

# Serie Psiquiatría

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

Volumen 1, Número 6, Agosto 2015

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

### Artículos distinguidos

**A - Estabilidad temporal del diagnóstico de trastorno bipolar**  
*Jorge López Castromán, SIIC* ..... 4

### Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Comparación entre el Trastorno Bipolar con Síntomas Psicóticos, el Trastorno Esquizoafectivo y la Esquizofrenia: Estudio Internacional y Multicéntrico**  
*Tondo L, Vázquez G, Baldessarini R y col.*  
*Acta Psychiatrica Scandinavica, Jun 2015* ..... 6

**2 - Estrés Traumático y Metilación del ADN: Una Revisión Crítica**  
*Vinkers C, Kalafateli A, Boks M y col.*  
*Epigenomics 7(4):593-608, Jun 2015* ..... 7

**3 - Epigenética de los Trastornos Psiquiátricos Relacionados con el Estrés e Interacción con los Genes y el Entorno**  
*Klengel T, Binder EB*  
*Neuron 86(6):1343-1357, Jun 2015* ..... 9

**4 - Trastorno Bipolar y TDAH: Comorbilidad y Distinciones Diagnósticas**  
*Marangoni C, De Chiara L, Faedda G*  
*Current Psychiatry Reports 17(8), Ago 2015* ..... 11

**5 - Actualización sobre la Epigenética de las Psicosis y el Autismo**  
*Abdolmaleky H, Zhou J, Thiagalilingam S*  
*Epigenomics 7(3):427-449, Jun 2015* ..... 13

**6 - Pregabalina para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, Respuesta Inadecuada al Tratamiento Antidepresivo y Síntomas Depresivos Graves**  
*Olivares J, Alvarez E, López-Gómez V y col.*  
*International Clinical Psychopharmacology, Jun 2015* ..... 17

### Novedades seleccionadas

**7 - Ventajas de la Agomelatina en Pacientes Diabéticos con Depresión y Ansiedad**  
*Kang R, He Y, Jiang J y col.*  
*Neuropsychiatric Disease and Treatment 11:1307-1311, May 2015* ..... 19

**8 - Riesgo Cardiovascular Elevado en Pacientes Bipolares con Síntomas Psicóticos**  
*Prieto M, McElroy S, Frye M y col.*  
*Bipolar Disorders, Jun 2015* ..... 20

**9 - Los Síntomas Disociativos se Relacionan con el Trastorno Bipolar**  
*Hariri A, Gulec M, Gulec H y col.*  
*Journal of Affective Disorders, May 2015* ..... 21

**10 - Diferencias entre los Sexos en las Tasas de Depresión**  
*Albert P*  
*Journal of Psychiatry & Neuroscience 40(4):219-221, Jul 2015* ..... 23

**11 - La Interacción entre la Depresión y la Hipertensión Influye sobre los Volúmenes Cerebrales**  
*Meurs M, Groenewold N, De Jonge P y col.*  
*Neuroimage Clinical, Mar 2015* ..... 23

**12 - Utilidad de la Agomelatina en Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada**  
*Levitan M, Papelbaum M, Nardi A*  
*Neuropsychiatric Disease and Treatment 11:1149-1155, May 2015* ..... 25

Contacto directo ..... 27  
 Autoevaluaciones de lectura, 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 |
|--------------------------------|--------------------|
| Cardiología                    | 8, 11              |
| Diabetología                   | 7                  |
| Diagnóstico por Imágenes       | 11                 |
| Endocrinología y Metabolismo   | 10                 |
| Epidemiología                  | A                  |
| Farmacología                   | 6, 7, 12           |
| Genética Humana                | 2, 3, 5            |
| Medicina Farmacéutica          | 7, 12              |
| Medicina Interna               | A, 7               |
| Neurología                     | A, 11              |
| Psicofarmacología              | 5-7, 12            |
| Psiquiatría Clínica del Adulto | 1, 3-9, 11, 12     |
| Psiquiatría Infantojuvenil     | 4                  |
| Salud Mental                   | 1-12               |
| Salud Pública                  | 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)

Eliás 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 N° 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/Trabajos 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](http://www.siicasalud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

# Colección Trabajos Distinguidos Serie Psiquiatría

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://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)

Eliás 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, Andrés Zubrzycki.

### Fuentes científicas

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina  
Acta Psiquiátrica 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  
Psychiatry 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 - Estabilidad temporal del diagnóstico de trastorno bipolar

### *Temporal stability of diagnosis of bipolar disorder*

Jorge López Castromán

Médico, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

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

La estabilidad diagnóstica ha sido definida como la medida en la que un diagnóstico es confirmado en evaluaciones consecutivas<sup>1,2</sup> y a falta de un correlato biológico puede representar la mejor prueba para validar y predecir el curso de los diagnósticos psiquiátricos.<sup>3</sup>

El trastorno bipolar es considerado una enfermedad crónica y, como tal, una vez establecido, el diagnóstico debería ser estable. La comorbilidad médica y psiquiátrica es muy frecuente en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar<sup>4</sup> y puede contribuir a la inestabilidad del diagnóstico, sobre todo en las primeras consultas.

Estudios previos sobre la estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar han encontrado que ésta era moderada o alta,<sup>1,5</sup> pero otros trabajos indican una alta frecuencia de errores diagnósticos.<sup>6</sup> En todo caso, pocos autores han investigado hasta el momento el cambio diagnóstico en el trastorno bipolar o las relaciones entre los distintos diagnósticos en su evolución.

El objetivo del presente estudio\* fue llevar a cabo una evaluación ecológica en múltiples escenarios clínicos de la estabilidad temporal del trastorno bipolar y de los cambios diagnósticos habituales a lo largo de su curso. Para ello se describen los cambios de diagnóstico y los errores asociados en una muestra de 1 153 pacientes mayores de 18 años, todos ellos diagnosticados al menos en una ocasión de trastorno bipolar y con un seguimiento mínimo de 10 visitas.

Utilizamos un registro clínico que recoge la atención psiquiátrica ambulatoria en dos Centros de Salud Mental y las asistencias en el servicio de urgencias y la unidad

de hospitalización psiquiátrica de un área sanitaria urbana de 240 000 habitantes, aproximadamente. En total, 25 152 pacientes fueron atendidos desde el 1 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2004. Antes de iniciar el análisis se ha realizado la conversión automática de todos los diagnósticos a CIE-10. Entre los pacientes que cumplían los requisitos de inclusión se usó como criterio de estabilidad diagnóstica que mantuvieran el diagnóstico de trastorno bipolar en al menos el 75% de las visitas.

De los 342 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar en la primera consulta el 46.1% mantuvo el diagnóstico estable; sin embargo, se cometió un error inicial de subdiagnóstico, ya que 108 individuos que posteriormente se mostraron estables no fueron diagnosticados en la primera visita. Inversamente, observamos que 184 de los 342 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar en la primera visita obtuvieron en su evolución al menos un 25% de diagnósticos diferentes y podrían ser considerados como sobrediagnóstico inicial. En la última visita, 443 sujetos fueron diagnosticados como bipolares, pero 209 no mantuvieron criterios de estabilidad en su evolución y podrían por tanto considerarse como sobrediagnóstico final.

También encontramos un error final de subdiagnóstico, ya que 32 pacientes estables no fueron diagnosticados en la última visita evaluada. La consistencia prospectiva o grado de coincidencia del diagnóstico otorgado en la primera consulta registrada con la última consulta registrada fue del 49.4%. En sentido contrario, la consistencia retrospectiva, medida en que coincide el último diagnóstico con el otorgado en la primera consulta, fue del 38.1%. No se hallaron diferencias en la consistencia del diagnóstico ni en la duración del seguimiento entre los datos procedentes de las asistencias en consulta y aquellos procedentes de la unidad de hospitalización o de las atenciones en urgencias.

Encontramos que el principal factor de confusión, en coincidencia con estudios previos,<sup>7</sup> son los diagnósticos del espectro de esquizofrenia (F2), que aparecen casi en una de cada cuatro visitas al psiquiatra de los pacientes del estudio. Pero también otras categorías presentan

solapamiento: los trastornos de ansiedad (F4), los trastornos de personalidad (F6) y los trastornos por consumo de sustancias. La consistencia temporal del trastorno afectivo bipolar fue menor que la encontrada en estudios previos y entendemos que muchos de estos resultados se encuentran limitados por el empleo de un número escaso de evaluaciones así como por la corta duración de seguimiento. En nuestra muestra sólo uno de cada cuatro pacientes (23.1%) recibió en forma coincidente, en más del 75% de las visitas, el diagnóstico de trastorno bipolar. La cifra resulta especialmente llamativa dado que los profesionales que establecían el diagnóstico tenían acceso a las historias clínicas de los pacientes.

En este sentido, nuestros resultados enfatizan la necesidad en el ámbito de la clínica de adoptar una perspectiva longitudinal, opuesta a las evaluaciones realizadas de forma transversal, y la importancia de utilizar múltiples fuentes de información para prevenir los errores en el diagnóstico del trastorno bipolar. Del mismo modo, los resultados de nuestro estudio cuestionan la validez de los

trabajos de investigación previos basados en estudios de seguimiento a corto plazo al no existir tiempo suficiente para lograr la estabilización de los diagnósticos.

Sin embargo, hay limitaciones al alcance de estos hallazgos al carecer de datos sobre el seguimiento de los pacientes hasta la primera visita registrada y sobre los circuitos alternativos de atención (ámbito privado o cambio de domicilio). Son necesarios nuevos trabajos que cubran un mayor espacio temporal en la evolución de los pacientes y que analicen los itinerarios seguidos por los diagnósticos hasta la estabilidad del trastorno bipolar, considerando los factores relacionados con la inestabilidad diagnóstica para estudiar simultáneamente la evolución del diagnóstico y la evolución de los factores relacionados.

El presente trabajo cobra especial importancia en vista de las graves repercusiones a las que dan lugar las dificultades en el diagnóstico correcto del trastorno bipolar, que aumentan significativamente los costos personales y económicos de la enfermedad.<sup>8</sup>

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

**\* Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado en *Actas Españolas de Psiquiatría* 36(4):205-209, Jul 2008. 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

1. Fennig S, Kovasznay B, Rich C, et al. Six-month stability of psychiatric diagnoses in first-admission patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 151:1200-1208, 1994.
2. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 60(7):709-717, 2003.

3. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Kamali M, Larkin C, et al. Diagnostic stability four years after a first episode of psychosis. *Psychiatric Services* 56(9):1084-1088, 2005.
4. McElroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 65(15):35-44, 2004.
5. Chen Y, Richard D, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 186(1):17-23, 1998.
6. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions

- and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64(2):161-174, 2003.
7. Kessing LV. Diagnostic stability in bipolar disorder in clinical practise as according to ICD-10. *Journal of Affective Disorders* 85:293-299, 2005.
  8. Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disorders* 5:456-463, 2003.

### Cómo citar este artículo

López Castromán J. Estabilidad temporal del diagnóstico de trastorno bipolar. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(6):4-5, Ago 2015.

### How to cite this article

López Castromán J. Temporal stability of diagnosis of bipolar disorder. *Trabajos Distinguidos Psiquiatría* 1(6):4-5, Ago 2015.

## Autoevaluación del artículo

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica de características definidas.

**¿Cuál de estas afirmaciones relacionadas con la enfermedad bipolar es correcta?**

- A, El diagnóstico debería ser estable; B, La comorbilidades médicas y psiquiátricas son muy frecuentes; C, Ambas son correctas; D, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/100149](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/100149)

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Comparación entre el Trastorno Bipolar con Síntomas Psicóticos, el Trastorno Esquizoafectivo y la Esquizofrenia: Estudio Internacional y Multicéntrico

Tondo L, Vázquez G, Baldessarini R y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Comparison of Psychotic Bipolar Disorder, Schizoaffective Disorder, and Schizophrenia: An International, Multisite Study]

Acta Psychiatrica Scandinavica, Jun 2015

*El trastorno bipolar con síntomas psicóticos, el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia difieren entre sí al considerar factores sociodemográficos y clínicos. El funcionamiento de los pacientes con trastorno bipolar con síntomas psicóticos fue el más adecuado, en tanto que el trastorno esquizoafectivo se posicionó en un lugar intermedio.*

La clasificación de los trastornos psicóticos varía según el autor y el período considerado. El trastorno esquizoafectivo fue definido a principios del siglo XX, aunque dicha proposición fue heterogénea. La enfermedad se consideró una categoría residual en pacientes que no reúnen los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar (TBP) con características psicóticas. También se consideró una forma moderada de esquizofrenia, una forma grave de TBP o una enfermedad independiente, entre otras acepciones. Durante las últimas décadas, el trastorno esquizoafectivo se definió como una enfermedad crónica con características similares a la esquizofrenia y, en la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), fue incluido entre los trastornos relacionados con la esquizofrenia. De todos modos, hasta el momento, el trastorno esquizoafectivo no se definió con precisión.

En el presente estudio, los autores compararon variables sociodemográficas y clínicas entre los pacientes con trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia o TBP con síntomas psicóticos, provenientes de diferentes contextos clínicos y demográficos. Los investigadores propusieron que los grupos diferirían entre sí y que las variables correspondientes a los pacientes con trastorno esquizoafectivo serían intermedias en comparación con las relacionadas con los dos trastornos restantes.

### Pacientes y métodos

La información fue recabada en centros de atención ubicados en la Argentina, España e Italia, entre otros países. Los datos de interés correspondientes a

2 269 pacientes internados o ambulatorios, con TBP con síntomas psicóticos, trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia, fueron recabados durante un período mínimo de 12 meses. Las variables sociodemográficas de interés incluyeron el sexo, la edad, el nivel educativo, la situación laboral y el estado civil. Las características clínicas consideradas fueron el antecedente familiar de TBP, la edad de inicio de la enfermedad, los factores de estrés observados durante los 90 días previos al primer episodio de la enfermedad, el tipo de temperamento, el antecedente de ideación o intentos de suicidio y el consumo de drogas o alcohol.

### Resultados

Un total de 1 435, 463 y 371 pacientes de 42.1 años en promedio presentaron TBP con síntomas psicóticos, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, respectivamente. El 51.6% de los pacientes era de sexo masculino. Los trastornos esquizoafectivo y bipolar con síntomas psicóticos no difirieron significativamente en cuanto al nivel educativo y la tendencia suicida, en tanto que el trastorno esquizoafectivo fue similar a la esquizofrenia en términos de educación, factores de estrés y abuso de drogas. En general, los factores evaluados difirieron significativamente entre el TBP con síntomas psicóticos y la esquizofrenia.

La comparación entre los trastornos indicó diferencias significativas y de magnitud similar entre el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia o el TBP con síntomas psicóticos. La diferencia más acentuada tuvo lugar entre el TBP con síntomas psicóticos y la esquizofrenia. La evaluación de los factores sociodemográficos indicó una probabilidad significativamente superior de tener trabajo o estar casado entre los pacientes con TBP con síntomas psicóticos en comparación con aquellos con trastorno esquizoafectivo. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con TBP con síntomas psicóticos presentaron factores de estrés más cercanos al momento del inicio de la enfermedad.

Los pacientes con trastorno esquizoafectivo tuvieron una probabilidad superior de estar casados, tener empleo o ser de sexo femenino en comparación con los pacientes esquizofrénicos. Los actos y pensamientos suicidas y los rasgos ciclotímicos o hipertímicos también fueron más frecuentes entre los pacientes con trastorno esquizoafectivo. El TBP con síntomas psicóticos se asoció con mayor posibilidad de estar casado, ser de mayor edad y de sexo femenino, tener empleo y una edad mayor, presentar rasgos hipertímicos o ciclotímicos, abuso de drogas y tendencia suicida en comparación con la esquizofrenia.



## Discusión

Los resultados obtenidos permitieron indicar que los pacientes con TBP con síntomas psicóticos presentan un perfil educativo, laboral, social e interpersonal más favorable en comparación con aquellos con trastorno esquizoafectivo. A su vez, este último grupo presentó un perfil más favorable al respecto en comparación con los pacientes con esquizofrenia. Dicha clasificación coincidió con lo observado al evaluar factores clínicos negativos, como la ideación suicida, que fue menos prevalente en caso de esquizofrenia. Tanto la prevalencia superior de factores de estrés al inicio de la enfermedad como la edad mayor de inicio observados en pacientes con TBP con síntomas psicóticos coinciden con la sensibilidad al estrés vinculada con el comienzo del trastorno. Es decir, los pacientes con TBP con síntomas psicóticos serían más sensibles a los factores del entorno en comparación con otros individuos con trastornos psicóticos. La edad de atención fue mayor en presencia de TBP con síntomas psicóticos en comparación con el trastorno esquizoafectivo o la esquizofrenia; esto podría deberse a la gravedad menor del cuadro clínico.


El estudio permitió identificar diferencias significativas e independientes entre los diagnósticos. Dichos contrastes eran esperables y avalan la utilidad de los métodos empleados al realizar el estudio. Asimismo, los hallazgos obtenidos indican que el trastorno esquizoafectivo es una enfermedad intermedia, desde el punto de vista clínico y sociodemográfico, entre el TBP con síntomas psicóticos y la esquizofrenia. De hecho, el trastorno esquizoafectivo no fue significativamente más similar a ninguna de las otras enfermedades desde una perspectiva nosológica. No obstante, no es posible definir si los grupos representaron diferentes trastornos o conformaron un espectro de manifestaciones clínicas de una sola enfermedad. En consecuencia, los autores señalan que la inclusión del trastorno esquizoafectivo entre los trastornos relacionados con la esquizofrenia no sería correcta. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener más información al respecto, aunque la mayoría de los factores evaluados por los autores fue de fácil identificación y pueden resultar útiles para definir el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Entre las limitaciones del presente estudio se destacan las características de las muestras de los pacientes evaluados, que restringen la generalización de los resultados obtenidos. También es posible que existan diferencias entre los sitios de estudio, relacionadas con la aplicación de los criterios diagnósticos. Por último, no se incluyeron evaluaciones neuropsicológicas.

## Conclusión

El TBP con síntomas psicóticos, el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia difieren significativamente entre sí al considerar factores sociodemográficos y clínicos. El funcionamiento de los

pacientes con TBP con síntomas psicóticos fue mejor en comparación con el resto de los participantes, en tanto que el trastorno esquizoafectivo se posicionó en un lugar intermedio. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147504](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147504)

## 2 - Estrés Traumático y Metilación del ADN: Una Revisión Crítica

Vinkers C, Kalafateli A, Boks M y colaboradores

University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos

[*Traumatic Stress and Human DNA Methylation: A Critical Review*]

*Epigenomics* 7(4):593-608, Jun 2015

*Los factores ambientales influyen sobre la metilación del ADN durante toda la vida. Según la información disponible, existe una relación entre el entorno temprano, los cambios epigenómicos y la conducta del individuo.*


Los mecanismos epigenéticos afectan la transcripción y la expresión genética e incluyen la metilación del ADN, entre otras modificaciones. A su vez, los factores ambientales influyen sobre la metilación del ADN durante toda la vida. Los resultados de diferentes estudios en animales permiten indicar una relación entre el entorno temprano, los cambios epigenómicos y la conducta. Asimismo, los cuidados maternos provocan cambios duraderos del nivel de metilación del ADN en la región promotora del gen del receptor para glucocorticoides. En la actualidad se cuestiona si dichos mecanismos también tienen lugar en los seres humanos. Según lo hallado en estudios clínicos, el estrés traumático aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos, más allá de las diferencias interindividuales.

La presente revisión se llevó a cabo con el fin de evaluar la relación entre el estrés traumático y la metilación del ADN durante diferentes períodos de la vida.

### Período prenatal

Hasta el momento no existen investigaciones de asociación genética sobre el efecto del estrés traumático prenatal en términos de metilación del ADN. No obstante, en estudios transversales se informó una relación entre la exposición prenatal a la depresión y la metilación de sitios de 42 CpG. En cambio, en otro estudio no se halló una asociación significativa similar en pacientes con depresión o trastorno bipolar.

El análisis de genes candidatos en adultos indicó un aumento de la metilación del promotor del gen NR3C1 (39 CpGs) en hijos de pacientes con trastorno

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

por estrés postraumático (TEPT). En cambio, los niveles de metilación disminuyeron si el TEPT tenía lugar en ambos padres. En otro estudio, la evaluación de 25 mujeres que habían sufrido situaciones violentas durante el embarazo indicó un aumento de los niveles de metilación en el promotor del gen *NR3C1* en la descendencia.

La proteína transportadora de serotonina se encuentra codificada en el gen *SLC6A4*. La depresión durante el segundo trimestre de embarazo se correlacionó en forma negativa con la metilación de la región promotora. En cambio, esta enfermedad no tuvo efectos sobre la metilación del gen *BDNF*. Otros genes candidatos identificados en sangre de cordón umbilical fueron evaluados en relación con el estado de ánimo materno. Por ejemplo, el gen *MEG3* se asoció con el aumento del nivel de metilación en madres depresivas.

### Entorno temprano

En un estudio de asociación genómica se evaluaron las consecuencias del abuso infantil sobre la expresión del ARN mensajero y la metilación del ADN en adultos con TEPT. La presencia de esta enfermedad se vinculó con la metilación diferencial de una región de 398 CpGs. En otro trabajo, las situaciones adversas de crianza durante el inicio de la adolescencia se relacionaron con la metilación diferencial del ADN en 139 CpG sólo en presencia de estrés materno, pero no paterno. También se informó la metilación de regiones promotoras en hombres con antecedente de abuso infantil, así como un nivel elevado de metilación en presencia de maltrato infantil en diferentes genes. Otros autores realizaron un estudio transversal en hombres de mediana edad y hallaron una asociación significativa entre el entorno temprano y los niveles de metilación en regiones promotoras de numerosos genes.

En cuanto al estudio de genes candidatos, el gen *NR3C1* fue el más evaluado debido al papel importante de los receptores de glucocorticoides sobre la actividad del eje hipotalámico-hipófiso-adrenal. Por ejemplo, en individuos con antecedente de abuso infantil que cometieron suicidio se observó la metilación diferencial en determinadas regiones del gen, a diferencia de lo hallado en sujetos que fallecieron por otros motivos. También se observó una disminución significativa de la expresión de los receptores de glucocorticoides a nivel hipocámpal. El estudio de individuos con depresión permitió observar una asociación entre la pérdida de los padres y el abuso sexual durante la infancia y el nivel de metilación del ADN en la región promotora del gen *SLC6A4*. Este hallazgo coincide con lo informado en otras investigaciones sobre la modificación epigenética del transportador de serotonina.

### Adolescencia y adultez

En un estudio de asociación genómica se evaluaron las diferencias de metilación en una región de 27 000 CpGs en 100 individuos; 23 presentaban TEPT y el resto no tenía este trastorno. La presencia de TEPT se vinculó con un nivel superior de metilación de genes correlacionado en forma negativa o positiva con la cantidad de eventos traumáticos. Dichos genes se relacionaron con funciones inmunológicas y de proliferación celular.

En cuanto a los estudios de genes candidatos, en adolescentes con antecedentes de experiencias estresantes y trauma durante la infancia se observó aumento de la metilación genómica a nivel del promotor del gen *NR3C1*. El trauma infantil también se vinculó con el aumento significativo del promotor del gen *NR3C1*, en tanto que en un estudio reciente se informó un nivel inferior de metilación del promotor *NR3C1* en veteranos de combate con TEPT. Otros autores hallaron cambios del nivel de metilación del ADN en la región promotora del gen *NR3C1* según el sexo en pacientes con TEPT. Por último, la evaluación del perfil de metilación del ADN correspondiente al promotor del gen *SLC6A4* en adultos jóvenes no indicó una relación con la exposición reciente a eventos estresantes o traumáticos.

### Discusión

Los resultados obtenidos permitieron indicar la hipermetilación del promotor del gen *NR3C1* en presencia de estrés, aunque los datos disponibles al respecto son heterogéneos. Además, deben considerarse limitaciones, como las dificultades para evaluar la metilación del ADN en forma precisa y comparar los resultados obtenidos en diferentes estudios. Esto es destacable si se tiene en cuenta la importancia de detectar diferencias biológicamente significativas, aunque sean pequeñas. Otra cuestión a considerar es la biología específica de las diferentes especies, ya que los estudios se realizan tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Además, los individuos muestran heterogeneidad en cuanto a las variables biológicas, genéticas, psicológicas y ambientales que los afectan. De hecho, hasta el momento, las observaciones correlativas significativas verificadas en animales de experimentación no fueron replicadas en seres humanos.

Muchos de los estudios evaluados en el presente análisis fueron realizados en muestras de sangre. No obstante, se desconoce la importancia de los hallazgos obtenidos en sangre periférica para el funcionamiento cerebral. A esto se suma la dificultad de evaluar muestras de sangre en tejidos *post mortem* y de extraer el ADN en muestras más homogéneas. Según los investigadores, es necesario contar con comparaciones de muestras de sangre periférica pertenecientes a tejido cerebral *post mortem* y a individuos vivos. Asimismo, sería de utilidad comparar resultados obtenidos en el tejido cerebral y en sangre periférica. Un tema especialmente relevante sobre los mecanismos



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

epigenéticos subyacentes a los efectos del estrés traumático es la relación entre la variación genética y la metilación del ADN. De acuerdo con los datos disponibles, la variación genética tiene consecuencias notorias sobre los niveles basales de metilación. Asimismo, la susceptibilidad ante la exposición a los factores ambientales también parece relacionarse con el perfil de variación genética.

Desde el punto de vista metodológico, todos los resultados evaluados fueron obtenidos en estudios transversales. Esto impide la obtención de conclusiones definitivas en cuanto a la asociación causal entre el estrés traumático y la metilación del ADN. La realización de estudios longitudinales será de utilidad para esclarecer los datos existentes. Además, las investigaciones destinadas a identificar variables de confusión son importantes para obtener resultados más concluyentes. A esto se suma la importancia de contar con métodos de análisis fiables y comparables y comprender la variabilidad de la metilación del ADN en individuos sanos. La superación de las limitaciones mencionadas permitirá conocer las consecuencias funcionales y biológicas de la modificación del nivel de metilación del ADN.

### Conclusión

La información disponible en la actualidad sobre la relación entre el estrés traumático y la metilación del ADN se ve limitada por cuestiones metodológicas y por la falta de resultados sistemáticos. La heterogeneidad de los resultados se debe a la escasa disponibilidad de estudios, a la inclusión de pocos participantes, al tipo de tejidos seleccionados y a los sesgos de publicación, entre otras limitaciones. Lo antedicho permite suponer que es necesario contar con más estudios para obtener conclusiones definitivas sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en el contexto de los eventos que transcurren entre la exposición a factores ambientales de estrés y la aparición de trastornos psiquiátricos. Además, no existen estudios longitudinales que permitan inferir una asociación causal entre el estrés traumático, la metilación del ADN y su persistencia a lo largo de la vida. Dadas las consecuencias duraderas del estrés traumático sobre los sistemas metabólico, endocrino e inmunitario y su influencia sobre el riesgo de trastornos psiquiátricos, resulta fundamental el estudio del efecto del estrés sobre la metilación del ADN, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147514](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147514)

### 3 - Epigenética de los Trastornos Psiquiátricos Relacionados con el Estrés e Interacción con los Genes y el Entorno

*Klengel T, Binder EB*

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Alemania

*[Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene X Environment Interactions]*

**Neuron** 86(6):1343-1357, Jun 2015

---

*Los mecanismos epigenéticos son modificaciones postranscripcionales y químicas, entre otras, que están involucrados en los efectos de los factores ambientales en la aparición de trastornos psiquiátricos. Mediante dichos mecanismos se modifica la expresión genética, sin cambiar la secuencia de ADN.*

---

Los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés se encuentran influenciados por factores genéticos y ambientales. Las experiencias adversas, especialmente las que tienen lugar en etapas tempranas de la vida, aumentan el riesgo de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. También se halló que la adversidad prenatal generada por los trastornos mentales maternos constituye un factor de riesgo psiquiátrico para el niño. Los factores adversos mencionados se asocian con cambios en la regulación de las hormonas del estrés, cuya relación causal con la aparición de trastornos psiquiátricos se definió en estudios anteriores. En cuanto a la contribución genética, los datos disponibles son limitados. Esto se debe a cuestiones como la imprecisión fenotípica de los trastornos o la magnitud pequeña de efecto de cada contribución genética.

Los mecanismos epigenéticos son modificaciones postranscripcionales y químicas, entre otras, que están involucrados en los efectos de los factores ambientales en la aparición de trastornos psiquiátricos. Mediante dichos mecanismos se modifica la expresión genética, sin cambiar la secuencia de ADN. En la actualidad, es sabido que las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, son reversibles y dinámicas y desempeñan un papel importante en cuanto a la patogénesis de los trastornos psiquiátricos.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre las modificaciones epigenéticas generadas por factores ambientales, especialmente el abuso y el abandono infantil, y su relación con la predisposición para presentar enfermedades relacionadas con el estrés.

#### Modificaciones epigenéticas relacionadas con el estrés y trauma temprano

Los mecanismos epigenéticos son importantes en la aparición de enfermedades relacionadas con el estrés, aunque la información al respecto generalmente se obtiene mediante la investigación de tejidos periféricos, cuya relación con el sistema nervioso central no es conocida con precisión. En la actualidad se cuenta con información sobre los efectos del estrés a largo plazo mediados por modificaciones postranscripcionales del gen que codifica para la proteína fijadora de metil



CpG tipo 2 (MeCP2). Esta proteína influye sobre la transcripción en respuesta a la activación neuronal. Según lo informado, la separación materna favorece la fosforilación de la proteína MeCP2 y la consiguiente activación de la transcripción de diferentes genes, entre los cuales se incluyen los involucrados en la regulación del eje hipotalámico-hipófiso-adrenal (HPA). En consecuencia, se modifica la acción de los glucocorticoides sobre las neuronas.

El estrés puede tener efectos directos sobre los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, la exposición a los glucocorticoides se correlacionó con la disminución de la metiltransferasa involucrada en la metilación del ADN. También se observó que el estrés afecta la expresión de la histona desacetilasa y el perfil de expresión del ARN mensajero (ARNm) en animales expuestos a factores estresantes tempranos. Lamentablemente, los datos obtenidos en estudios clínicos son escasos en comparación con aquellos obtenidos en animales de experimentación. No obstante, puede sugerirse que el estrés induce modificaciones duraderas al cambiar la expresión de genes involucrados en la regulación epigenética.

La activación de factores de transcripción específicos es otro mecanismo molecular que provoca cambios epigenéticos duraderos en respuesta al estrés. Esto se observó al evaluar la actividad del factor de transcripción Sp-1, con la consiguiente inhibición local de la metilación del ADN. La activación del factor nuclear tipo 1A (NF1A [*nuclear factor 1 a-type*]), en presencia de cuidados maternos, es otro ejemplo válido, así como el aumento de la expresión del factor de transcripción NGFI-A relacionado con la señalización serotoninérgica a nivel hipocampal. En este último caso se observa disminución de la metilación del promotor y aumento de la expresión de receptores para glucocorticoides (GR).

Existe otra vía involucrada en la aparición de cambios epigenéticos duraderos ante la exposición a factores ambientales mediada por la expresión de ARN no codificante y asociación con las vías relacionadas con el estrés. Dichos cambios se correlacionaron con el funcionamiento del eje HPA. De hecho, los micro-ARN regularían la expresión de los GR mediante un mecanismo sensible al estrés, de carácter endocrino y conductual. También es posible que exista una interacción entre la regulación de la transcripción genética a corto plazo mediada por ARN pequeños no codificantes y los cambios más duraderos conferidos por la metilación del ADN. Finalmente, los investigadores sugieren que el estadio de maduración durante el cual tiene lugar la exposición a los factores de riesgo ambientales es un determinante de las consecuencias epigenéticas de dicha exposición.

### **Dirección, localización genómica y efectos funcionales de los cambios epigenéticos relacionados con el estrés**

Según señalan los expertos, un tema a evaluar es la existencia de conceptos unificadores para los

cambios epigenéticos relacionados con el estrés, como por ejemplo una dirección común, una agrupación o vía final común. En general, en los estudios disponibles se señalan respuestas diversas del epigenoma ante la exposición al estrés, como la hipometilación y la hipermetilación simultáneas del ADN. Las investigaciones del genoma completo destinadas a evaluar los efectos epigenéticos del trauma temprano indican la aparición de cambios coordinados ante la exposición temprana al estrés. No obstante, no se conoce con precisión cómo aparecen dichos efectos luego de un estímulo ambiental. Es posible que diferentes entornos generen la activación de cascadas determinadas de transducción y cambios epigenéticos en regiones reguladoras del genoma. Luego, los cambios generales de la expresión inducirían modificaciones epigenéticas en regiones amplias del genoma.

Los cambios relacionados con el estrés temprano tienen lugar en diferentes regiones genómicas y no se concentran en las islas CpG. De hecho, se sugiere que los cambios epigenéticos relacionados con el estrés se localizan preferentemente por fuera de dichas islas y de las regiones promotoras. Por ejemplo, en niños víctimas de abuso se observaron cambios preferentemente en el cuerpo de los genes y en regiones con un contenido bajo de CpG. En consecuencia, la respuesta epigenética a los factores estresantes ambientales tempranos parece vincularse con elementos reguladores de acción generalizada.

De acuerdo con lo observado en los sitios cercanos al primer exón, es decir, al inicio de la transcripción genética, la metilación del ADN disminuye la expresión, en tanto que la disminución de la metilación aumenta la transcripción. No obstante, dicho mecanismo no es tan claro en otras regiones del genoma, donde la metilación puede facilitar la expresión genética según su ubicación, sus características y las proteínas afectadas. Dado que los cambios epigenéticos relacionados con el estrés generalmente se localizan por fuera de la región promotora, su correlación con la expresión genética es variable.

### **Especificidad tisular de los cambios epigenéticos**

La respuesta al estrés tiene lugar en diferentes órganos y sistemas. Una desventaja de los estudios neuropsiquiátricos es la falta de accesibilidad del tejido cerebral para su evaluación, ya que se desconoce la importancia de los hallazgos obtenidos en los tejidos periféricos. De todos modos, es sabido que determinadas vías de señalización son comunes a diferentes tejidos, incluido el cerebral. Por ejemplo, la activación del eje HPA provocada por el estrés genera aumento del nivel de cortisol y activación de los GR, con la consiguiente adaptación epigenética de los diferentes tejidos.

Si bien las experiencias tempranas afectan tejidos diferentes y los efectos epigenéticos no sólo tienen lugar a nivel cerebral, es necesario contar con estudios adicionales que permitan identificar qué cambios

son específicos de determinados tejidos. Según lo observado en estudios recientes, la evaluación de los cambios involucrados en la aparición de enfermedades psiquiátricas puede tener lugar en ADN proveniente de células de sangre periférica, de saliva y de exudado de fauces. Esto es beneficioso, dada la facilidad para obtener dichas células en pacientes de diferentes edades. De todos modos, es necesario contar con más información al respecto.

### Consideraciones finales

Las consecuencias de los factores ambientales y la exposición a las experiencias traumáticas tempranas en términos de aparición de trastornos relacionados con el estrés son conocidas, al igual que la variabilidad interindividual de dichos efectos. De hecho, los estudios sobre la interacción de los genes con el entorno en el campo de la psiquiatría, disponibles en la actualidad, son abundantes. En cambio, la información existente acerca de la modulación genética de los efectos de los factores ambientales positivos y protectores es limitada, a pesar de su importancia para comprender los mecanismos involucrados en la resiliencia de cada individuo expuesto al estrés.


Dada la reversibilidad de los cambios epigenéticos inducidos por el entorno, es posible que éstos puedan constituir objetivos terapéuticos. Si bien el empleo de drogas destinadas a afectar las modificaciones epigenéticas en el campo de la psiquiatría aún se debate, es sabido que los antidepresivos y otros fármacos relacionados ejercen efectos epigenéticos. No obstante, la localización y la dirección de los cambios epigenéticos involucrados en la aparición de enfermedades psiquiátricas son variables y, hasta el momento, no pueden definirse con precisión. Una utilidad adicional de los indicadores epigenéticos parece ser la evaluación de los efectos de una estrategia terapéutica determinada, por ejemplo, la psicoterapia.

Los mecanismos epigenéticos y su papel en la aparición de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés representan un campo de investigación en plena evolución. Los resultados de los estudios al respecto permitirán comprender la fisiopatología de las enfermedades mentales y los mecanismos relacionados con la interacción de los genes con el entorno. La obtención de información adicional sobre la aplicabilidad de los hallazgos obtenidos en diferentes tejidos periféricos resultará esclarecedora y posibilitará la creación de biomarcadores y estrategias terapéuticas alternativas para los pacientes con trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés.

### Conclusión

De acuerdo con los resultados de los estudios epidemiológicos existentes, la aparición de enfermedades responde a la acción combinada de factores genéticos y ambientales. En este sentido, se destaca el papel de los factores de estrés y los traumas tempranos, ya que generan cambios moleculares duraderos mediados por modificaciones epigenéticas

que determinan el estado de salud del individuo según su predisposición genética. La comprensión de los mecanismos involucrados en la aparición de trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés es importante para crear estrategias terapéuticas y preventivas eficientes, concluyen los autores.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147511](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147511)

## 4 - Trastorno Bipolar y TDAH: Comorbilidad y Distinciones Diagnósticas

Marangoni C, De Chiara L, Faedda G

Centro Lucio Bini, Rome, Italia

[*Bipolar Disorder and ADHD: Comorbidity and Diagnostic Distinctions*]

*Current Psychiatry Reports* 17(8), Ago 2015

---

*La comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el trastorno bipolar es frecuente. Dada la ausencia de biomarcadores y las características en común entre ambos cuadros, el diagnóstico y el tratamiento correctos y oportunos son fundamentales.*

---

La comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno bipolar (TBP) es frecuente. Ambos trastornos generan una cantidad considerable de prescripciones de estimulantes, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo en la población pediátrica. Lamentablemente, hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la causa del TDAH y el TBP y su diagnóstico. Dada la ausencia de biomarcadores y las características en común entre ambos cuadros, el diagnóstico y el tratamiento correctos y oportunos son fundamentales.

La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los factores epidemiológicos, clínicos y relacionados con los antecedentes familiares, el curso y la respuesta al tratamiento que pueden ser de utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre el TDAH y el TBP en la población pediátrica.

### Diagnóstico diferencial entre el TDAH y el TBP

El diagnóstico diferencial entre el TDAH y el TBP puede resultar complicado debido a que ambas enfermedades comienzan a edades tempranas, tienen síntomas y comorbilidades en común y no pueden evaluarse en forma fidedigna si sólo se tiene en cuenta lo informado por los pacientes, entre otras cuestiones. En ausencia de complicaciones, la conducta agresiva, la elevación del estado de ánimo y la afectación del sueño indican mayor probabilidad de TBP. En cambio, la desorganización, la ineficiencia y la inquietud vinculadas con la falta de atención y la tendencia a la distracción y el olvido indican mayor posibilidad de TDAH. La mayoría de los niños con TDAH presentan comorbilidades, principalmente el trastorno disocial u oposicionista desafiante; esto dificulta el diagnóstico diferencial entre

el TDAH y el TBP, además de aumentar el riesgo de agresividad.

### Epidemiología

Se estima que la prevalencia de TDAH en la población en edad escolar varía entre el 1.7% y el 16%, en tanto que en la población adulta sería del 1% al 5%. Además, en un tercio de los casos, el TDAH diagnosticado en la infancia persiste durante la adultez. En cuanto al TBP, la prevalencia en adultos y niños sería del 2.1% y el 1.8%, respectivamente. La mayoría de los adultos con TBP recibió el diagnóstico antes de los 18 años. Tanto el TDAH como el TBP prevalecen más en varones que en mujeres. Las comorbilidades más frecuentes observadas en pacientes con TBP incluyen los trastornos de ansiedad, el TDAH, los trastornos perturbadores de conducta y los trastornos por consumo de drogas. En adolescentes, la comorbilidad entre el TDAH y los trastornos disocial, oposicionista desafiante, bipolar y relacionada con el consumo de drogas aumenta el riesgo de TBP.

### Características clínicas

El diagnóstico diferencial entre el TDAH y los episodios maníacos o mixtos generados por el TBP puede abordarse de diferentes formas. Por ejemplo, se propone la comparación entre ambos síndromes mediante la eliminación de los síntomas en común. Por ejemplo, la grandiosidad, la hipersexualidad, la disminución de la necesidad de sueño y otros rasgos maníacos son más frecuentes en pacientes con TBP, con excepción del aumento del nivel de energía y la tendencia a la distracción. De todos modos, los síntomas que no se observan en ambos trastornos prevalecen menos en comparación con los síntomas en común, lo cual disminuye la probabilidad de realizar un diagnóstico diferencial correcto.

Desde otra perspectiva, algunos autores proponen considerar la aparición cronológica de los síntomas con el fin de identificar diferencias características del curso clínico del TDAH o el TBP. Según lo informado en un estudio, los berrinches, la intolerancia a la frustración, la impulsividad, la agresividad, la falta de atención, la hiperactividad y la irritabilidad permiten identificar a los pacientes bipolares desde una edad de 1 a 6 años. En cambio, la presencia de síntomas más característicos del paciente bipolar adulto resulta útil para identificar a aquellos con TBP de 7 a 12 años. Otros autores hallaron que un período prolongado de elevación del estado de ánimo es útil para realizar el diagnóstico diferencial desde los 3 años, al igual que la irritabilidad grave, la disminución del sueño y la conducta sexual inapropiada. En cambio, la tristeza, los cambios de apetito y la ideación suicida son síntomas que permiten distinguir el TBP del TDAH en pacientes de 7 años aproximadamente.

Según un tercer punto de vista, la aplicación de la *Child Behavior Checklist* (CBCI) puede ser de utilidad para distinguir a los pacientes con TBP de aquellos con TDAH. Concretamente, la evaluación del perfil de desregulación anímica mediante la CBCI puede ser útil para distinguir ambas enfermedades, aunque algunos autores consideran que dicho perfil no es específico del TBP.

### Evaluación de síntomas específicos

El TBP se asocia con hiperactividad o agitación crónica o intermitente, así como con períodos de hipoactividad. En cambio, los niños con TDAH presentan inquietud e hiperactividad elevadas, pero relativamente estables en el tiempo. En consecuencia, la distribución temporal puede ayudar a distinguir entre ambos trastornos. La fluctuación del nivel de energía es otra característica del TBP que afecta los ritmos circadianos, la conducta y el sueño. El insomnio de conciliación se observa tanto en presencia de TDAH como en pacientes con TBP. En cambio, el insomnio intermedio y tardío, las parasomnias, la disminución del tiempo total de sueño, la enuresis y la fragmentación del sueño son más frecuentes en pacientes bipolares.

Las fluctuaciones y la desregulación del estado de ánimo son habituales en pacientes con TDAH, aunque suelen ser secundarios a la disfunción social o académica y no se acompañan por la disminución de la necesidad de sueño. En caso de TBP, la alteración del estado de ánimo es prominente y puede anteceder el diagnóstico. Además, los pacientes bipolares presentan una frecuencia superior de ideación y tendencia suicidas, aunque el TDAH también puede asociarse con dicho síntoma. Finalmente, la psicosis es frecuente en caso de TBP, pero no en pacientes con TDAH.

La agresividad es relativamente frecuente en pacientes con TBP y puede presentarse, o no, durante una rabieta o ser deliberada. Además, sus consecuencias pueden no generar remordimientos. En caso de TDAH, la agresividad surge durante episodios de irritabilidad y las consecuencias son accidentales e intencionadas. La hipersexualidad se observa en presencia de TBP, pero no es un síntoma característico de los pacientes con TDAH. Mientras que los niños con TDAH tienen dificultades académicas relacionadas con la inatención, la falta de concentración y la resistencia para completar las tareas, los pacientes con TBP presentan un desempeño académico más variable y acorde con su estado emocional. La realización de pruebas neuropsicológicas puede resultar útil para distinguir ambos cuadros.

### Antecedentes familiares

El riesgo de TBP se asocia en forma significativa con el antecedente familiar de la enfermedad, principalmente debido a cuestiones genéticas. También se observó una prevalencia de TDAH significativamente superior entre los familiares de los pacientes con TBP tipo I y una prevalencia significativamente superior de TBP tipo I en los familiares de los pacientes con TDAH.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Curso clínico

Los síntomas característicos de TDAH y TBP pueden ser graves o coincidir con cuadros normales vinculados con la maduración. Si los síntomas no alcanzan el umbral clínico, el profesional debe definir si representa una modificación en comparación con el estado inicial del individuo, si puede explicarse por el contexto o la maduración del paciente y si tiene un curso independiente. En general, el diagnóstico de TBP tiene lugar en pacientes con antecedentes de síntomas afectivos. Además, el curso clínico puede ser episódico o crónico, transformarse en un TBP no especificado, para luego definirse el tipo I o II de la enfermedad. De hecho, el requerimiento de periodicidad para diagnosticar el TBP puede resultar en la omisión de casos.

De acuerdo con la información disponible, existen diferentes factores que predicen la persistencia del TDAH durante la vida adulta. La presencia de síntomas en etapas sucesivas de maduración se asoció con conductas antisociales y criminales en la adultez. Además, la trayectoria sintomática de los pacientes con TDAH hiperactivo impulsivo es de mejoría, en tanto que los pacientes con un cuadro predominantemente inatento presentan una evolución clínica más desfavorable.

## Respuesta al tratamiento

Las drogas psicoestimulantes son de utilidad para mejorar el funcionamiento académico y social, así como la conducta de los pacientes. Si bien los beneficios y la seguridad de dicho tratamiento a largo plazo no fueron evaluados en profundidad, la frecuencia de prescripción es cada vez mayor tanto en la población pediátrica como en pacientes adultos. Las anfetaminas pueden aumentar el riesgo de psicosis en pacientes esquizofrénicos asintomáticos y favorecer la repetición de dichos síntomas en presencia de estrés o ante la reexposición a las drogas.

El diagnóstico de TBP o TDAH determina el tratamiento a administrar, en tanto que la comorbilidad entre ambos cuadros indica la necesidad de administrar un tratamiento combinado. Los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos atípicos pueden ser beneficiosos en niños con TBP, pero no mejoran los síntomas de TDAH y causan efectos adversos potencialmente graves. A su vez, los psicoestimulantes no son eficaces para el tratamiento de los pacientes con TBP, además de afectar el sueño y los ritmos circadianos. También, en un estudio se informó que el riesgo de TBP se asocia en forma significativa y positiva con el tratamiento con metilfenidato, las sales mixtas de anfetaminas, la atomoxetina y los antidepresivos, como la fluoxetina, la sertralina y la venlafaxina.

## Conclusión

El TBP y el TDAH tienen características en común que incluyen, más allá de los síntomas, la edad de inicio, las comorbilidades, el curso clínico, la disfunción y la morbimortalidad que generan. El diagnóstico diferencial entre ambos cuadros puede ser difícil

debido a las características clínicas en común. Es necesario contar con estudios de investigación que permitan conocer en profundidad el curso longitudinal, los antecedentes familiares, los factores de riesgo y la respuesta al tratamiento en presencia de TDAH y TBP. Esto podría ser de utilidad para realizar un diagnóstico adecuado, al igual que la obtención de biomarcadores, especialmente en pacientes que presentan comorbilidades.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147506](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147506)

## 5 - Actualización sobre la Epigenética de las Psicosis y el Autismo

Abdolmaleky H, Zhou J, Thiagalingam S

Boston University School of Medicine; Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[An Update on the Epigenetics of Psychotic Diseases and Autism]

*Epigenomics* 7(3):427-449, Jun 2015

*La evaluación del papel de las modificaciones epigenéticas sobre la fisiopatología de las psicosis representa una alternativa para el estudio de las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos como las psicosis y el autismo.*

La realización de estudios de asociación genética, con el objetivo de identificar variantes involucradas en la fisiopatología de los trastornos mentales, fue significativa durante los últimos 20 años. No obstante, no se lograron identificar genes con una magnitud de efecto y un papel etiológico aceptables; esto suscitó la realización de estudios epigenéticos más complejos.

Los autores del presente estudio evaluaron los hallazgos epigenéticos más recientes y sus consecuencias terapéuticas.

### Regulación epigenética del desarrollo normal

Los mecanismos epigenéticos reconocidos hasta el momento incluyen la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la edición del ARN y la interferencia del ARN. Estos mecanismos participan en la programación madurativa e interactúan con el entorno para adaptar al organismo según sus características específicas. Además, se propone que el epigenoma registra las exposiciones al entorno, lo cual se traduce en un tipo de evolución lamarckiana.

La metilación del ADN tiene lugar en los residuos de citosina seguidos por guanina o, con menor frecuencia, adenina. Una vez metiladas, las citosinas son el objetivo de acción de las proteínas fijadoras de ADN, lo cual resulta en la inactivación cromatinica y el silenciamiento genético, por ejemplo, en el contexto de la imprimación genómica. El patrón de metilación del ADN heredado puede modificarse durante el desarrollo según los estímulos del entorno y el perfil genético mediante desmetilación o metilación *de novo*. Las enzimas involucradas en este proceso incluyen las



ADN metiltransferasas, que convierten la citosina en 5-metilcitosina (5-mc), y las familias TET e IDH, que convierten la 5-mc en 5-hidroximetilcitosina (5-hmc). Este proceso es activo en el cerebro adulto y modifica el estado funcional de las neuronas.

La metionina, la vitamina B<sub>12</sub> y el folato son factores determinantes de las reacciones de metilación. De acuerdo con lo observado en animales de experimentación, su desequilibrio durante el embarazo puede resultar en la hipometilación cerebral generalizada del recién nacido. La angustia materna también influye sobre el perfil epigenético cerebral fetal al disminuir la expresión del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF [*brain-derived neurotrophic factor*]), entre otros mecanismos. El abuso de drogas afectaría la metilación hipocampal del ADN y la conducta de la descendencia. Si bien el período fetal se asocia con los cambios más notorios de metilación del ADN, las modificaciones también pueden ser importantes durante la infancia y la adultez y estar influenciadas por el cuidado materno. Según lo hallado en estudios clínicos, la agresión física durante la infancia se asocia con la disminución de la síntesis de serotonina a nivel orbitofrontal en adultos, posiblemente vinculada con la alteración de la metilación del ADN. Según los investigadores, es posible indicar que el epigenoma se encuentra bajo la influencia de factores ambientales, lo cual favorece la aparición de enfermedades mentales.

## Metilación del ADN

### *Alteración de los patrones de metilación del ADN en presencia de autismo y psicosis*

Es sabido que la metilación aberrante del ADN se asocia con la aparición de enfermedades psiquiátricas, como el autismo y los síndromes de X frágil y Rett. Por ejemplo, el síndrome de X frágil se vincula con la hipermetilación de un alelo ubicado en la región 5' del gen *FMR1*, que disminuye la expresión genética y resulta en el fenotipo característico de la enfermedad. En presencia de síndrome de Rett se observa la mutación del gen *MeCP2* ligado al cromosoma X que codifica a una proteína involucrada en la regulación de diferentes genes neuronales. La metilación del promotor de dicho gen también se asoció con el autismo y los trastornos del espectro autista.

Los resultados de estudios realizados durante la última década permiten indicar que la metilación del ADN se relaciona con la esquizofrenia y el trastorno bipolar (TBP). Por ejemplo, se observó la hipermetilación del ADN en la región promotora de los genes *5-HTT (SLC6A4)* y *BDNF* en tejidos de pacientes con esquizofrenia. La metilación aberrante de otros genes también se relacionó con la fisiopatología del TBP y la esquizofrenia y difirió en comparación con lo observado en individuos sanos. Entre los genes hipermetilados en pacientes esquizofrénicos se incluyen *FAM63B* y *RELN*, ambos vinculados con la diferenciación neuronal y la

expresión de genes dopaminérgicos y relacionados con la hipoxia y la infección.

### *Tratamientos psiquiátricos vinculados con la metilación del ADN*

De acuerdo con la información disponible, el tratamiento con olanzapina a largo plazo modifica el nivel de metilación del ADN en diferentes genes identificados en tejidos provenientes del hipocampo, el cerebelo y el hígado. Otro antipsicótico con efectos epigenéticos es la blonanserina, cuya administración se asoció con la metilación del ADN en los genes *DRD2* y *HTR2A* en células de neuroblastoma.

Los estabilizadores del estado de ánimo también aumentaron el nivel general de metilación del ADN. No obstante, también se asociaron con la hipometilación del gen *5-HTT* en células de neuroblastoma, en tanto que en pacientes bipolares que responden al litio se observó la disminución general de la metilación del ADN. A su vez, la reducción de la metilación del promotor del gen *5-HTT* se asoció con la alteración de la respuesta al tratamiento antidepressivo. En consecuencia, los efectos de los antipsicóticos y el litio en pacientes con depresión refractaria no parecen estar mediados por la reducción de la metilación del ADN en la región promotora del gen *5-HTT*.

## Modificación de histonas

### *Modificación de histonas y regulación de la expresión genética*

La modificación de las histonas es un mecanismo epigenético que interactúa con la metilación del ADN y con el entorno y regula la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN, con la consiguiente variación del nivel de expresión genética. Las enzimas involucradas en la modificación de histonas son diversas y su actividad se encuentra influenciada por la acción de factores externos e internos. En general, la acetilación de histonas facilita la transcripción genética, en tanto que la desacetilación la suprime. También se observa metilación de histonas y modificación de la expresión genética según la posición del residuo aminoacídico afectado. La modificación de las histonas define la conformación cromosómica y, en consecuencia, la accesibilidad de las regiones promotoras a los elementos reguladores de la expresión genética.

### *Acetilación y metilación de histonas en presencia de psicosis*

De acuerdo con los resultados de estudios recientes, los pacientes esquizofrénicos presentan una expresión alterada de diferentes genes relacionados con histonas e involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Es posible indicar que la regulación de la actividad cerebral de las histonas desacetilasas (HDAC) es importante en pacientes psicóticos. Según lo hallado por diversos autores, la esquizofrenia también se asocia con la expresión aberrante de genes vinculados con la metilación de histonas.

En un estudio de las neuronas del tracto olfatorio pertenecientes a pacientes esquizofrénicos se

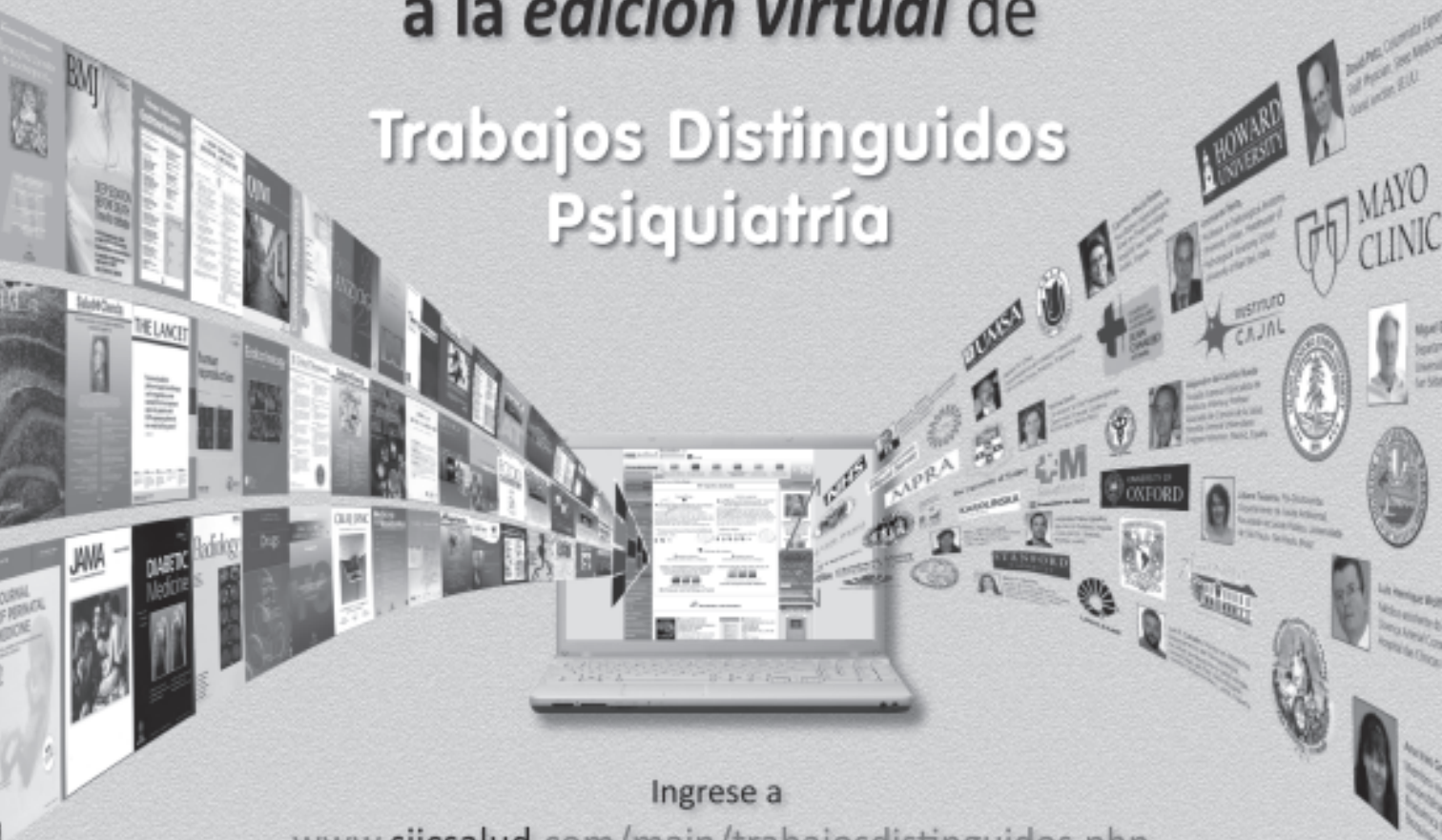


Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.



Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
Psiquiatría



Ingresa a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

observaron alrededor de 500 genes con una alteración de la expresión o de la metilación de histonas. En dicho estudio se identificaron 72 genes cuya desregulación se relacionó con la alteración de la metilación de residuos de histona H3 lisina 4 (H3K4) a nivel de las regiones promotoras. También se halló aumento del nivel de metilación en dichos residuos, con la consiguiente represión de la expresión genética. La alteración dependiente de la actividad de la región promotora del gen *GAD1* y la consiguiente alteración de la expresión de dicho gen se observaron en la corteza frontal en pacientes esquizofrénicos. Esto resultó en modificaciones de la organización cromosómica y del contacto físico de los genes con las regiones promotoras. Finalmente, en estudios recientes se sugirió que las aberraciones epigenéticas pueden relacionarse con otro tipo de modificación de las histonas, como la ubiquitinización, aunque es necesario contar con investigaciones que permitan definir la importancia de dichos hallazgos.

### Agentes terapéuticos que modulan la función de las histonas

El valproato es un inhibidor de la HDAC que aumenta la acetilación de histonas, tanto en presencia de esquizofrenia como en pacientes bipolares. Este efecto también se observó ante la administración de litio. Además, ambas drogas pueden activar al promotor del gen *FGF1* involucrado en la división celular y en la neurogénesis al inhibir a la HDAC, entre otros mecanismos de acción. La lamotrigina es otra droga que aumenta la acetilación de histonas de un modo dependiente de la dosis y del tiempo. Dicho efecto tiene lugar mediante la inducción del *Bcl-2* y se asocia con la protección de las neuronas ante la excitotoxicidad mediada por el glutamato.

Es sabido que algunos antipsicóticos inhiben la actividad de la HDAC y aumentan la acetilación de histonas en determinados genes, como *GAD1* y *RELN*, a nivel de la corteza frontal y el hipocampo. La clozapina y la sulpirida aumentarían la acetilación de histonas inducida por el valproato, en tanto que el tratamiento con antipsicóticos atípicos a largo plazo se asoció con el incremento de la expresión del gen *HDAC2* en pacientes esquizofrénicos. Otros autores informaron que la administración de fenciclidina afecta la memoria y genera déficit social vinculado con la disminución de la acetilación de histonas y aumento de la expresión del gen *HDAC5* en la corteza prefrontal. Dicho efecto fue atenuado por la administración de butirato de sodio y clozapina, en tanto que el haloperidol no lo modificó. En coincidencia, la clozapina y el butirato también disminuyeron la expresión de genes gabaérgicos en la corteza prefrontal en animales tratados con fenciclidina. Los autores concluyen que la modificación aberrante de las histonas parece estar involucrada en la patogénesis de los trastornos psicóticos, en tanto que los psicofármacos empleados en pacientes con diferentes enfermedades psiquiátricas actuarían sobre las histonas.

## Edición e interferencia del ARN

### Edición del ARN y enfermedad mental

La edición del ARN permite el ensamble alternativo de la secuencia codificada en el ADN, aunque hasta el momento se desconocen los mecanismos involucrados en este proceso. Existen diferentes variantes de receptores de neurotransmisores generadas por la edición del ARN que influyen sobre la actividad de los psicofármacos; por ejemplo, la edición del ARN que codifica para los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub> genera docenas de variantes con propiedades farmacológicas diferentes. Esto puede influir sobre el riesgo para presentar determinados cuadros clínicos. Es decir, la edición del ARN es importante con respecto a la fisiopatología de los trastornos mentales y la respuesta al tratamiento con determinados psicofármacos.

### Interferencia del ARN y trastornos psiquiátricos

Los micro-ARN no codificantes son los moduladores epigenéticos más importantes descubiertos durante los últimos años. Estas moléculas se unen a los ARNm e inducen la degradación del ARN o la supresión de la síntesis proteica al actuar sobre cientos de genes. La desregulación de los micro-ARN se observó en tejidos cerebrales provenientes de pacientes con enfermedades psicóticas, como la esquizofrenia; lo mismo se halló en presencia de TBP. De hecho, se sugirió que la desregulación de determinados micro-ARN constituye un indicador de psicosis.

Asimismo, se observó aumento de la expresión de algunos micro-ARN en líneas celulares de pacientes autistas. También se informó el incremento del nivel de determinados micro-ARN en la corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos y bipolares, en tanto que se verificó un bajo nivel circulante de micro-ARN en pacientes bipolares que no recibían tratamiento farmacológico.

A propósito, el tratamiento con valproato se relacionó con la degradación de un componente fundamental de la vía sintética de diferentes micro-ARN. Asimismo, tanto el valproato como el litio afectaron su expresión, con la consiguiente modificación de la expresión de genes como *GRM7*. El tratamiento combinado con litio y valproato protegería a las células cerebelosas ante la excitotoxicidad mediada por el glutamato mediante la disminución y el aumento de la expresión de determinados micro-ARN. Finalmente, el haloperidol también modificó la expresión de los micro-ARN en animales de experimentación.

## Conclusión


La evaluación del papel de las modificaciones epigenéticas sobre la fisiopatología de las psicosis representa una alternativa para el estudio de las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos. La información obtenida hasta el momento permite indicar que la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la desregulación de los micro-ARN se relacionan con la fisiopatología de los trastornos mentales. Asimismo, se observó que los psicofármacos modulan diferentes características del epigenoma. Según los investigadores,



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



es necesario contar con estudios genéticos y epigenéticos que permitan conocer las vías involucradas en la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas y los efectos de los psicofármacos; esto permitirá crear nuevas estrategias terapéuticas para aplicar en el campo de la psiquiatría.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147515](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147515)

## 6 - Pregabalina para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, Respuesta Inadecuada al Tratamiento Antidepresivo y Síntomas Depresivos Graves

Olivares J, Alvarez E, López-Gómez V y colaboradores

Hospital Meixoeiro, Vigo, España

[*Pregabalin for the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder with Inadequate Treatment Response to Antidepressants and Severe Depressive Symptoms*]

International Clinical Psychopharmacology, Jun 2015

*La pregabalina se emplea para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, entre otras enfermedades. Su administración resultó beneficiosa en presencia de depresión resistente al tratamiento antidepresivo.*

Se estima que la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada (TAG) a lo largo de la vida es del 4% al 6%. Esta enfermedad psiquiátrica es frecuente y afecta significativamente la calidad de vida, además de aumentar el riesgo de suicidio. La comorbilidad del TAG con otras enfermedades psiquiátricas es frecuente. Al respecto, se destaca que dos tercios de los pacientes con TAG presentan trastorno depresivo mayor (TDM). La coexistencia entre ambas enfermedades supone un nivel superior de discapacidad, alteración de la calidad de vida y riesgo de recurrencias e intentos de suicidio.

Si bien en la actualidad se dispone de diferentes opciones para el tratamiento de los pacientes con TAG, aproximadamente el 50% de ellos no responde, en tanto que dos tercios no alcanzan la remisión al recibir el primer esquema terapéutico. En estos casos, puede optarse por un cambio de droga, por el agregado de un fármaco adicional o por la indicación de terapia cognitivo conductual. No obstante, la información disponible sobre la utilidad de estas estrategias es escasa. Según lo hallado en una revisión sistemática reciente, la administración de pregabalina es de utilidad en pacientes con TAG que no responden al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Según los investigadores, es necesario conocer los efectos de la pregabalina en pacientes con TAG y depresión.

El presente análisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia de la pregabalina en pacientes con TAG resistente y síntomas depresivos graves.

## Pacientes y métodos

El presente estudio consistió en el análisis *post hoc* de los resultados de un estudio de observación, prospectivo y multicéntrico, de 6 meses de duración, realizado en pacientes ambulatorios. El objetivo de dicho estudio fue evaluar el efecto de la ampliación de los criterios para el diagnóstico de TAG incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). En el presente análisis *post hoc* sólo se incluyeron pacientes con TAG que no respondieron en forma adecuada al tratamiento antidepresivo. Es decir, pacientes con síntomas persistentes o respuesta subóptima a pesar de la administración de dosis estándares de antidepresivos durante al menos 6 meses. Los participantes fueron evaluados mediante la *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A), la escala *Clinical Global Impression* (CGI) y la *Montgomery-Åsberg Rating Scale*. Ningún sujeto tenía antecedente de tratamiento con pregabalina.

Las evaluaciones se efectuaron al inicio del estudio y luego de 3 y 6 meses de seguimiento. Al inicio, se obtuvo información sociodemográfica, psiquiátrica, clínica y terapéutica correspondiente a los 6 meses anteriores al inicio del estudio. El análisis de los síntomas de ansiedad tuvo lugar mediante la HAM-A, en tanto que los síntomas depresivos se evaluaron con la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). La gravedad general de la enfermedad se valoró mediante la aplicación de la escala *CGI-severity* (CGI-S), en tanto que los efectos de la enfermedad y el tratamiento sobre el sueño se evaluaron con la *Medical Outcomes Study-Sleep Scale*. También se aplicaron la *World Health Organization Disability Assessment Schedule II* (WHO-DAS II) y el EQ-5D.

## Resultados

El presente análisis incluyó la información correspondiente a 133 pacientes, 3 de los cuales discontinuaron el tratamiento con pregabalina debido a la exacerbación de los síntomas de ansiedad, la decisión del paciente y la violación del protocolo de investigación, respectivamente. El 70% de los pacientes eran mujeres, en tanto que la media de edad alcanzó los 47 años. La aplicación de la escala CGI-S indicó que los pacientes presentaban cuadros clínicos graves. Aproximadamente la mitad de los sujetos tenía TDM, en tanto que el 70% presentaba dolor crónico.

De acuerdo con la información correspondiente a los últimos 6 meses de tratamiento, el 100%, 91%, 15% y 3.8% de los pacientes habían recibido antidepresivos, benzodiazepinas, anticonvulsivos u otras drogas, respectivamente. La mayoría de los pacientes fue tratada con pregabalina en combinación con otros psicofármacos, como los antidepresivos, las benzodiazepinas o ambos, en tanto que sólo el 3% recibió pregabalina en monoterapia. La dosis media de pregabalina fue de 222 mg/día y la duración media del tratamiento fue de 5.3 meses. Los antidepresivos administrados con mayor frecuencia

fueron la venlafaxina, la mirtazapina, la paroxetina y la duloxetina. El 60% de las prescripciones de benzodiazepinas correspondió a la administración de lorazepam, alprazolam y diazepam. El 48% de los pacientes recibió tratamientos no farmacológicos, como terapia cognitivo conductual, estrategias de relajación y enfoques psicosociales.

La administración de pregabalina se asoció con una mejoría significativa y progresiva del nivel de ansiedad física y psíquica. El puntaje total de la HAM-A disminuyó un 36.1% y un 57.2% luego de 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente. La reducción del puntaje correspondiente a la ansiedad psíquica, a los 3 y 6 meses de seguimiento, fue del 36% y 55.3%, en ese orden. En cuanto a la ansiedad física, la disminución alcanzó el 36.1% y 59.5%, respectivamente. De acuerdo con el resultado de la HAM-A, los índices de respuesta y remisión al final del estudio fueron del 63% y 25%, en igual orden. Al considerar el puntaje de la MADRS, la disminución también fue significativa. En este último caso, el puntaje medio, inicial y final, fue 39.4 y 17.1, respectivamente, y la respuesta y la remisión de los síntomas depresivos se observó en el 59% y el 38% de los pacientes, en ese orden.

El resultado de la HAM-A indicó que los síntomas más frecuentes observados al inicio del estudio fueron la tensión, la ansiedad, el insomnio, la depresión y la disfunción cognitiva. El empleo de la MADRS indicó que los síntomas más frecuentes observados al inicio del estudio fueron la tristeza, la tensión interna, la disminución del sueño, la dificultad para concentrarse, la lasitud y la incapacidad para sentir. El cambio medio de la gravedad de la enfermedad, de acuerdo con la aplicación de la escala CGI-S, fue significativo.

La administración de pregabalina se asoció con la disminución de los síntomas de depresión y ansiedad y con la mejoría significativa del sueño y la calidad de vida de los pacientes. Por último, la pregabalina mejoró significativamente el nivel de discapacidad, de acuerdo con los resultados obtenidos ante la aplicación de la escala WHO-DAS II.

## Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permitieron indicar que la administración de pregabalina en combinación con antidepresivos, benzodiazepinas o ambos resulta eficaz para el tratamiento de los pacientes con TAG y síntomas graves de depresión que no respondieron en forma adecuada ante el empleo de antidepresivos. La droga disminuyó tanto la ansiedad como la depresión y mejoró significativamente el sueño, la calidad de vida y la discapacidad. Los efectos de la pregabalina sobre los síntomas de ansiedad fueron significativos y se vieron reflejados en la disminución del puntaje de la HAM-A. Los hallazgos mencionados coinciden con lo observado en estudios a corto plazo sobre el uso de pregabalina en pacientes con TAG no resistente. No obstante, el empleo de esquemas diferentes de tratamiento y otras

cuestiones metodológicas impiden la realización de comparaciones fidedignas; esto también se debe a la combinación de la pregabalina con otras drogas, como los antidepresivos y las benzodiazepinas.


La dosis media de pregabalina administrada en el presente estudio coincide con la considerada eficaz en pacientes con TAG. Por ejemplo, en un análisis de los resultados obtenidos en 4 estudios controlados con placebo se informó que la administración de 200 a 450 mg/día de pregabalina tiene un efecto clínicamente significativo en pacientes con TAG. También se halló que este efecto alcanza una meseta al administrar dosis de 300 mg/día o más.

Los resultados correspondientes al efecto de la pregabalina sobre la depresión son preliminares. No obstante, los investigadores indican que la administración de la droga tiene un efecto considerable sobre los síntomas depresivos, observado mediante la aplicación de la MADRS. Dicho efecto se asoció con un índice de respuesta y de remisión del 59% y el 38%, respectivamente. Además, tuvo lugar al considerar diferentes tipos de síntomas, incluida la tendencia suicida. Los autores sugieren que la pregabalina puede ser de utilidad para complementar el tratamiento de los pacientes con depresión que no responden en forma adecuada ante la administración de antidepresivos.

El efecto de la pregabalina resultó favorable al considerar la ansiedad y la depresión, el sueño y el dolor. En consecuencia, la droga puede mejorar significativamente la calidad de vida y la discapacidad generada por la enfermedad. No obstante, al analizar los resultados obtenidos deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones, como la ausencia de un grupo control. Según los expertos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan definir el papel de la pregabalina para el tratamiento de los pacientes con depresión resistente.

## Conclusión

El tratamiento complementario con pregabalina resulta útil en pacientes con TAG que presentan síntomas depresivos graves y responden en forma parcial ante la administración de antidepresivos.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/147507](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147507)

## 7 - Ventajas de la Agomelatina en Pacientes Diabéticos con Depresión y Ansiedad

Kang R, He Y, Jiang J y colaboradores

**Neuropsychiatric Disease and Treatment** 11:1307-1311, May 2015

La aparición de trastornos psiquiátricos es frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). De hecho, se estima que el 15% de estos pacientes presenta comorbilidad con la depresión, trastorno que a su vez estaría involucrado en la fisiopatología de la DBT2 mediante la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el aumento del nivel de cortisol y glucosa. Además, en ausencia de un tratamiento adecuado, la depresión aumenta el riesgo de complicaciones y afecta la regulación de la glucemia. Lamentablemente, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en pacientes diabéticos no son satisfactorios, en parte debido a la ausencia de pruebas objetivas.

De acuerdo con la información disponible, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede tener un efecto favorable sobre la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos. Por ejemplo, la fluoxetina favorecería la disminución ponderal, lo cual podría aumentar la resistencia a la insulina. También se informó que la paroxetina puede disminuir la gravedad de la depresión y mejorar el control glucémico en pacientes con DBT2.

La agomelatina es un antidepresivo melatonérgico que, a diferencia de los ISRS, no provoca síntomas de discontinuación ni afecta el funcionamiento sexual en forma significativa. Además, la droga podría mejorar la calidad del sueño y tendría efectos más positivos sobre los síntomas de depresión y ansiedad, el metabolismo y la conducta relacionada con la salud en pacientes con DBT2, en comparación con la sertralina. De todos modos, hasta el momento se desconoce el perfil relativo de acción de los antidepresivos en presencia de DBT2.

En el presente estudio se comparó la eficacia de la agomelatina frente a la de la paroxetina para controlar los síntomas de depresión y ansiedad, la glucemia y el perfil hormonal en pacientes con DBT2 y depresión.

Participaron 116 pacientes con DBT2 y depresión, de 27 a 73 años, evaluados por especialistas en endocrinología y Psiquiatría, con el fin de realizar los diagnósticos correspondientes. Sólo se incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 17 en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 20 a 40 mg/día de paroxetina o 30 a 50 mg/día de agomelatina.

El efecto del tratamiento fue evaluado mediante la HDRS y la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) luego de 6 y 12 semanas de seguimiento. También se evaluaron los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y glucemia en ayunas y el índice de masa corporal (IMC). Otros parámetros considerados incluyeron la edad, el sexo, el nivel educativo, el tabaquismo y el consumo de alcohol. La respuesta al tratamiento se definió ante la disminución de al menos el 50% del puntaje de la HDRS, en tanto que la remisión se estableció ante la obtención de un puntaje menor o igual a 7 en dicha escala.

Los grupos no difirieron en forma significativa en términos de las características clínicas y demográficas al inicio del estudio. Ambos grupos presentaron una disminución significativa del puntaje de las escalas HDRS y HARS luego de 6 y 12 semanas de seguimiento. Una vez finalizada la sexta semana de tratamiento, el puntaje de dichas escalas fue inferior en el grupo tratado con agomelatina en comparación con el grupo que recibió paroxetina, aunque la diferencia entre ambos no resultó significativa. No obstante, al final de la semana 12 de seguimiento, el grupo tratado con agomelatina presentó un puntaje significativamente inferior en la HARS en comparación con el grupo que recibió paroxetina.

La respuesta al tratamiento y la remisión tuvieron lugar en el 42.2% y 24.1% de los pacientes, respectivamente, al final de la semana 6 de seguimiento. En dicha oportunidad, el tratamiento con paroxetina y agomelatina se asoció con la respuesta al tratamiento en el 41.1% y 43.3% de los casos, en tanto que la remisión tuvo lugar en el 24.1% y 23.2% de los pacientes, en igual orden. A las 12 semanas de seguimiento, el 60% y 63.3% de los pacientes tratados con paroxetina y agomelatina habían respondido al tratamiento, en tanto que el 39.3% y 43.3% alcanzaron la remisión, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar los niveles de HbA<sub>1c</sub> y glucemia en ayunas y el IMC al final del estudio. Mientras que el tratamiento no afectó la glucemia en ayunas y el IMC en forma significativa, se observó una disminución significativa del nivel de HbA<sub>1c</sub> en el grupo tratado con agomelatina en comparación con el grupo que recibió paroxetina luego de 12 semanas de tratamiento. No se observaron diferencias significativas del nivel de HbA<sub>1c</sub> según la presencia o la ausencia de respuesta al tratamiento. Ambas drogas fueron bien toleradas y ningún paciente abandonó el estudio. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron la ansiedad y el insomnio, sin diferencias significativas entre la paroxetina y la agomelatina al respecto.

Los resultados obtenidos permitieron indicar que la eficacia de la paroxetina y la agomelatina, para el tratamiento de los pacientes con DBT2 en



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



comorbilidad con depresión y ansiedad, no difiere en forma significativa. Ambas drogas disminuyeron la depresión y la ansiedad en igual medida una vez finalizado el período de seguimiento, aunque el efecto ansiolítico de la paroxetina comenzó en forma posterior, posiblemente debido al aumento inicial del nivel de ansiedad asociado con su administración. Además, los índices de respuesta y remisión fueron similares para ambas drogas luego de 12 semanas de seguimiento. A los beneficios terapéuticos mencionados se suma la tolerabilidad adecuada del tratamiento.

Los autores consideran que la agomelatina es una droga promisorias para emplear en pacientes con depresión y ansiedad en comorbilidad con la DBT2. De hecho, la disminución del nivel de HbA<sub>1c</sub> fue mayor ante el tratamiento con agomelatina en comparación con la administración de paroxetina. Una ventaja de la agomelatina es que no generó aumento ponderal, lo cual contribuiría con el control de la glucemia. El perfil de eficacia y tolerabilidad favorable de la agomelatina también fue informado por otros autores.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la inclusión de una cantidad reducida de pacientes, el período breve de seguimiento y la ausencia de un grupo placebo. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan superar dichas limitaciones y obtener conclusiones definitivas.

El tratamiento con agomelatina parece brindar ventajas en comparación con el empleo de paroxetina al ser administrado en pacientes con DBT2 que presentan comorbilidad con ansiedad y depresión.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/147518](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147518)

## 8 - Riesgo Cardiovascular Elevado en Pacientes Bipolares con Síntomas Psicóticos

Prieto M, McElroy S, Frye M y colaboradores

**Bipolar Disorders**, Jun 2015

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan una reducción de la expectativa de vida de aproximadamente 20 años y la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las causas principales de dicha disminución. En coincidencia, los pacientes bipolares generalmente tienen factores de riesgo cardiovascular, como el sobrepeso, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes; esto podría vincularse con el tratamiento antipsicótico y los procesos fisiopatológicos asociados con la enfermedad.

La identificación de los factores de riesgo de ECV en pacientes bipolares es importante a nivel de la salud pública, con el fin de crear estrategias de prevención y disminuir la mortalidad. Asimismo, esto permitiría

identificar a los pacientes bipolares con riesgo cardiovascular especialmente elevado que requieren tratamiento y prevención de ECV.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características clínicas y los factores de riesgo asociados con la ECV en pacientes con TBP.


Participaron 988 pacientes de 18 a 80 años con TBP tipo I o II o trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar. El diagnóstico de TBP se confirmó mediante la *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4th version-Text Revised*. El parámetro principal de evaluación fue el perfil cardiovascular, evaluado mediante la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). Los factores de riesgo cardiovascular considerados incluyeron el índice de masa corporal (IMC), el antecedente de tabaquismo y la hipertensión arterial.

Las comorbilidades psiquiátricas fueron evaluadas mediante un cuestionario clínico estructurado, en tanto que la exposición a diferentes drogas se analizó según la clase de fármaco y el riesgo de aumento ponderal que generan. Otros indicadores de gravedad incluyeron el antecedente de psicosis, el ciclado rápido, el antecedente de intentos de suicidio y la presencia de trastornos de ansiedad e inestabilidad del estado de ánimo.

La aplicación de la CIRS tuvo lugar en 988 participantes. El 51.1%, 42.6% y 32.9% de los participantes presentaron el antecedente de ciclado rápido, psicosis o intentos graves de suicidio, respectivamente. Dichos pacientes tenían índices elevados de comorbilidades psiquiátricas, principalmente trastornos de ansiedad y relacionados con el consumo de alcohol y otras drogas. El IMC promedio fue  $30.1 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. La obesidad tuvo una prevalencia del 42.7%, en tanto que el 27% de los participantes era tabaquista.

Los resultados de la CIRS indicaron que el 14.1% de los pacientes presentó enfermedad cardiovascular. Tanto la edad como la hipertensión arterial se asociaron con aumento del riesgo de ECV entre los participantes con TBP. No se observó una correlación significativa entre la obesidad o el sexo masculino y la ECV. El antecedente de psicosis y el tratamiento antidepressivo se asociaron con aumento del riesgo de ECV. En cambio, el uso de antipsicóticos atípicos o estabilizadores del estado de ánimo no se vinculó con la ECV.

La aplicación de modelos de regresión multivariada indicó una asociación significativa entre la ECV y la edad de 42 a 53 años, la edad mayor o igual a 54 años, el antecedente de psicosis y la hipertensión arterial. Dichas variables no interactuaron en forma significativa con el IMC, el sexo y la edad. Los resultados obtenidos permiten indicar una asociación entre la psicosis y el aumento del riesgo de ECV en pacientes con TBP. No obstante, no fue posible confirmar la relación entre el sexo, la obesidad, el tabaquismo o el tratamiento con psicofármacos y la ECV. En general, la psicosis es un indicador de gravedad del TBP que se asocia con la necesidad de administrar antipsicóticos y con el

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

deterioro cognitivo. Estos pacientes graves tienen baja probabilidad de llevar un estilo de vida saludable, lo cual resulta en el aumento del riesgo cardiovascular. Otros factores destacables incluyen el tabaquismo y los efectos adversos de los antipsicóticos, aunque la administración de antipsicóticos atípicos no se vinculó con la ECV en el presente estudio.

Los factores genéticos podrían influir sobre el riesgo de ECV en pacientes bipolares con psicosis, al igual que se observa en caso de esquizofrenia. Por ejemplo, el gen que codifica para el inhibidor inter-alfa-tripsina (ITIH3) se relacionó con estados proinflamatorios, tanto en presencia de TBP como en caso de esquizofrenia y ECV. Las variantes genéticas de ITIH3 vinculadas con el riesgo de TBP y esquizofrenia podrían aumentar el riesgo de ECV. Además, es sabido que los pacientes con TBP presentan aumento del nivel de citoquinas inflamatorias, que pueden favorecer la aterosclerosis y la aparición de ECV. De todos modos, la información disponible al respecto es heterogénea.

La prevalencia de ECV observada en el presente estudio fue mayor en comparación con lo hallado en trabajos anteriores. Esta diferencia podría deberse al método aplicado de evaluación y a la obtención de resultados falsos positivos. Además, no se contó con un grupo control integrado por pacientes sin TBP y el diseño del estudio fue transversal, lo cual impidió definir la dirección de asociación entre los factores evaluados. Finalmente, la cantidad de pacientes analizados fue escasa y no se aplicaron parámetros válidos para definir las comorbilidades psiquiátricas y las características clínicas de los participantes.

Los autores sugieren que en pacientes con TBP, la ECV podría asociarse en forma específica con el antecedente de psicosis. En consecuencia, los pacientes bipolares con síntomas psicóticos presentan un riesgo especialmente elevado de ECV y podrían obtener beneficios ante la aplicación de intervenciones preventivas. Es necesario contar con estudios clínicos adicionales con el fin de obtener conclusiones definitivas al respecto.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147503](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147503)

## 9 - Los Síntomas Disociativos se Relacionan con el Trastorno Bipolar

Hariri A, Gulec M, Gulec H y colaboradores

Journal of Affective Disorders, May 2015

Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan un cuadro clínico caracterizado por la oscilación entre diferentes tipos de episodios afectivos. No obstante, el TBP también se caracteriza por elementos psicopatológicos no afectivos y síntomas subclínicos que influyen en el funcionamiento social y se observan durante los períodos de eutimia. Si bien la disociación es un síntoma relacionado con diferentes tipos de

trastornos psiquiátricos, su presencia en pacientes con TBP no fue evaluada en profundidad.

Según lo informado, cerca del 50% de los adultos con TBP tiene antecedentes de abuso o trauma. A su vez, existe una relación entre la presencia de síntomas disociativos y el trauma infantil, especialmente en pacientes con trastornos psiquiátricos. Una de las características de la disociación es la imposibilidad para acceder a la información o controlar funciones mentales que normalmente son accesibles para el individuo. Esta característica es notoria en pacientes con TBP y conductas de riesgo que cursan episodios maníacos o mixtos. En presencia de TBP se informó una asociación entre el trauma infantil y características clínicas como el comienzo temprano de la enfermedad, la cantidad elevada de episodios psicóticos, los intentos de suicidio, la cantidad de episodios de alteración del estado de ánimo, el ciclado rápido y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

La disociación puede ser una característica estable y evaluarse mediante la aplicación de la *Dissociative Experiences Scale* (DES). Esta herramienta autoaplicada fue diseñada para evaluar tanto a poblaciones clínicas como a individuos sanos y permite valorar el tipo y la frecuencia de experiencias disociativas. Entre dichas experiencias se incluye la amnesia, la desrealización, la despersonalización y los trastornos de la identidad. Además, el análisis factorial de la DES permitió identificar los subfenómenos disociativos denominados absorción, despersonalización/desrealización y amnesia. Algunos autores propusieron un taxón disociativo con el fin de identificar a los pacientes que presentan disociación patológica. Esto puede evaluarse mediante la *DES-Taxon* (DES-T). De acuerdo con esta perspectiva, las formas de disociación inducidas por el trauma difieren de las alteraciones más típicas de la conciencia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de valorar la utilidad de la DES para evaluar a los pacientes con TBP y definir el nivel de disociación. En segundo lugar, se analizó la relación entre el índice DES-T y las variables sociodemográficas y los traumas infantiles en pacientes bipolares.

Participaron 200 pacientes con TBP, 71 hombres y 119 mujeres, de 18 a 64 años. Además, se incluyó un grupo control integrado por 50 individuos con características sociodemográficas similares a los pacientes bipolares, sin antecedentes psiquiátricos o clínicos. Los diagnósticos se establecieron mediante la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. También se aplicaron la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS), la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los pacientes tuvieron puntajes menores de 7, 7 y 12 en la HARS, la HDRS y la YMRS, respectivamente. Los datos sociodemográficos y clínicos fueron recabados mediante una entrevista semiestructurada. El antecedente de eventos traumáticos durante la infancia se evaluó mediante el *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ-28) y la *DES*. Esta última es la escala más utilizada para evaluar la disociación: incluye 28 ítems autoaplicados

que permiten la detección sistemática de los trastornos disociativos. Su empleo permite medir la frecuencia de experiencias como la amnesia autobiográfica, la desrealización, la despersonalización, la absorción y los trastornos de identidad. Además, se calculó el resultado correspondiente a la DES-T para valorar el nivel de disociación patológica. Las formas patológicas de disociación están representadas por los ítems de la DES correspondientes a la desrealización, la despersonalización, la discontinuación de la conciencia, la amnesia disociativa, las alucinaciones auditivas y la alteración de la identidad. Una vez aplicada la DES-T, los autores compararon a los pacientes con disociación patológica o sin ella en términos sociodemográficos, clínicos y en cuanto al antecedente de trauma infantil, evaluado mediante el CTQ-28. Este cuestionario puede autoaplicarse y permite evaluar la frecuencia, la gravedad y la duración de los diferentes eventos traumáticos que tuvieron lugar durante la infancia. Los ítems evaluados incluyen el abuso sexual, físico y emocional y el abandono físico y emocional. Asimismo, la escala permite valorar la gravedad de cada evento.

La aplicación del índice DES-T permitió dividir a los participantes en dos grupos con el fin de evaluar tanto la presencia como la gravedad de los síntomas disociativos. El 19.5% de los pacientes obtuvo un resultado positivo ante la aplicación de la DES-T, en tanto que el 80.5% logró un resultado negativo. Los grupos no difirieron significativamente en términos sociodemográficos. No obstante, los individuos con resultados positivos en la DES-T fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con resultados negativos. La mayoría de los pacientes presentaba TBP tipo I. No se observaron diferencias entre ambos grupos de estudio en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad o de administración del primer tratamiento. Asimismo, los grupos no difirieron en cuanto a la duración del tratamiento, la cantidad de episodios, la necesidad de internación o la duración de la remisión clínica. Tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos en términos de progresión y tratamiento del TBP, aunque los pacientes con resultados positivos en la DES-T presentaron prevalencia superior de ciclado rápido, intentos de suicidio y autoagresión.

La aplicación de la DES resultó fiable y precisa para definir las experiencias disociativas en la población evaluada. Los ítems correspondientes al índice DES-T negativo fueron más frecuentes. En coincidencia, sólo el 19.5% de los pacientes obtuvo un índice DES-T positivo. La realización de un análisis factorial permitió predecir los ítems de la DES relacionados con el TBP. Así, los autores identificaron dos factores que representaron el 45% de la varianza; se denominaron SubDES-1 (ítems 14 a 28) y SubDES-2 (ítems 1 a 13 y 16). El factor SubDES-1 se relacionó con los síntomas de absorción y trastornos de la identidad, en tanto que el factor SubDES-2 incluyó ítems relacionados con la

amnesia y la despersonalización/desrealización. Ambos factores se correlacionaron significativamente entre sí. Además, la edad de inicio del TBP se asoció de manera sustancial con los factores, en tanto que la duración de la enfermedad sólo se relacionó con el factor SubDES-2.

El puntaje del CTQ-28 fue significativamente superior entre los pacientes con resultados positivos en la DES-T en comparación con aquellos que obtuvieron resultados negativos y el grupo control. El puntaje más elevado en la aplicación del CTQ-28 se correspondió con el abandono emocional, seguido por el abuso emocional, el abandono físico, el abuso sexual y el abuso físico. Esto se observó en todos los grupos. Finalmente, el puntaje total del CTQ-28 se relacionó en forma significativa con el resultado del factor SubDES-2.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la disociación puede evaluarse desde el punto de vista estructural y clínico en pacientes con TBP en remisión, es decir, la disociación es una estructura medible. La aplicación de la DES y sus subdimensiones resultó útil para evaluar la disociación en los pacientes bipolares. El análisis factorial permitió identificar dos subdimensiones de la DES relacionadas en forma específica con el TBP, que difirieron frente a lo observado en pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Dichas subdimensiones incluyeron la absorción y los trastornos de identidad (SubDES-1) y la amnesia y la despersonalización/desrealización (SubDES-2). Según indican los autores, los pacientes con TBP presentan síntomas disociativos que se manifiestan en dos subdimensiones de la DES y difieren en comparación con los síntomas disociativos observados en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

La positividad o negatividad del índice DES-T no se asoció con diferencias sociodemográficas, aunque los individuos con resultados positivos en esta escala fueron más jóvenes en comparación con los pacientes con resultados negativos. Los autores sugieren que la aparición de síntomas disociativos, especialmente de amnesia y despersonalización/desrealización, está involucrada en el comienzo temprano y la duración del TBP. Además, la disociación patológica es significativamente más frecuente en pacientes con TBP cuya enfermedad comenzó a edad temprana.

Según la información disponible, la disociación patológica se relaciona con el antecedente de trauma durante la infancia. Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que los pacientes con resultados positivos en la DES-T obtuvieron un puntaje superior en el CTQ-28 en comparación con los grupos restantes. En consecuencia, el trauma infantil parece predecir la disociación patológica en pacientes con TBP. Asimismo, se observó una correlación significativa entre el puntaje del CTQ-28 y el de la SubDES-2, compuesta por ítems relacionados con la amnesia y la despersonalización/desrealización. En coincidencia con lo informado por otros autores, el abandono emocional se relacionó especialmente con la disociación en pacientes con TBP en comparación con otros tipos de trauma infantil.



Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron la inclusión de una proporción significativamente superior de mujeres en comparación con los hombres. En segundo lugar, la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders* o de la *Dissociative Disorders Interview Schedule* pudo haber permitido definir si la disociación es un síntoma del TBP o un trastorno comórbido. Por último, no se evaluó la influencia de los tratamientos farmacológicos sobre los resultados obtenidos.

La DES es de utilidad para evaluar la disociación en pacientes con TBP e incluye dos subdimensiones relacionadas en forma específica con la enfermedad. La SubDES-2 permite evaluar la amnesia y la despersonalización/desrealización y se asoció con el puntaje del índice DES-T, el trauma infantil, el TBP de inicio temprano y la duración de la enfermedad. De todos modos, concluyen los investigadores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la influencia de la disociación sobre el TBP y, de este modo, crear estrategias terapéuticas adecuadas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/147508](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147508)

## 10 - Diferencias entre los Sexos en las Tasas de Depresión

Albert P

*Journal of Psychiatry & Neuroscience* 40(4):219-221, Jul 2015

La depresión mayor es una enfermedad crónica de elevada prevalencia; cuando se consideran las causas de mortalidad asociadas con la depresión (suicidio, accidente cerebrovascular), esta afección se considera una de las más importantes en términos de morbilidad global. Asimismo, la depresión es una de las principales causas de discapacidad ajustada por años de vida.


La prevalencia de depresión mayor es superior en mujeres que en varones, tanto en naciones industrializadas como a nivel global. Por consiguiente, estas diferencias entre ambos sexos parecen surgir de factores biológicos, con menores repercusiones de otras variables como la raza, la cultura, la dieta, la educación y otros parámetros sociales y económicos. Asimismo, la depresión es más de dos veces más frecuente en mujeres que en varones en el grupo etario comprendido entre los 14 y los 25 años, si bien esta diferencia se atenúa con la edad. Sin embargo, en pacientes prepúberes, las tasas de esta enfermedad son similares en ambos sexos. En concordancia, después de los 65 años se verifica una declinación en los índices de depresión, tanto en mujeres como en varones, con una prevalencia comparable en ambos sexos. Se acota que las discrepancias entre los picos de prevalencia de la depresión (14 a 25 años), por un lado, y de prescripción de antidepresivos (por encima de los 45 años), por el otro, permite sospechar que los jóvenes adultos con depresión no siempre reciben

tratamiento sino hasta varios años después del comienzo de la afección. Esta demora en el inicio de la terapia farmacológica podría contribuir a las mayores tasas de depresión en adolescentes y adultos jóvenes, así como a estigmatización o subdiagnóstico durante la adolescencia.

Se postula que los desencadenantes de la depresión difieren en mujeres y varones; mientras que las pacientes de sexo femenino presentan con mayor frecuencia síntomas de internalización, en los hombres se describen síntomas de externalización. No obstante, se admite que los procesos subyacentes no han sido definidos, aunque se describen formas específicas de depresión en las mujeres, que incluyen el trastorno de disforia premenstrual, la depresión posparto y la ansiedad y depresión propias de la menopausia. Este aumento de la tasa de depresión en relación con los cambios hormonales en las mujeres ha permitido postular que estas fluctuaciones (pubertad, etapa premenstrual, puerperio, perimenopausia) representan un factor desencadenante. En función de los resultados de modelos experimentales con primates, se señala que los estrógenos presentarían un efecto protector sobre la patología de la depresión, por lo cual la reducción de sus niveles podría incrementar el riesgo de la enfermedad.

En los varones, se reconoce que la testosterona es convertida a nivel cerebral en estrógenos por acción de la aromatasas, con activación de receptores estrogénicos locales que podrían ejercer efectos protectores sobre la depresión. Asimismo, la presencia de receptores para andrógenos se asociaría con actividad protectora en las neuronas del hipocampo, en el marco de la ausencia de fluctuaciones hormonales.

Por consiguiente, la diferencia entre los sexos en términos de las tasas de depresión podría fundamentarse en factores biológicos, como las variaciones de los niveles hormonales. En consecuencia, la identificación de ligandos más específicos a nivel cerebral podría vincularse con efectos protectores sobre la depresión, sin inducción de los eventos adversos propios de la terapia estrogénica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/147510](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/147510)

## 11 - La Interacción entre la Depresión y la Hipertensión Influye sobre los Volúmenes Cerebrales

Meurs M, Groenewold N, De Jonge P y colaboradores

*Neuroimage Clinical*, Mar 2015

La depresión se asocia con el aumento de la incidencia de hipertensión arterial y ambos cuadros aumentan la incidencia y aceleran la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). Además, tanto la depresión como la hipertensión arterial se vincularon con alteraciones cerebrales, estructurales y funcionales.



Por ejemplo, la depresión se relacionó con la disminución del volumen de sustancia gris en regiones involucradas en el procesamiento de la información con connotación emocional, como la corteza cingulada anterior, el hipocampo y el giro frontal inferior. Asimismo, la hipertensión arterial se asoció con lesiones de la sustancia blanca y disminución del volumen de la sustancia gris en regiones que participan en la fisiopatología de la depresión.

La coincidencia de las alteraciones cerebrales entre la depresión y la hipertensión arterial podría vincularse con una vulnerabilidad en común. Por ejemplo, el estrés puede favorecer la aparición de hipertensión arterial y depresión, además de aumentar el riesgo de ECV y afectar los volúmenes cerebrales. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con estudios sobre las diferencias de volumen cerebral asociadas con la hipertensión arterial y la depresión.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar si la hipertensión arterial y la depresión se asocian con las mismas alteraciones de los volúmenes cerebrales.

Los autores emplearon la información obtenida en el *Netherlands Study of Depression and Anxiety*, realizado en pacientes de 18 a 57 años con trastorno depresivo mayor (TDM), trastornos de ansiedad o ambos. También se incluyeron individuos sin estas enfermedades, que conformaron el grupo control. Un total de 301 participantes fue evaluado mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Para valorar la presencia de hipertensión se midieron la presión arterial sistólica y diastólica y se evaluó el antecedente de tratamiento antihipertensivo. Todos los participantes fueron entrevistados con la *Composite International Diagnostic Interview* con el fin de definir el diagnóstico de depresión o ansiedad. Otras variables de interés incluyeron la edad, el sexo, el nivel educativo, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de síndrome metabólico. Por último, la gravedad de la depresión se evaluó mediante el *Inventory of Depressive Symptoms*.

Participaron 285 individuos: 92 no tenían depresión ni hipertensión arterial, 111 presentaban TDM sin hipertensión arterial, 41 tenían hipertensión arterial sin TDM y 41, ambos cuadros. La hipertensión arterial tuvo lugar en una población de individuos de mayor edad e IMC, que incluyó una proporción inferior de mujeres en comparación con lo observado en ausencia de hipertensión arterial. En cambio, los pacientes con TDM presentaron un nivel educativo inferior y recibieron tratamiento antidepresivo con mayor frecuencia que aquellos sin TDM. La comorbilidad entre la depresión y la hipertensión arterial se observó en individuos con cuadros depresivos de inicio más tardío y de mayor gravedad, en comparación con lo verificado en ausencia de comorbilidad.

La hipertensión arterial no tuvo un efecto significativo sobre el volumen de las regiones de interés evaluadas mediante RMN. En cambio, el TDM se asoció con la disminución del volumen total de sustancia gris

en la corteza cingulada anterior. No obstante, dicha disminución sólo tuvo lugar en presencia de comorbilidad entre el TDM y la hipertensión arterial. Los resultados obtenidos ante la evaluación del volumen del hipocampo y el giro frontal inferior no fueron significativos. El análisis morfométrico basado en vóxeles indicó que el TDM, en presencia de hipertensión arterial, se asoció con la disminución del volumen de la sustancia gris, en tanto que esto no tuvo lugar en ausencia de hipertensión arterial. Por el contrario, la comorbilidad entre el TDM y la hipertensión se relacionó con el aumento del volumen del cerebelo, en tanto que el TDM en ausencia de hipertensión arterial se asoció con la disminución de este volumen.

El TDM y la hipertensión arterial no tuvieron efectos independientes sobre los volúmenes de las sustancias gris y blanca. No obstante, se observó una interacción entre ambos cuadros al considerar los volúmenes de las regiones de sustancia gris involucradas en la regulación emocional y autonómica, es decir, en la corteza cingulada anterior y media. Esto indicó que la depresión se relacionó con la disminución volumétrica sólo en presencia de hipertensión arterial. En cuanto al cerebelo, los hallazgos fueron opuestos, ya que la depresión se vinculó con el aumento o la disminución del volumen de sustancia gris sólo en presencia o ausencia de hipertensión arterial, respectivamente. Puede indicarse, entonces, que el TDM se asocia con la modificación de los volúmenes cerebrales, que difiere según exista o no comorbilidad con la hipertensión arterial.

Las cortezas cinguladas anterior y media están involucradas en el procesamiento cognitivo y emocional y en la modulación de las funciones autonómicas. De hecho, la corteza cingulada anterior forma parte de la red autonómica central donde se regula el tono simpático, cuya disfunción se asocia con la aparición de hipertensión arterial. Asimismo, la corteza cingulada anterior forma parte de las vías de regulación del estrés y las emociones.

De acuerdo con los datos obtenidos en estudios anteriores y con los resultados del presente trabajo, las alteraciones de los volúmenes de la corteza cingulada podrían explicar la comorbilidad entre los trastornos depresivos y cardiovasculares. Si bien no es posible definir la causalidad de dicha asociación, es posible que la alteración del volumen cerebral favorezca la presencia de TDM e hipertensión más allá de la exposición al estrés. La interacción entre la hipertensión arterial y la depresión también tuvo lugar a nivel del cerebelo, estructura involucrada en el funcionamiento cognitivo y emocional, aunque no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto.

Es posible que la comorbilidad entre la depresión y la hipertensión arterial indique la presencia de una vulnerabilidad que puede visualizarse al evaluar determinadas estructuras cerebrales. También es posible que dicha comorbilidad se asocie con el aumento de la vulnerabilidad para presentar alteraciones cerebrales regionales en comparación con lo observado en



presencia de uno de los trastornos. A diferencia de lo esperado, no se observaron efectos independientes de la hipertensión arterial y el TDM sobre los volúmenes cerebrales. Esto podría vincularse con las características de la población evaluada, aunque es necesario contar con estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que la presión arterial se evaluó con baja frecuencia. Además, se excluyeron los pacientes tratados con determinados beta bloqueantes. Esto limita la posibilidad de generalización de los resultados a la población atendida en la práctica clínica habitual.

La interacción entre el TDM y la hipertensión arterial se asoció con la disminución del volumen de sustancia gris en regiones cerebrales involucradas en la modulación de las funciones emocionales y autonómicas. Esto no se observó en ausencia de comorbilidad entre ambas enfermedades.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147517](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147517)

## 12 - Utilidad de la Agomelatina en Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada

Levitan M, Papelbaum M, Nardi A

**Neuropsychiatric Disease and Treatment** 11:1149-1155, May 2015

Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) presentan un nivel excesivo de preocupación relacionada con cuestiones cotidianas, como las finanzas, las responsabilidades y la salud. Estos pensamientos generan malestar e irritabilidad y suscitan la consulta clínica. En estos casos, el tratamiento farmacológico debe ser eficaz y bien tolerado, con el fin de disminuir los síntomas y prevenir las recaídas a largo plazo.

Las drogas empleadas como primera opción para el tratamiento de los pacientes con TAG incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) y la pregabalina. No obstante, el 50% de los pacientes no responde en forma adecuada o no toleran los efectos adversos. Como segunda opción de tratamiento se incluyen las benzodiazepinas, drogas útiles especialmente para disminuir los síntomas somáticos, sobre todo durante las 2 primeras semanas de tratamiento. No obstante, su uso crónico puede generar abuso, dependencia y trastornos cognitivos. Entre las opciones terapéuticas más recientes para los pacientes con TAG se incluyen los antipsicóticos atípicos, los estabilizadores del estado de ánimo y la combinación de antidepresivos, incluida la agomelatina, un antidepresivo con efecto ansiolítico y un mecanismo de acción particular.

La agomelatina es un agonista de alta afinidad de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2. Esta droga


acelera la resincronización de los ritmos circadianos y es antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub>, al igual que otros antidepresivos. Estos receptores influyen sobre la actividad de las vías frontocorticales dopaminérgica y adrenérgica afectadas en presencia de depresión. Además, la agomelatina tiene propiedades ansiolíticas, también vinculadas con su acción sobre los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. No obstante, el efecto ansiolítico también parece relacionarse con la acción de la agomelatina sobre los receptores melatonérgicos.

Una vez administrada por vía oral, la agomelatina se absorbe en forma rápida y alcanza su concentración plasmática máxima a los 45 a 90 minutos. Debido al metabolismo de primer paso hepático, la biodisponibilidad de la droga es menor del 5%. Su unión a proteínas plasmáticas alcanza el 95% y el pico plasmático tiene lugar luego de una a 2 horas de su administración. La concentración plasmática de la agomelatina es proporcional a la dosis. El 80% de la droga es eliminada mediante excreción urinaria, en tanto que una proporción menor se excreta por heces. Las enzimas involucradas en el metabolismo de la agomelatina son CYP1A2 y, en menor medida, CYP2C9 y CYP2C19. Esto debe tenerse en cuenta, ya que puede generar interacciones farmacológicas.

En cuanto a la seguridad de la agomelatina, la información disponible permite indicar una asociación entre la dosis y la aparición de efectos adversos, como el aumento del nivel de las enzimas hepáticas y la insuficiencia hepática. En consecuencia, la administración de agomelatina debe acompañarse por la evaluación del funcionamiento hepático y está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o en aquellos mayores de 75 años. Los efectos adversos menos graves y más frecuentes de la droga incluyen los mareos, la somnolencia, la fatiga, las cefaleas y los síntomas gastrointestinales. A diferencia de los ISRS y los IRNS, la agomelatina no provoca aumento ponderal, disfunción sexual, agitación psicomotora y síntomas de discontinuación.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia de la agomelatina para el tratamiento de los pacientes con TAG. Con este fin, los autores realizaron una búsqueda de estudios en la base de datos PubMed/Medline, entre otras fuentes.

La búsqueda realizada resultó en la inclusión de 3 estudios efectuados por el mismo grupo de investigadores. El primero fue aleatorizado y controlado con placebo y tuvo una duración de 12 semanas. Se llevó a cabo en 121 pacientes con TAG, sin comorbilidades psiquiátricas. Sesenta y tres participantes recibieron agomelatina, en dosis de 25 mg a 50 mg diarios, según la respuesta clínica. Si bien ambos grupos presentaron una disminución del puntaje de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) luego de 12 semanas de tratamiento, la administración de agomelatina ejerció un efecto superior y

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

estadísticamente significativo en comparación con el placebo al considerar los síntomas somáticos. El índice de respuesta también fue superior entre los pacientes que recibieron agomelatina, quienes además presentaron una mejoría del sueño. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al considerar la aparición de efectos adversos; los cuadros más frecuentes fueron los mareos y las náuseas, en tanto que los síntomas de discontinuación fueron inferiores ante el tratamiento con agomelatina en comparación con lo observado al administrar placebo.

El segundo estudio se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo del tratamiento con agomelatina en pacientes con TAG, sin comorbilidad con depresión. El período de evaluación fue de 6 meses. En el inicio, los pacientes recibieron tratamiento con dosis flexibles de la droga durante 16 semanas. En presencia de respuesta, se llevó a cabo una distribución aleatoria para administrar una terapia de mantenimiento a doble ciego y controlada con placebo, durante 26 semanas de seguimiento. Por último, los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir placebo o agomelatina durante una semana, con el fin de evaluar la aparición de síntomas de discontinuación. La administración de agomelatina se asoció con la disminución del puntaje de la HAM-A durante las 16 primeras semanas de seguimiento y con un índice de respuesta del 68.1%. Durante el período a doble ciego, el riesgo de recaídas fue inferior entre los pacientes tratados con agomelatina en comparación con lo observado ante la administración de placebo. La agomelatina se vinculó con mayor frecuencia de aparición de al menos un evento adverso. El 3.6% de los pacientes tratados con agomelatina presentó niveles alterados de las enzimas hepáticas, no relevantes desde el punto de vista clínico. Además, los síntomas de discontinuación fueron más frecuentes ante la interrupción del tratamiento con agomelatina.

El tercer estudio se efectuó con el fin de corroborar la eficacia de la agomelatina en presencia de TAG. En este caso, los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 25 a 50 mg/día de agomelatina, 10 a 20 mg/día de escitalopram o placebo, durante 12 semanas. La dosis se ajustó según la respuesta clínica. Luego de 12 semanas, el tratamiento con escitalopram se discontinuó en forma paulatina, durante 7 días, con el fin de evitar síntomas de discontinuación, en tanto que la interrupción del tratamiento con agomelatina fue abrupta, debido a que no se observaron síntomas de discontinuación. Los tres grupos presentaron mejoría sintomática luego de 12 semanas de seguimiento, aunque dicha mejoría solo fue significativa entre los pacientes tratados con alguna de las drogas. En el subgrupo con ansiedad grave, los índices de remisión fueron del 37.7%, 18.9% y 20.3% ante la administración de agomelatina, escitalopram y placebo, respectivamente, y las diferencias sólo fueron significativas entre los pacientes tratados con agomelatina y placebo. Si bien la agomelatina

y el escitalopram mejoraron los síntomas psíquicos somáticos del TAG, la agomelatina fue más eficaz para mejorar el sueño. No se observaron diferencias entre ambas drogas en cuanto a la tolerabilidad del tratamiento, aunque la interrupción vinculada con la aparición de efectos adversos fue menos frecuente entre los pacientes tratados con agomelatina.

Los resultados obtenidos permitieron indicar la utilidad de la agomelatina para el tratamiento de los pacientes con TAG. La droga fue beneficiosa para mejorar los síntomas y prevenir las recaídas, además de brindar ventajas en términos de respuesta y remisión. Asimismo, la agomelatina fue bien tolerada y segura; además, la mayoría de los eventos adversos observados fueron leves a moderados. Mientras que la mayoría de los antidepresivos actúa principalmente sobre los síntomas psíquicos de ansiedad, la agomelatina también tuvo un efecto considerable sobre los síntomas somáticos, más allá de los beneficios de su administración sobre el sueño.

A la hora de analizar los resultados obtenidos deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. Por ejemplo, los pacientes incluidos en los estudios podrían no ser representativos de la población con TAG evaluada en la práctica clínica. En segundo lugar, el mismo grupo de investigadores realizó todos los análisis. Además, la cantidad de pacientes incluidos fue limitada, al igual que la duración de los estudios. Por último, no se incluyeron grupos de comparación tratados con diferentes antidepresivos.

Los autores concluyen que la agomelatina representa una opción adecuada para el tratamiento de los pacientes con TAG que no responden ante la administración de ISRS o IRNS. De todos modos, es necesario contar con estudios naturalísticos que permitan corroborar su utilidad terapéutica.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147519](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147519)

# Contacto directo

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2015) 27

## 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.siicalud.com/main/geo.htm](http://www.siicalud.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     | Estabilidad temporal del diagnóstico...        | ● Dr. J. López Castromán. Fundación Jiménez Díaz, 28040, Madrid, España  |
| 1     | Comparación entre el Trastorno Bipolar...      | ● Dr. L. Tondo. Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.  |
| 2     | Estrés Traumático y Metilación del ADN...      | ● Dr. C. H. Vinkers. Brain Center Rudolf Magnus, Department of Psychiatry, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos  |
| 3     | Epigenética de los Trastornos Psiquiátricos... | ● Dr. T. Klengel. Department of Translational Research in Psychiatry, Max Planck Institute of Psychiatry, 80804, Munich, Alemania  |
| 4     | Trastorno Bipolar y TDAH: Comorbilidad...      | ● Dr. C. Marangoni. Centro Lucio Bini, 00193, Rome, Italia   |
| 5     | Actualización sobre la Epigenética...          | ● Dr. H. M. Abdolmaleky. Departments of Medicine (Biomedical Genetics Section), Genetics & Genomics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, EE.UU.               |
| 6     | Pregabalina para el Tratamiento...             | ● Dr. J. M. Olivares. Department of Psychiatry, Hospital Meixoeiro, Vigo, España   |
| 7     | Ventajas de la Agomelatina en Pacientes...     | ● Dr. R. Kang. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing, China   |
| 8     | Riesgo Cardiovascular Elevado...               | ● Dr. M. L. Prieto. Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Depression Center, Rochester, Minnesota, EE.UU.  |
| 9     | Los Síntomas Disociativos se Relacionan...     | ● Dr. M. Y. Gulec. Erenkoy Psychiatry and Neurological Disorders Research and Training Hospital, Estambul, Turquía   |
| 10    | Diferencias entre los Sexos en las Tasas...    | ● Dr. P. R. Albert. Department of Neuroscience, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canadá  |
| 11    | La Interacción entre la Depresión...           | ● Dr. M. Meurs. Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion Regulation, Department of Psychiatry, University Medical Center, University of Groningen, Groningen, Países Bajos |
| 12    | Utilidad de la Agomelatina en Pacientes...     | ● Dr. M. N. Levitan. Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Río de Janeiro, Brasil  |

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Psiquiatría 1 (2015) 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     | ¿En qué lugar de funcionamiento se posicionan los pacientes con trastorno bipolar con síntomas psicóticos?               | A) Superior en comparación con los pacientes esquizofrénicos.<br>B) Inferior en comparación con los pacientes esquizofrénicos.<br>C) Inferior en comparación con los pacientes con trastorno esquizoafectivo.<br>D) Intermedio en comparación con los pacientes bipolares y con trastorno esquizoafectivo. |
| 2     | ¿Qué tipo de consecuencias puede tener el estrés traumático?   | A) Endocrinas.<br>B) Metabólicas.<br>C) Psiquiátricas.<br>D) Todas son correctas.  |
| 3     | Señale la opción correcta sobre los factores de estrés y los traumas tempranos:  | A) Generan cambios moleculares duraderos.<br>B) Provocan modificaciones epigenéticas.<br>C) Influyen sobre el estado de salud del individuo.<br>D) Todas son correctas.  |
| 4     | ¿Qué características en común suelen tener el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el trastorno bipolar? | A) El curso clínico.<br>B) Las comorbilidades.<br>C) La edad de inicio.<br>D) Todas son correctas.   |
| 5     | ¿Qué modificaciones epigenéticas se relacionan con la fisiopatología de los trastornos mentales?                         | A) La desregulación de los micro-ARN.<br>B) La metilación del ADN.<br>C) La modificación de las histonas.<br>D) Todas ellas.   |
| 6     | ¿Qué efecto tiene la pregabalina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y síntomas depresivos?              | A) No afecta el cuadro depresivo.<br>B) Mejora el cuadro clínico.<br>C) Empeora la depresión.<br>D) Está contraindicada su administración.   |

## Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta  | Fundamento   | Opción |
|-------|--|--|--------|
| 1     | Superior en comparación con los pacientes esquizofrénicos. | El funcionamiento de los pacientes con trastorno esquizoafectivo fue intermedio en comparación con aquellos de los pacientes esquizofrénicos o bipolares con síntomas psicóticos.  | A      |
| 2     | Todas son correctas.                                       | El estrés traumático tiene consecuencias duraderas sobre los sistemas metabólico, endocrino e inmunitario e influye sobre el riesgo de trastornos psiquiátricos.   | D      |
| 3     | Todas son correctas.                                       | Los factores de estrés y los traumas tempranos generan cambios moleculares duraderos mediados por modificaciones epigenéticas que determinan el estado de salud del individuo según su predisposición genética.  | D      |
| 4     | Todas son correctas.                                       | El trastorno bipolar y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad tienen características en común que incluyen, más allá de los síntomas, la edad de inicio, las comorbilidades, el curso clínico, la distorsión y la morbilidad que generan. | D      |
| 5     | Todas ellas.   | La metilación del ADN, la modificación de las histonas y la desregulación de los micro-ARN se relacionan con la fisiopatología de los trastornos mentales.   | D      |
| 6     | Mejora el cuadro clínico.                                  | Se estima que la prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada a lo largo de la vida es del 4% al 6%. Esta enfermedad psiquiátrica es frecuente y afecta significativamente la calidad de vida, además de aumentar el riesgo de suicidio.            | B      |