con la alteración del funcionamiento cognitivo, la memoria y la atención. Además, la depresión puede asociarse con la afección de las funciones metabólicas y hormonales, la temperatura corporal y el ritmo de secreción del cortisol.

La expresión de los genes reloj afecta la función celular a nivel molecular y, en consecuencia, influye sobre la conducta. La proteína codificada por dicho gen es la histona acetiltransferasa y su acción involucra el control de la reorganización de la cromatina. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios, la conducta suicida tiene un ritmo circadiano y estacional. Los autores del presente estudio propusieron que la conducta suicida es un fenómeno rítmico que resulta de la alteración de un ritmo biológico y se asocia con polimorfismos de los genes reloj.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la asociación entre los genes reloj candidatos, la conducta suicida y el tipo de intentos de suicidio en enfermos con TBP. En segundo lugar, se evaluó la asociación entre las características clínicas relacionadas con el suicidio y el perfil genético de los pacientes. Dicha evaluación incluyó el análisis de la interacción con los genes reloj.

Participaron 441 personas con trastorno bipolar y 422 individuos sanos. La información vinculada con los intentos de suicidio fue recabada mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I), además de la realización de una entrevista adicional. Los pacientes con antecedente de intento de suicidio fueron divididos en dos grupos de 61 y 111 integrantes, según la utilización de métodos violentos o con compromiso vital, y no violentos, respectivamente. El grupo control estuvo conformado por voluntarios sin antecedentes psiquiátricos.

El polimorfismo candidato fue seleccionado a partir de la información incluida en estudios previos.

Concretamente, se evaluó el polimorfismo de nucleótido único TaqMan y se llevó a cabo un análisis computarizado de discriminación alélica y de variantes de haplotipo.

No se observó una asociación alélica o genotípica entre los polimorfismos de los genes reloj y el intento de suicidio. Tampoco se hallaron variantes haplotípicas significativas asociadas en forma significativa con el suicidio. No obstante, las variantes genéticas rs3805148, rs534654, rs11171856 y rs2291739 se asociaron con el tipo de intento de suicidio. Además, se halló una relación entre la variante rs2291739 y la cantidad de intentos de suicidio.

El antecedente familiar de intentos de suicidio se asoció con las variantes rs11171856 y rs2291739. También se observó una relación entre las variantes rs7396943 y rs11022778 y la edad de los individuos en el momento del intento de suicidio.

Las variantes genéticas rs6850524 y rs3805148 se asociaron en forma significativa con los intentos de suicidio, únicos o múltiples y violentos o no violentos. El análisis del tipo de intento de suicidio reflejó una interacción entre las variantes rs11022778 y rs6849474. La variante rs3805148 se asoció con las características del intento de suicidio, en tanto que las variantes rs10462021 y rs3789327 se relacionaron en forma significativa con el antecedente familiar de intentos de suicidio. Finalmente, la cantidad de intentos de suicidio se vinculó con las variantes rs1982350 y rs12648271.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten sugerir que los genes reloj se relacionan con la conducta suicida. Estos hallazgos no coinciden con lo informado en otras investigaciones. No obstante, en estudios epidemiológicos se halló que la conducta suicida tiene una ritmicidad diurna. Además, la cantidad de suicidios parece menor en época invernal, especialmente si se toman en cuenta las conductas suicidas violentas.

Los autores consideran que es posible que exista una conexión entre la conducta suicida violenta y la ritmicidad biológica.

De acuerdo con lo informado por otros autores, los individuos que cometen un único intento de suicidio presentan más probabilidades de morir en comparación con aquellos que cometen múltiples intentos de suicidio. Es decir, los individuos que cometen un solo intento de suicidio se asemejan a las personas que concretan el suicidio.

Debido a la información registrada por otros autores, en el presente estudio se tuvieron en cuenta la cantidad de intentos de suicidio cometidos por los pacientes. Los resultados obtenidos indicaron una asociación entre el polimorfismo rs2291739 y los intentos de suicidio múltiples y violentos en individuos con TBP.



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que no se llevó un análisis minucioso de los factores de riesgo que pueden influir sobre la conducta suicida. Finalmente, se destaca la cantidad limitada de participantes que cometió un intento de suicidio y de polimorfismos de nucleótido único evaluados en el presente estudio.

La conducta suicida observada en pacientes con trastorno bipolar parece relacionarse con la función de los genes reloj.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145998

7 - Biomarcadores Cognitivos y Emocionales de Depresión Melancólica: Informe iSPOT-D

Day C, Gatt J, Williams L y colaboradores

Journal of Affective Disorders 176:141-150, Feb 2015

Hasta el momento se desconocen los mecanismos involucrados en la distinción entre la depresión con características melancólicas y aquella sin éstas. Esto disminuye la posibilidad de identificar biomarcadores objetivos y aplicar estrategias terapéuticas eficientes. Entre las características de la depresión melancólica se incluyen los trastornos psicomotores y cognitivos, aunque no se cuenta con información concluyente sobre el perfil cognitivo específico de estos pacientes. Las investigaciones existentes sobre los biomarcadores de depresión melancólica se vinculan con los dominios de coordinación motora, impulsividad, atención y concentración, procesamiento de la información, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva y emocional e interferencia verbal.

La anhedonia se define en presencia de afectividad negativa y falta de motivación y puede orientar la interpretación de los hallazgos obtenidos en los estudios disponibles, ya que es el síntoma cardinal de la depresión melancólica. La realización de estudios mediante diagnóstico por imágenes funcional y estructural permite indicar la existencia de cambios cerebrales específicos relacionados con la depresión melancólica a nivel de los circuitos de recompensa, entre otras estructuras. Asimismo, la melancolía se asocia con trastornos cognitivos que reflejan la pérdida de motivación y la disminución de la capacidad de respuesta ante las demandas cognitivas. Se sugiere que la depresión melancólica se asocia con un perfil de disfunción cognitiva diferente frente a la depresión no melancólica. Dicha diferencia se vincula con dificultades para realizar tareas que implican el cambio atencional y la flexibilidad o la interferencia cognitiva en un lapso determinado, entre otras. Los trastornos psicomotores asociados con el enlentecimiento o la alteración funcional se describen como característica central de la depresión melancólica. El patrón conductual central de la melancolía es el enlentecimiento psicomotor.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de investigar diferentes dominios cognitivos emocionales y generales de funcionamiento en pacientes depresivos melancólicos y no melancólicos y en individuos sanos incluidos en el *International Study to Predict Optimized Treatment-in Depression* (iSPOT-D). Los autores propusieron que la depresión melancólica se distingue por un déficit de la toma de decisiones bajo presión cognitiva o en condiciones de tiempo limitado. También se propuso la alteración del procesamiento de las emociones vinculado con la disminución de la sensibilidad ante las recompensas y con hipersensibilidad ante las amenazas y las pérdidas.

Participaron pacientes que presentaban trastorno depresivo mayor (TDM) no psicótico de acuerdo con el resultado de la *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus) y la *Hamilton Rating Scale for Depression* de 17 ítems (HRSD₁₇). La información demográfica, clínica y social fue recabada mediante cuestionarios autoaplicados, en tanto que la gravedad sintomática se valoró mediante el *16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated* (QIDS-SR₁₆) y la *Depression Anxiety Stress Scale*.

La depresión melancólica se definió ante el cumplimiento de los criterios diagnósticos incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) en combinación con la obtención de un resultado compatible con el cuadro clínico ante la aplicación de otras escalas de evaluación.

Una vez finalizada la evaluación clínica, los pacientes completaron una batería de evaluación cognitiva computarizada. Los dominios de cognición general evaluados incluyeron la coordinación motora, la inhibición de la respuesta, la atención sostenida, el procesamiento de la información, la memoria verbal, la memoria de trabajo, el funcionamiento ejecutivo y la interferencia verbal. En el área de la cognición emocional se evaluó la identificación explícita de las emociones y el reconocimiento facial implícito.

Se incluyeron 1 006 pacientes con TDM, de los cuales 339 tuvieron depresión melancólica, y 336 controles sanos. Los grupos no difirieron significativamente al evaluar los años de educación, el sexo, la duración de la depresión, la ansiedad y la edad. No obstante, los pacientes melancólicos presentaron depresión de gravedad significativamente superior en comparación con aquellos no melancólicos.

Los pacientes melancólicos se desempeñaron de manera desfavorable al evaluar todos los dominios cognitivos en comparación con el grupo control.

En comparación con los pacientes con depresión no melancólica, los sujetos con depresión melancólica presentaron un desempeño desfavorable relacionado con la velocidad de procesamiento de la información y de toma de decisiones y la flexibilidad cognitiva. Dichas diferencias fueron aun mayores al comparar a los pacientes melancólicos frente al grupo control.

Los autores sugieren que los pacientes con depresión melancólica difieren de los sujetos con depresión no melancólica y de los individuos sanos en términos de la velocidad de respuesta al realizar una tarea en un lapso determinado.

Las diferencias entre la depresión melancólica y la ausencia de depresión fueron especialmente acentuadas al evaluar la velocidad para realizar tareas de inhibición de la respuesta, atención sostenida y funcionamiento ejecutivo. Dicha diferencia también tuvo lugar entre los pacientes con depresión no melancólica y el grupo control, aunque fue menos acentuada.

Los pacientes con depresión melancólica difirieron frente a los participantes con depresión no melancólica al considerar la respuesta a las emociones de alegría. En este caso, la melancolía se asoció con una identificación de la emoción significativamente más lenta. Asimismo, el reconocimiento de rostros con expresiones de alegría fue más lento entre los pacientes melancólicos. En consecuencia, puede indicarse que la depresión melancólica se asocia con un reconocimiento lento de los rostros con expresión de alegría. Además, los pacientes melancólicos presentaron un nivel bajo de precisión para reconocer todo tipo de emociones con excepción de la tristeza.

Las dificultades observadas en pacientes depresivos no melancólicos sólo tuvieron lugar ante el reconocimiento de rostros con expresiones de disgusto y temor.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con depresión melancólica presentan un perfil neurocognitivo diferente frente al observado en sujetos con depresión no melancólica y en individuos sanos. Dicho perfil coincide con la pérdida de sensibilidad a la recompensa y la disminución de la capacidad para tomar decisiones en un lapso limitado.

En coincidencia con lo esperado, los pacientes melancólicos presentaron un déficit específico para realizar tareas que involucran la toma de decisiones con esfuerzo en comparación con los sujetos con depresión no melancólica. Asimismo, se observó un desempeño general desfavorable en comparación con el grupo control. Los hallazgos tuvieron lugar sin importar la gravedad de la depresión.

No se observó una asociación entre la depresión melancólica y los trastornos relacionados con la coordinación motora, si bien la melancolía se caracteriza por trastornos psic motores. Es posible que las alteraciones psic motoras sean secundarias al déficit de atención y motivación que presentan los pacientes melancólicos.

La ausencia de sensibilidad a la recompensa observada en pacientes melancólicos podría reflejar la anhedonia. A diferencia de lo esperado, la melancolía no se asoció con un déficit específico vinculado con las amenazas o las pérdidas. Los autores sugieren que la depresión melancólica se caracteriza por un

perfil específico de enlentecimiento a la hora de tomar decisiones y por la disminución de la sensibilidad a la recompensa más allá de la gravedad de los síntomas. Es decir, el déficit mencionado no puede atribuirse a la gravedad de la depresión melancólica. En cambio, el subtipo melancólico puede distinguirse mediante la evaluación del perfil neurocognitivo y emocional.

En consecuencia, la utilización de biomarcadores objetivos diferentes del retraso psicomotor puede ser de utilidad para la detección sistemática de los pacientes con depresión melancólica.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que la evaluación cognitiva sólo tuvo lugar en pacientes sintomáticos que no recibían medicación. En segundo lugar, más allá del reconocimiento de rostros, no se aplicaron pruebas específicas para valorar el procesamiento de la recompensa. Por último, los criterios para el diagnóstico de melancolía empleados en el presente estudio impidieron la generalización de los resultados a toda la población de pacientes melancólicos.

Los pacientes con depresión melancólica presentan características neurocognitivas y emocionales cuantitativas y cualitativas diferentes en comparación con los sujetos con trastorno depresivo mayor sin características melancólicas y los individuos sin depresión.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146003

8 - La Comorbilidad entre la Depresión y la Ansiedad tiene Consecuencias Negativas

Kessler R, Sampson N, Wilcox M y colaboradores

Epidemiology and Psychiatric Sciences 1-17, Feb 2015

El trastorno depresivo mayor (TDM) se incluye entre las causas principales de discapacidad en todo el mundo debido a su prevalencia y gravedad elevadas. No obstante, la gravedad de la depresión es variable y depende de diferentes factores, como la comorbilidad con los trastornos de ansiedad. Si bien los pacientes con TDM ansioso solicitan tratamiento con mayor frecuencia que los pacientes depresivos que no presentan la comorbilidad, la probabilidad de respuesta al tratamiento es significativamente inferior. Otra diferencia entre ambos cuadros es la edad de inicio, que es menor en pacientes con depresión ansiosa en comparación con aquellos con depresión no ansiosa.

En el presente estudio transversal se evaluó la información obtenida en 27 estudios epidemiológicos, realizados en 24 países, vinculada con la comorbilidad entre los trastornos de ansiedad y el TDM. Los autores analizaron la proporción de participantes con TDM que reunían los criterios para el diagnóstico de un trastorno de ansiedad. También se evaluó la edad de inicio, la gravedad y la probabilidad de tratamiento en presencia o ausencia de comorbilidad. Finalmente, los autores

analizaron la coherencia entre la información obtenida en los diferentes países con respecto a los correlatos sociodemográficos básicos del TDM ansioso y no ansioso.

La información evaluada se obtuvo en los estudios epidemiológicos *WHO World Mental Health* realizados en 10 países de ingresos bajos o intermedios y 14 países de ingresos elevados. En la mayoría de los estudios se evaluaron muestras de pacientes representativas de la población general. Se realizaron entrevistas presenciales en 138 602 adultos. En primer lugar, se analizó la presencia de trastornos mentales. En los participantes que presentaron algún trastorno ($n = 74\ 045$) se efectuó una segunda entrevista con el fin de realizar una valoración más exhaustiva.

Los trastornos mentales fueron evaluados mediante la *WHO Composite International Diagnostic Interview*. Luego se aplicó la *Structured Clinical Interview for DSM-IV*. La disfunción fue valorada mediante la *Sheehan Disability Scale*. La valoración sociodemográfica incluyó el análisis de la relación entre el TDM y la edad, el sexo, el estado civil, el nivel de ingresos y el nivel educativo. Por último, se evaluó el tratamiento que recibieron los pacientes con TDM.

La prevalencia de TDM fue del 8.1% y 13% en los países de ingresos medios a bajos y altos, respectivamente. El 45.7% de los pacientes con TDM presentó comorbilidad con un trastorno de ansiedad. Mientras que la prevalencia de depresión fue variable entre los estudios, la comorbilidad con los trastornos de ansiedad fue aproximadamente similar. El 68% de los pacientes con TDM ansioso tuvo una edad de inicio menor para los trastornos de ansiedad en comparación con la edad de inicio de la depresión. En cambio, el 13.5% refirió el inicio del TDM a una edad menor que el comienzo del trastorno de ansiedad. En el resto de los casos, ambos trastornos comenzaron en forma simultánea.

La presencia de TDM fue más frecuente entre los participantes de mediana edad, de sexo femenino, divorciados y con ingresos bajos en comparación con los participantes mayores de 65 años, de sexo masculino, casados y con ingresos altos, respectivamente. Además, la prevalencia de TDM fue algo inferior en la población con un nivel educativo menor en comparación con lo observado entre los participantes con un nivel más avanzado. La evaluación de los resultados obtenidos en los diferentes países indicó que las asociaciones más sistemáticas fueron las correspondientes al sexo femenino y al divorcio. Las asociaciones entre las variables sociodemográficas y los trastornos de ansiedad comórbidos fueron similares, aunque los resultados correspondientes a la edad, el sexo y el nivel de ingresos fueron mayores en comparación con lo observado en caso de TDM.

La alteración grave del funcionamiento fue significativamente superior en presencia de TDM ansioso en comparación con lo observado en ausencia de ansiedad. Dicha asociación fue menos sistemática en los países de ingresos bajos a medios en comparación con los países de ingresos más altos. La comorbilidad con los trastornos de ansiedad también se asoció con

una frecuencia significativamente superior de ideación suicida, especialmente en los países de ingresos elevados.

El tratamiento de los pacientes con TDM tuvo una frecuencia sustancialmente superior en presencia de trastornos de ansiedad en comparación con lo observado en ausencia de dichos trastornos. Esta diferencia fue más acentuada al considerar los países de ingresos altos, donde la frecuencia general de tratamiento fue mayor en comparación con los países de ingresos medios o bajos. Además, el tratamiento de los pacientes con TDM ansioso fue más frecuente que aquél en los pacientes con depresión no ansiosa. En este caso, también se halló una diferencia más acentuada al considerar los países de ingresos altos en comparación con los países de ingresos medios y bajos.

Los resultados obtenidos permiten indicar que los trastornos de ansiedad comórbidos predicen la persistencia del TDM y que la persistencia de los trastornos de ansiedad se asocia en forma positiva con la persistencia de la depresión. Dichos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores, al igual que las asociaciones con las variables sociodemográficas. En este sentido, en trabajos previos se informó una frecuencia elevada de ansiedad y depresión mayor en mujeres y en individuos divorciados; en cambio, la correlación del cuadro clínico con la edad fue menos sistemática.

La depresión ansiosa se asoció con un riesgo elevado de suicidio y disfunción en comparación con la depresión no ansiosa, en coincidencia con lo observado en estudios anteriores. Asimismo, la comorbilidad con los trastornos de ansiedad se vinculó en forma notoria y sistemática con la frecuencia superior de tratamiento, especialmente en países de ingresos altos. Este hallazgo es importante si se considera que los trastornos de ansiedad comórbidos predicen un nivel bajo de persistencia y respuesta terapéutica en caso de TDM. A igual que en otros estudios, los autores hallaron que la mayoría de los pacientes con TDM ansioso refirió un cuadro de inicio más temprano en comparación con lo observado en pacientes con depresión no ansiosa.

La información obtenida en estudios anteriores permite sugerir que la aparición del trastorno de ansiedad puede constituir un marcador de riesgo para el inicio posterior del TDM y que los trastornos de ansiedad podrían tener un efecto causal sobre la persistencia de la depresión. El tratamiento de los trastornos de ansiedad no parece asociarse con la prevención de la aparición de depresión pero disminuiría la persistencia de esta última. Según señalan los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

La comorbilidad entre el TDM y los trastornos de ansiedad tuvo características similares en los diferentes países evaluados. En general, la edad de inicio de los trastornos de ansiedad es menor en comparación con la edad de inicio de la depresión. Es posible que los trastornos de ansiedad constituyan indicadores de riesgo para el inicio del TDM y factores de riesgo causales de persistencia para esta enfermedad.



9 - Existen Diferentes Subtipos de Trastorno por Estrés Agudo

Armour C, Hansen M

Psychiatry Research 225(3):476-483, Feb 2015

A diferencia de las versiones anteriores, en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) se incluye un subtipo de trastorno por estrés postraumático (TEPT) disociativo. Como su nombre lo indica, este cuadro se asocia con la presencia de síntomas disociativos postraumáticos a largo plazo.

La disociación puede definirse como la pérdida del control sobre procesos mentales que normalmente son accesibles para la conciencia y controlados por el individuo de acuerdo con su edad y nivel de maduración cognitiva. En dichas circunstancias, el individuo se aleja de la realidad.

Los síntomas disociativos parecen desempeñar un papel importante luego de la exposición a un trauma; en consecuencia, la evaluación de los rasgos disociativos es de utilidad para evaluar la respuesta postraumática. En el DSM-5 se reconoce la importancia de los síntomas disociativos en presencia de trastorno por estrés agudo (TEA).

Los autores del presente estudio sugieren que existe un subtipo disociativo de TEA. De hecho, es posible que el subtipo disociativo de TEPT también pueda aplicarse en presencia de TEA. A pesar de la capacidad limitada del TEA para predecir el TEPT, es posible relacionar ambos diagnósticos mediante estructuras latentes similares.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios anteriores, el sexo femenino, la presencia de comorbilidades y el antecedente de exposición al trauma y de abuso físico y sexual son factores de riesgo de TEPT disociativo. Dada la relación entre el TEA y el TEPT, es posible que dichos factores también sean relevantes en pacientes con un subtipo disociativo de TEA.

En el presente estudio se evaluó la presencia de un subtipo disociativo de TEA mediante un análisis de perfil latente (APL). En segundo lugar, los autores evaluaron diferentes factores de riesgo relacionados con los subtipos de TEA, como el antecedente de exposición al trauma, el sexo femenino, el pánico peritraumático, la ausencia de apoyo social y la somatización. De acuerdo con los datos obtenidos en otros estudios, los autores proponen que dichos factores de riesgo aumentarían la probabilidad de presentar un TEA con un nivel sintomático elevado como el subtipo disociativo.

Participaron 450 individuos con una media de edad de 42.26 años, en su mayoría de sexo femenino, que fueron víctimas del asalto a un banco donde

trabajaban. Todos completaron un cuestionario con el fin de recabar información sobre el antecedente de exposición a un trauma.

También se valoró la presencia de los criterios diagnósticos de TEA incluidos en el DSM-5 mediante la *Acute Stress Disorder Scale* y se aplicó la subescala de somatización de la *Symptom Checklist* (SCL-90-R). El apoyo social percibido se valoró mediante la *Crisis Support Scale*, en tanto que la presencia de síntomas de pánico durante el robo se valoró mediante la *Physical Reaction Scale*.

El 52.7% de los participantes refirió al menos un síntoma de intrusión de acuerdo con los criterios incluidos en el DSM-5. En cambio, el 22% manifestó un estado de ánimo negativo. El 41.1%, 35.3% y 63.6% de los pacientes presentaron al menos un síntoma de disociación, evitación y activación, respectivamente. La consideración de los criterios del DSM-5 arrojó un índice de prevalencia de TEA del 10%.

Los resultados del APL indicaron que el modelo más adecuado para la evaluación del TEA fue el de cuatro clases latentes. De acuerdo con dicho modelo, el 7.8% de los participantes fue incluido en la clase 1 de TEA, caracterizada por un nivel elevado de síntomas de disociación, intrusión y activación. El 9.3% de los participantes conformó la segunda clase, caracterizada por un nivel elevado de disociación y activación. El 27.3% de los pacientes integró una tercera clase, caracterizada por síntomas moderados de disociación y activación. Finalmente, la clase 4 incluyó al 55.6% de los participantes, quienes presentaron un nivel sintomático bajo.

La realización de un análisis de varianza indicó una diferencia estadísticamente significativa del nivel sintomático medio entre las clases de TEA. Los resultados de un análisis de regresión logística multinomial demostraron que la edad superior y la obtención de puntajes más elevados relacionados con los síntomas peritraumáticos de pánico y la somatización aumentaron significativamente la probabilidad de presentar un cuadro clase 1 y 3 en comparación con la clase 4.

En cambio, el aumento del puntaje correspondiente al apoyo social disminuyó significativamente la probabilidad de presentar un cuadro clínico clase 1 en comparación con la clase 4. Finalmente, la obtención de un puntaje superior ante la evaluación de la somatización incrementó de manera significativa la probabilidad de presentar un cuadro clínico clase 2 en comparación con la posibilidad de tener un cuadro clase 4.

De acuerdo con los resultados obtenidos mediante el APL, los participantes fueron divididos en cuatro clases latentes caracterizadas por diferentes niveles y tipos de síntomas. Las clases 1 y 2 se asociaron con un nivel elevado y casi idéntico de síntomas disociativos. No obstante, la clase 1 se caracterizó por un puntaje superior ante la evaluación de los síntomas intrusivos y evitativos en comparación con la clase 2. La diferencia entre ambas clases fue más acentuada



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

al considerar los síntomas intrusivos en comparación con la consideración de los síntomas evitativos. En coincidencia, en estudios anteriores se informó que la característica distintiva del TEPT son los síntomas de intrusión.

Es posible que el subtipo disociativo se vincule principalmente con la respuesta traumática a largo plazo, y no a corto plazo, y que la conducta disociativa sea una respuesta aprendida ante la exposición prolongada o reiterada al trauma. Es decir, los pacientes con TEPT podrían presentar síntomas disociativos debido a que aprendieron a afrontar los síntomas intrusivos graves mediante una estrategia disociativa.

De acuerdo con lo antedicho, los pacientes con un subtipo de TEA con síntomas intrusivos serían los mismos que presentarán un subtipo de TEPT disociativo. En coincidencia, se propuso que los síntomas disociativos tienen una función de protección durante la respuesta temprana al trauma al modular la codificación del evento traumático. No obstante, la disociación persistente aumenta el riesgo de reacciones psicopatológicas debido al procesamiento inadecuado de las emociones relacionadas con la experiencia traumática. Dicha hipótesis coincide con el predominio de un subtipo intrusivo y disociativo asociado con la respuesta al trauma a corto y largo plazo, respectivamente.

El aumento de la edad y del nivel de apoyo social disminuyó significativamente la probabilidad de pertenecer a la clase latente 1 de TEA. En consecuencia, dichas características ejercerían un papel protector. El aumento de la edad también tuvo un efecto protector vinculado con la disminución de la probabilidad de pertenecer a una clase latente 3. En coincidencia con lo antedicho, otros autores informaron que la falta de apoyo social se asocia con la presencia de diferentes trastornos y síntomas psiquiátricos, como la disociación y el TEPT. Asimismo, la gravedad y la frecuencia del TEPT se relacionaron en forma negativa con el aumento de la edad.

A diferencia de lo esperado, el sexo femenino y el nivel elevado de exposición al trauma no aumentaron la probabilidad de pertenecer a las clases 1 a 3 en comparación con la clase 4.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que todos los participantes habían estado expuestos al mismo evento traumático, lo cual limita la generalización de los resultados. En segundo lugar, la información se obtuvo mediante cuestionarios autoaplicados. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan generalizar los resultados obtenidos.

El TEA puede caracterizarse por un nivel elevado de síntomas disociativos. A su vez, los pacientes que presentan dicho cuadro clínico pueden distinguirse según el nivel de síntomas intrusivos. En consecuencia, es posible que exista un subtipo de TEA asociado con estos síntomas. La caracterización de los pacientes con TEA según el perfil sintomático puede ser de utilidad a la hora de aplicar estrategias terapéuticas individualizadas.

Según concluyen los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer si los pacientes con TEA asociado con síntomas intrusivos son los mismos que luego presentarán un TEPT caracterizado por síntomas disociativos, ya que se sugiere que la disociación es una respuesta aprendida ante la exposición reiterada al trauma.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146087

10 - Asociación entre las Distorsiones Visuales y la Ideación Suicida

Granö N, Salmijärvi L, Taylor P y colaboradores

Psychiatry Research 225(3):263-267, Feb 2015

La presencia de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos aumenta el riesgo de suicidio; no obstante, la información al respecto sobre el suicidio en individuos jóvenes con síntomas psicóticos subclínicos, que aún no presentaron un cuadro psicótico pleno, es limitada. Según lo hallado, la ideación y la conducta suicidas en pacientes jóvenes con psicosis subclínica es prevalente; en consecuencia, resulta fundamental detectar los factores de riesgo de suicidio y aplicar estrategias terapéuticas preventivas.

Los factores de riesgo de suicidio en pacientes con psicosis clínica incluyen la depresión, la desesperanza, el nivel elevado de conciencia de la enfermedad, las alucinaciones auditivas y el uso indebido de drogas. En cambio, no se conocen los factores de riesgo de suicidio en pacientes jóvenes con psicosis subclínica. Según lo informado por algunos autores, los delirios y las alucinaciones se asocian con diferentes formas de suicidio, especialmente las alucinaciones auditivas. Con frecuencia, los pacientes suicidas buscan atención profesional un mes antes de morir. En consecuencia, la identificación de estos pacientes puede ser importante para aplicar una estrategia preventiva.

Los autores del presente estudio propusieron que los síntomas de riesgo de psicosis aumentan la probabilidad de ideación suicida en pacientes vulnerables. En consecuencia, se evaluaron las interacciones entre los síntomas depresivos y psicóticos con el fin de prevenir la ideación suicida.

Participaron individuos de 11 a 23 años incluidos en el estudio *Jorvi Early psychosis Recognition and Intervention (JERI)* que presentaban síntomas psiquiátricos de aparición reciente y origen incierto. Luego de una detección sistemática de síntomas prodrómicos de psicosis, realizada mediante el cuestionario autoadministrado PROD, los pacientes que obtuvieron resultados positivos fueron evaluados durante una entrevista adicional.

Las categorías sintomáticas principales analizadas mediante el cuestionario PROD incluyeron los trastornos del pensamiento, la suspicacia y los

sentimientos de persecución y las distorsiones perceptivas y alucinaciones.

Los síntomas depresivos y la ideación suicida se estudiaron mediante el *Beck Depression Inventory II*. Las evaluaciones tuvieron lugar entre abril de 2009 y junio de 2013 en 438 participantes, de los cuales 310 presentaban algún signo de trastorno mental o disfunción, antecedentes familiares o síntomas positivos de psicosis.

La muestra final estuvo integrada por 142 varones y 167 mujeres con una media de edad de 15.5 años. La ideación suicida se asoció tanto con el sexo femenino como con el nivel elevado de depresión. Además, todos los síntomas de riesgo de psicosis fueron estadísticamente más frecuentes en individuos con ideación suicida. No obstante, la realización de un análisis adicional indicó que los síntomas visuales fueron el único factor predictor independiente de ideación suicida una vez considerados la edad, el sexo, la depresión y otros síntomas.

Finalmente, el análisis de regresión logística llevado a cabo indicó que tanto los síntomas visuales como el sentimiento de persecución o influencia fueron predictores significativos de ideación suicida.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el sexo femenino y el nivel elevado de depresión se asociaron con la ideación suicida. Además, todos los síntomas relacionados con el riesgo de psicosis fueron significativamente más frecuentes en el grupo con ideación suicida. No obstante, el análisis conjunto indicó que sólo las distorsiones visuales se asociaron en forma independiente con la ideación suicida al tener en cuenta la edad, el sexo, la depresión y otros síntomas de riesgo de psicosis.

En estudios anteriores se informó una asociación entre las alucinaciones, la suspicacia, los delirios y la conducta o el pensamiento suicida. Además, se comunicó que las alucinaciones predicen la tendencia suicida y que los adolescentes con riesgo elevado de psicosis presentan un nivel significativamente superior de ideación suicida en comparación con aquellos que tienen otros cuadros clínicos. En consecuencia, dichos síntomas parecen estar presentes antes del inicio de la psicosis clínica.

Los autores observaron una asociación independiente entre las distorsiones visuales y la ideación suicida. Hasta el momento, no queda claro el mecanismo responsable de dicha relación.

Es posible que las distorsiones y las alucinaciones visuales se asocien con un malestar significativo acerca de su origen, su significado y sus consecuencias. Dichas creencias podrían mediar la asociación entre la psicosis y la ideación suicida. No obstante, se requiere contar con más estudios al respecto.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que el grupo de adolescentes evaluados fue heterogéneo, lo cual limitó la generalización de los hallazgos a una población determinada de pacientes. También, que las herramientas empleadas para la evaluación de los síntomas no resultaron apropiadas para valorar el

contenido de la dimensión sintomática en cuestión. Además, no quedó clara la asociación entre la ideación suicida y el riesgo de suicidio completo. Por último, la naturaleza transversal del estudio tampoco permitió conocer la asociación temporal entre las distorsiones visuales y la ideación suicida. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la ideación suicida y las distorsiones visuales. Los investigadores recomiendan tener en cuenta las experiencias psicóticas como parte de la evaluación sistemática inicial de los pacientes que buscan atención psiquiátrica, especialmente las distorsiones visuales. En presencia de dicho síntoma puede resultar de utilidad abordar tanto las creencias relacionadas con las distorsiones visuales como los factores ambientales que las desencadenan.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146140

11 - La Esquizofrenia está Influida por Numerosas Variantes Genéticas

Arnedo J, Svrakic D, Zwir C y colaboradores

American Journal of Psychiatry 172(2):139-153, Feb 2015

La presencia de una red genotípica determinada puede asociarse con evoluciones clínicas diferentes en pacientes con trastornos complejos. A su vez, los individuos con redes genotípicas diferentes pueden presentar la misma evolución clínica.

Debido a que cada rasgo está influenciado por numerosos genes y cada gen puede afectar diferentes rasgos, las investigaciones sobre los trastornos hereditarios complejos generalmente arrojan resultados heterogéneos. Por ejemplo, los estudios de asociación de genoma completo no permitieron caracterizar las interacciones entre diferentes genes y sus consecuencias clínicas en pacientes con esquizofrenia. De hecho, hasta el momento no se cuenta con información clara sobre la heredabilidad de la enfermedad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la arquitectura genotípica y fenotípica de la esquizofrenia. Los autores propusieron que la heredabilidad de la esquizofrenia se distribuye en diferentes redes conformadas por genes que interactúan entre sí. Además de caracterizar el fenotipo clínico, los autores evaluaron la complejidad madurativa, es decir, la equifinalidad o heterogeneidad y la multifinalidad o pleriotropía. En primer lugar, se evaluó la arquitectura de la esquizofrenia en el estudio *Molecular Genetics of Schizophrenia* (MGS). Luego, se replicaron los resultados en 2 muestras adicionales de pacientes incluidos en los estudios *Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness* (CATIE) y *Portuguese Island studies from the Psychiatric Genomics Consortium*.

En el estudio MGS se aplicó un método de factorización generalizada con el fin de identificar grupos de polimorfismos de nucleótido único (SNP [*single-nucleotide polymorphisms*]) que interactúan entre sí, agrupados en conjuntos de individuos con diferentes cuadros clínicos. Luego, los autores combinaron las muestras incluidas en los estudios *Genetic Association Information Network* (GAIN) y MGS. La identificación de los SNP tuvo lugar en 4 196 casos y 3 827 controles. Esto resultó en la identificación de 696 788 SNP, de los cuales 2 891 presentaron al menos cierto nivel de asociación con el fenotipo de esquizofrenia.

Cada grupo de SNP estuvo integrado por individuos con un perfil determinado de alelos homocigotas y heterocigotas. Tanto los grupos de SNP como su relación entre sí caracterizaron la arquitectura genética de los SNP asociados con la esquizofrenia. Los autores evaluaron el riesgo de esquizofrenia vinculado con cada grupo de SNP e identificaron los casos de alto riesgo. Luego, se analizó la importancia estadística de la asociación de los grupos de SNP con la enfermedad mediante la aplicación del programa *SNP-Set Kernel Association Test* (SKAT). De este modo, fue posible construir las redes genotípicas.

Una vez conformadas las redes genotípicas, los autores identificaron grupos de características clínicas asociadas con la esquizofrenia, sin importar su relación genética. Como resultado se identificaron 93 características clínicas. Luego, los investigadores evaluaron qué grupos de SNP se asociaron con los fenotipos en la muestra de pacientes incluidos en el estudio MGS y la replicabilidad de dichos hallazgos en los dos estudios restantes.

El estudio realizado permitió identificar 723 grupos de SNP en la muestra MGS. Los grupos de SNP fueron heterogéneos en términos de cantidad de SNP y de individuos. Los autores analizaron el riesgo de esquizofrenia según el grupo de SNP. Dicho riesgo tuvo una distribución normal. Noventa y ocho grupos de SNP se asociaron con un riesgo de esquizofrenia mayor del 66% y representaron al 90% de los pacientes esquizofrénicos incluidos en el estudio MGS. El riesgo de esquizofrenia asociado con 42 grupos del SNP fue mayor o igual al 70%.

Los resultados del SKAT indicaron que la asociación entre la esquizofrenia y un grupo determinado de SNP fue más fuerte en comparación con lo hallado al analizar cada SNP por separado. Los autores propusieron que la esquizofrenia es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista etiológico; esto coincidió con el hallazgo de redes genotípicas independientes en presencia de la enfermedad. No obstante, también se observaron coincidencias en cuanto al grupo de SNP y a los pacientes que los presentaron.

La evaluación de los mecanismos influenciados por las redes genotípicas indicó una asociación entre los grupos de SNP de alto riesgo y diferentes clases de genes con funciones conocidas. Los productos

de los genes incluyeron factores vinculados con la esquizofrenia o cuya expresión está alterada en los pacientes esquizofrénicos. En consecuencia, es posible que el desarrollo cerebral anormal interactúe con el entorno y que esto resulte en el aumento de los procesos inmunes y oxidativos que favorecen la aparición de esquizofrenia.

Los autores analizaron los perfiles fenotípicos o síndromes clínicos presentes en la población de pacientes esquizofrénicos sin importar sus características genéticas. Como resultado, se observó una asociación significativa entre los diferentes grupos de SNP y determinados síndromes clínicos. De todos modos, la misma red genotípica puede asociarse con diferentes resultados clínicos, en tanto que las redes genotípicas distintas pueden converger en el mismo rasgo clínico. Las relaciones genotípicas y fenotípicas se agruparon en clases diferentes de esquizofrenia, cada una vinculada con un grupo de SNP. Los cuadros observados incluyeron el predominio de síntomas positivos con pocos síntomas residuales, el predominio de síntomas negativos y desorganizados, la disfunción psicosocial y los síntomas residuales. También se identificaron grupos de SNP asociados con síntomas tanto positivos como negativos.

Los autores analizaron la posibilidad de replicación de los hallazgos del estudio MGS en las poblaciones evaluadas en los estudios *CATIE* y *Portuguese Island*. Como resultado, se observó la coincidencia de al menos el 81% de los grupos de SNP de riesgo. Además, la mayoría de los grupos de SNP replicados en ambas muestras de pacientes se asociaron con un riesgo tan elevado como el observado en la muestra MGS. En general, los tipos de esquizofrenia identificados en la primera muestra evaluada también fueron reproducidos en las muestras analizadas en forma posterior.

Los resultados obtenidos permiten indicar que la esquizofrenia incluye diferentes síndromes clínicos asociados con redes genotípicas independientes. Es posible que la heredabilidad de la esquizofrenia sea compleja en términos de relaciones entre los genotipos y los fenotipos. Según el análisis efectuado, el 90% de los casos se vinculó con grupos de SNP con un riesgo mayor del 66% para presentar la enfermedad. Dichos SNP estuvieron integrados por genes asociados con vías de señalización involucradas en la fisiopatología de la esquizofrenia.

El análisis de las poblaciones evaluadas en los estudios *CATIE* y *Portuguese Island* permitió identificar más del 81% de las relaciones entre genotipos y fenotipos halladas en el estudio MGS. Es decir, el análisis de replicación arrojó resultados favorables, lo cual indica la validez y la utilidad de combinar la información genotípica y fenotípica al realizar estudios de asociación. Los autores consideran que la estrategia aplicada permite valorar patrones específicos



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de interacción genética asociada con el riesgo de esquizofrenia. Es posible que en el futuro se logre contar con tratamientos psiquiátricos adaptados a las características de los pacientes con enfermedades complejas, acordes con los resultados de evaluaciones clínicas fiables y validadas.

La esquizofrenia abarca un conjunto de trastornos hereditarios provocados por una cantidad moderada de redes genotípicas relacionadas con diferentes síndromes clínicos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146086

12 - Ausencia de Diferencias Significativas entre la Administración de Una o Dos Tomas Diarias de Risperidona u Olanzapina en la Esquizofrenia

Takeuchi H, Fervaha G, Remington G y colaboradores

European Neuropsychopharmacology 25(3):295-302, Mar 2015

La olanzapina y la risperidona se incluyen entre los antipsicóticos más empleados, generalmente en una toma diaria. No obstante, en algunos casos se administran dos tomas por día, especialmente de risperidona, ya que la información incluida en el prospecto señala que puede optarse por ambos esquemas. Además, hasta el momento no se cuenta con investigaciones sistemáticas sobre los beneficios relativos de la administración de una o dos tomas por día.

La escasa información disponible sobre la risperidona indica que no existen diferencias significativas de eficacia y seguridad entre ambos esquemas. De todos modos, no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto.

El *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) incluyó un subgrupo de pacientes asignados en forma aleatoria para recibir risperidona, olanzapina o perfenazina en una o dos tomas diarias. El presente análisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y las consecuencias de la administración de una o dos tomas diarias de risperidona y olanzapina en pacientes con esquizofrenia.

El estudio CATIE tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado y controlado e incluyó la comparación de la eficacia del tratamiento con diferentes antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Como ya se mencionó, los pacientes asignados al tratamiento con risperidona u olanzapina recibieron una o dos tomas de las drogas. En el presente análisis se evaluaron las consecuencias de dichos esquemas terapéuticos sobre la evolución clínica durante un periodo de hasta 18 meses.

Los parámetros evaluados incluyeron los índices de discontinuación, el tiempo transcurrido hasta la

interrupción del tratamiento, la eficacia y la seguridad de la terapia, el cumplimiento de ésta, la aparición de eventos adversos y la necesidad de recibir tratamiento concomitante.

Las escalas aplicadas para valorar la eficacia del tratamiento fueron la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), la *Clinical Global Impressions-Severity Scale* (CGI-S), la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS), el *Drug Attitude Inventory* (DAI-10) y la *Quality of Life Scale* (QLS). La seguridad del tratamiento fue evaluada mediante la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), la *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS) y la *Simpson-Angus Scale* (SAS). El cumplimiento del tratamiento fue evaluado mediante la escala *Clinical Global Judgment of Medication Adherence* y el recuento de cápsulas.

El tratamiento con risperidona y olanzapina se administró en 341 y 336 pacientes, respectivamente. En el grupo tratado con risperidona, 173 sujetos recibieron una toma diaria y 168, dos tomas diarias.

En cuanto al grupo tratado con olanzapina, la administración de una o dos tomas diarias tuvo lugar en 169 y 167 casos, respectivamente. Los grupos no difirieron en términos clínicos o demográficos. No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con una o dos tomas diarias de las drogas al evaluar el índice de discontinuación o el tiempo transcurrido hasta la interrupción vinculada con la falta de eficacia, la falta de tolerabilidad o la decisión de los pacientes.

Los autores no detectaron una interacción significativa entre el grupo y el tiempo transcurrido al evaluar los resultados de la PANSS, la CGI-S, la CDSS, el DAI-10 y la QLS ante la administración de una o dos tomas diarias de las drogas. Asimismo, no se observó una interacción significativa entre la droga administrada y el tiempo transcurrido en cuanto al puntaje de la AIMS y la SAS, el peso corporal o la circunferencia abdominal. No obstante, los pacientes tratados con una toma diaria de olanzapina presentaron una mejoría superior del puntaje total de la BARS; esto no tuvo lugar en el grupo tratado con risperidona.

La dosis de risperidona y olanzapina que recibieron los pacientes tratados con dos tomas diarias fueron significativamente superiores en comparación con las dosis administradas a los pacientes tratados con una toma diaria. No obstante, la eficacia y la seguridad del tratamiento no difirieron significativamente entre ambos grupos, con excepción de la diferencia del resultado de la BARS, mencionada con anterioridad.

El resultado de la escala *Clinical Global Judgment of Medication Adherence* no difirió significativamente según la droga o el esquema de dosificación administrado; lo mismo se observó al analizar la cantidad de cápsulas consumidas.

El índice de hospitalización vinculada con la exacerbación de la esquizofrenia fue significativamente

inferior entre los pacientes tratados con una toma diaria en comparación con los pacientes tratados con dos tomas diarias de olanzapina; esto no se observó en el grupo tratado con risperidona. Además, los pacientes que recibieron una toma diaria de olanzapina presentaron índices inferiores de somnolencia e hipotensión ortostática en comparación con los sujetos tratados con dos dosis diarias; esta diferencia no tuvo lugar ante la administración de risperidona.

Por último, no se observaron diferencias significativas entre ambos esquemas terapéuticos en términos de la necesidad de tratamiento concomitante con otros psicofármacos.

Los resultados obtenidos permiten indicar que, en general, no existen diferencias significativas entre la administración de una o dos tomas diarias de risperidona u olanzapina en términos de índices de discontinuación y tiempo transcurrido hasta la interrupción, eficacia y seguridad del tratamiento.

Estos y otros hallazgos permiten sugerir que el empleo de una toma diaria de antipsicóticos puede ser implementado en la práctica clínica sin importar la vida media de las drogas, aunque es necesario contar con información adicional para obtener conclusiones definitivas al respecto.

A diferencia de lo observado ante la administración de risperidona, el tratamiento con una toma diaria de olanzapina brindó ventajas en comparación con la administración de dos tomas diarias en términos de hospitalización vinculada con la exacerbación de la esquizofrenia, somnolencia e hipotensión ortostática. En consecuencia, los investigadores recomiendan emplear una toma diaria de olanzapina para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, especialmente en presencia de sedación.

De todos modos, tanto la dosis de olanzapina como el empleo de otros psicofármacos en forma concomitante parecen haber afectado los resultados obtenidos. Un beneficio adicional de la administración de una toma diaria de las drogas reside en el empleo de dosis inferiores en comparación con lo observado al administrar dos dosis diarias.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que el índice de discontinuación fue elevado ante la administración de una o dos tomas diarias de las drogas. Además, no se incluyeron pacientes que cursaban un primer episodio de esquizofrenia, lo cual limita la generalización de los resultados. En tercer lugar, los pacientes y los médicos conocían el esquema de dosis administrado.

Por último, se permitió el empleo de otros psicofármacos; esto pudo haber influido sobre los resultados obtenidos.

La administración de una o dos tomas diarias de risperidona u olanzapina no se asocia con diferencias significativas de eficacia y seguridad. No obstante, la administración de una toma diaria implica el empleo de dosis inferiores y mejora el perfil de

efectos adversos, además de simplificar el esquema terapéutico.

En consecuencia, concluyen los autores, se recomienda emplear una toma diaria, especialmente ante la administración de olanzapina.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146084



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2015) 26

con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional.....
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A 1	Prevalencia de patología dual en las redes... Epigenética y Trastornos Depresivos: Revisión...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. F. Arias Horcajadas. Servicio de Psiquiatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España ● Dr. V. Januar. Cancer & Disease Epigenetics, Murdoch Childrens Research Institute, & Department of Paediatrics University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia
2	Identificación de los Factores Predictivos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. M. L. Phillips. University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Psychiatry, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.
3	Consecuencias del Trauma Infantil...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. Kesebir. Psychology Department, Faculty of Humanities and Social Sciences Üsküdar University, Estambul, Turquía
4	Influencia de los Eventos Vitales...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. M. Kemner. Department of Psychiatry, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos
5	Ideación e Intentos de Suicidio en Adultos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. J. E. DeVylder. University of Maryland School of Social Work, Baltimore, Maryland, EE.UU.
6	Relación entre los Genes Reloj y la Conducta...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. J. Pawlak. Department of Psychiatry, Psychiatric Genetics Unit, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Polonia
7	Biomarcadores Cognitivos y Emocionales...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. L. M. Williams. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU.
8	La Comorbilidad entre la Depresión...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. R. C. Kessler. Harvard Medical School Department of Health Care Policy, Boston, Massachusetts, EE.UU.
9	Existen Diferentes Subtipos de Trastorno...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. C. Armour. School of Psychology Ulster University, Coleraine, Reino Unido
10	Asociación entre las Distorsiones Visuales...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. N. Granö. Helsinki University Central Hospital, Department of Psychiatry, Jorvi Hospital, Helsinki, Finlandia
11	La Esquizofrenia está Influida...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. J. Arnedo. Department of Psychiatry and the Department of Genetics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, EE.UU.
12	Ausencia de Diferencias Significativas...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. H. Takeuchi. Schizophrenia Division, Centre for Addiction and Mental Health University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2015) 27-28

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué factores pueden afectar el fenotipo depresivo?	<p>A) Los polimorfismos genéticos.</p> <p>B) Los factores vinculados con el entorno.</p> <p>C) Los factores epigenéticos.</p> <p>D) Todas son correctas.</p>
2	¿Qué utilidad pueden tener las neuroimágenes en presencia de depresión?	<p>A) Identificación de marcadores neurobiológicos objetivos.</p> <p>B) Facilitación de la aplicación de tratamientos personalizados.</p> <p>C) Predicción de la respuesta antidepressiva.</p> <p>D) Todas son correctas.</p>
3	Señale la opción correcta sobre la resiliencia en pacientes bipolares:	<p>A) No se relaciona con el antecedente de trauma infantil.</p> <p>B) Está determinada por el temperamento afectivo, exclusivamente.</p> <p>C) Se ve influenciada por el antecedente de trauma infantil y el temperamento afectivo.</p> <p>D) Está determinada por el antecedente de trauma infantil, exclusivamente.</p>
4	¿Qué consecuencias pueden tener los eventos vitales en presencia de trastorno bipolar?	<p>A) Aumentan el riesgo de internación.</p> <p>B) Disminuyen el riesgo de internación.</p> <p>C) No modifican el riesgo de internación.</p> <p>D) No influyen sobre el riesgo de la primera internación.</p>
5	¿Qué relación puede existir entre las experiencias psicóticas y el suicidio?	<p>A) Ninguna.</p> <p>B) Las experiencias psicóticas aumentan el riesgo de intentos de suicidio.</p> <p>C) Las experiencias psicóticas disminuyen la probabilidad de ideación suicida.</p> <p>D) Las experiencias psicóticas tienen un efecto protector ante el riesgo de suicidio.</p>

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	Existen numerosos factores que interactúan entre sí y afectan el fenotipo depresivo. Dichos factores incluyen los polimorfismos genéticos, el entorno y el epigenoma.	D
2	Todas son correctas.	Las neuroimágenes pueden ser de utilidad para identificar marcadores neurobiológicos objetivos, facilitar la aplicación de tratamientos personalizados y predecir la respuesta antidepresiva en pacientes con depresión mayor.	D
3	Se ve influenciada por el antecedente de trauma infantil y el temperamento afectivo.	Tanto el antecedente de trauma infantil como el temperamento afectivo influyen sobre la resiliencia de los pacientes con trastorno bipolar.	C
4	Aumentan el riesgo de internación.	Los eventos vitales aumentan el riesgo de internación en pacientes con trastorno bipolar. Dicha influencia tiene lugar en mayor medida sobre la primera internación en comparación con las admisiones posteriores.	A
5	Las experiencias psicóticas aumentan el riesgo de intentos de suicidio.	Las experiencias psicóticas se asociaron con el aumento de la probabilidad de intentos de suicidio e ideación suicida.	B