



RIVOTRIL®

Clonazepam
Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



EL ANSIOLÍTICO QUE **N** GENERA ANSIEDAD



Le ofrece a su paciente:

- Menor riesgo de ansiedad entre dosis¹
- Una de las benzodiazepinas más seguras²
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia^{2,3}
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente⁴



REFERENCIAS:
1. Crevoisier G, Delisle MC, Joseph I. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers. Department of Clinical Pharmacology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Clinical Pharmacology Services, Dornach and Institution of Lavigny, Neurological and Educational Center, Lavigny, Switzerland. • 2. Guy Chouinard, M.D., M.Sc. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 5): 7-12. • 3. Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2):26-33. • 4. Información para prescribir.

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia: Un Estudio Longitudinal Prospectivo
Sarah Whittle, Ph.D. *et al.* 6

Meganálisis Multicéntrico de la Morfometría Basada en Vóxeles de las Imágenes Estructurales del Cerebro en el Trastorno Obsesivo Compulsivo
Stella J. de Wit, M.D. *et al.* 13

Documentación Serológica de Exposición Materna a la Influenza y Trastorno Bipolar en la Descendencia a la Edad Adulta
Sarah E. Canetta, Ph.D. *et al.* 22

Diagnóstico y Resultados Funcionales del Estudio de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador (DSM-5) y su Impacto en la Vida Adulta
William E. Copeland, Ph.D. *et al.* 28

Julio 2014

Volumen 2 • Número 9

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org



Lexotan®
bromazepam







Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es
EMOCIONANTE

Con **Lexotan®** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación¹

CONTROL de las alteraciones somáticas por ansiedad como:^{2,3}

-  Cansancio
-  Fatiga
-  Dificultad para la concentración
-  Irritabilidad
-  Tensión Muscular
-  Trastornos gastrointestinales



REFERENCIAS:

1. Abstract de: Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 628-35. • 2. Hoen-Saric R. Treatment of somatic symptoms in generalized anxiety disorder. Phych Time 2007, 24; 1-4. • 3. Información para prescribir vigente.

No. Aviso: 123300202C5587 SSA

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: adminmexico@contentednet.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

CMX-AJP-RO-08141702-AA

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 **Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia: Un Estudio Longitudinal Prospectivo.**

Structural Brain Development and Depression Onset During Adolescence: A Prospective Longitudinal Study.

Sarah Whittle, Renee Lichter, Meg Dennison, Nandita Vijayakumar, Orli Schwartz, Michelle L. Byrne, Julian G. Simmons, Murat Yücel, Christos Pantelis, Patrick McGorry, Nicholas B. Allen.

- 13 **Meganálisis Multicéntrico de la Morfometría Basada en Vóxeles de las Imágenes Estructurales del Cerebro en el Trastorno Obsesivo Compulsivo.**

Multicenter Voxel-Based Morphometry Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder.

Stella J. de Wit, Pino Alonso, Lizanne Schweren, David Mataix-Cols, Christine Lochner, José M. Menchón, Dan J. Stein, Jean-Paul Fouché,

Carles Soriano-Mas, Joao R. Sato, Marcelo Q. Hoexter, Damiaan Denys, Takashi Nakamae, Seiji Nishida, Jun Soo Kwon, Joon Hwan Jang, Geraldo F. Busatto, Narcís Cardoner, Danielle C. Cath, Kenji Fukui, Wi Hoon Jung, Sung Nyun Kim, Eurípides C. Miguel, Jin Narumoto, Mary L. Phillips, Jesus Pujol, Peter L. Remijnse, Yuki Sakai, Na Young Shin, Kei Yamada, Dick J. Veltman, Odile A. van den Heuvel.

- 22 **Documentación Serológica de Exposición Materna a la Influenza y Trastorno Bipolar en la Descendencia a la Edad Adulta.**

Serological Documentation of Maternal Influenza Exposure and Bipolar Disorder in Adult Offspring.

Sarah E. Canetta, Yuanyuan Bao, Mary Dawn T. Co, Francis A. Ennis, John Cruz, Masanori Terajima, Ling Shen, Christoph Kellendonk, Catherine A. Schaefer, Alan S. Brown.

- 28 **Diagnóstico y Resultados Funcionales del Estudio de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador (DSM-5) y su Impacto en la Vida Adulta.**

Adult Diagnostic and Functional Outcomes of DSM-5 Disruptive Mood Dysregulation Disorder.

William E. Copeland, Lilly Shanahan, Helen Egger, Adrian Angold, E. Jane Costello.

Lexotan®

Reg. No. 80663 SSA bromazepam

1. NOMBRE COMERCIAL

Lexotan®

2. NOMBRE GENÉRICO

Bromazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:
Bromazepam 3 y 6 mg
Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ansiedad, tensión y otras alteraciones somáticas o psiquiátricas asociadas con el síndrome de ansiedad.
Adyuvante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

Las benzodiazepinas únicamente están indicadas cuando una alteración es severa, incapacitante o que someta al individuo a una ansiedad extrema.

5. CONTRAINDICACIONES

Lexotan® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden producir encefalopatía) o síndrome de apnea durante el sueño.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Amnesia
Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas elevadas (documentadas de 6 mg), incrementándose el riesgo con dosis más elevadas.

Duración del Tratamiento
Puede ser útil el informar al paciente, cuando se inicia el tratamiento, que éste será de duración limitada y debe explicársele en forma precisa la forma en que la dosis se disminuirá progresivamente. Es importante que el paciente esté consciente de la posibilidad de que pueda presentarse el fenómeno de rebote mientras se está suspendiendo el fármaco.

Precauciones Generales
Uso concomitante de alcohol/Depresivos SNC: Se debe evitar el uso concomitante de Lexotan® con alcohol y/o Depresivos del SNC. El uso concomitante de esos medicamentos tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Lexotan que podrían incluir sedación aguda, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones)
Historia Médica de abuso de alcohol o drogas:

Se debe extremar precauciones con el uso de Lexotan en pacientes con historia médica de abuso de alcohol o drogas. El paciente debe ser revisado en forma regular al inicio del tratamiento con el objeto de minimizar la dosis y/o la frecuencia de la administración y para prevenir la sobredosis debido a la acumulación. Cuando se utilizan benzodiazepinas, pueden desarrollarse los síntomas de abstinencia al cambiar a las benzodiazepinas con una vida media de eliminación considerablemente más corta (ver abuso y dependencia).

Tolerancia:
Se puede desarrollar alguna pérdida de respuesta a los efectos de Lexotan® después de su uso continuo por periodos prolongados. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (en tales pacientes puede precipitarse el suicidio).
No se recomienda la administración de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Los pacientes con una sospecha o conocida dependencia al alcohol, a medicamentos o a drogas no deben tomar benzodiazepinas, excepto en raras situaciones bajo supervisión médica.
No se deberán utilizar benzodiazepinas como único tratamiento de la depresión o ansiedad asociada con depresión (se podría precipitar un suicidio en esos pacientes)
No es recomendable el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Grupos de Pacientes específicos
En los pacientes con miastenia gravis a quienes se les prescribe Lexotan®, se debe tener cuidado debido a la debilidad muscular pre-existente. Se requiere de atención particular a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de que presenten depresión respiratoria. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

Dependencia
El uso de benzodiazepinas y de agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física o psíquica a estos productos (ver Efectos Indeseables). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con historia médica de alcoholismo y/o abuso de drogas.

Abstinencia
Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos severos, se pueden presentar los siguientes síntomas: alejamiento de la realidad, despersonalización, hiperacusias, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (Ver Efectos Indeseables). Puede presentarse un efecto de rebote de la ansiedad, consistente en un síndrome transitorio en el que los síntomas que requirieron del tratamiento con Lexotan® recuren en forma intensa, y pueden presentarse al suspender el tratamiento. Se puede acompañar por otras reacciones, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. En vista de que el fenómeno de abstinencia y el fenómeno de rebote es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis se disminuya en forma gradual.

Efectos sobre la capacidad para manejar o el uso de maquinaria
La sedación, la amnesia, y las alteraciones en la función muscular pueden afectar en forma adversa la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Este efecto se incrementa si el paciente ha ingerido alcohol.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de bromazepam en el embarazo humano. Una revisión de los eventos adversos producidos por fármacos, reportados espontáneamente, no muestra una incidencia mayor que la que podría anticiparse en una población similar no tratada. En varios estudios se ha sugerido un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido), durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse la administración de bromazepam durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa más segura.

Si el producto se prescribe a una mujer con potencial para concebir, se le debe advertir que debe contactar a su médico con respecto a la suspensión del medicamento si intenta embarazarse o si se sospecha que está embarazada.

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Asimismo, los infantes nacidos de madres quienes tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar una dependencia física y pueden estar en cierto riesgo de desarrollar los síntomas de abstinencia en el periodo postnatal.
Las madres que están amamantando no deben tomar Lexotan®, ya que las benzodiazepinas pasan a la leche materna.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lexotan® es bien tolerado en dosis terapéuticas. Se pueden presentar los siguientes efectos no deseados:
Disórdenes Psiquiátricos: Estado de Confusión, desorden emocional. Estos fenómenos se presentan principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración prolongada. Se han reportado ocasionalmente cambios en la libido.
Depresión: Se podría desmascarar una depresión pre existente durante el uso de benzodiazepinas

Reacciones parásiticas tales como agitación, irritabilidad, agresividad, falsas percepciones, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento se pueden presentar con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas (Ver Abuso de drogas y dependencia). En caso de presentarse, se deberá discontinuar el uso del fármaco. La probabilidad de que se presenten en niños y pacientes ancianos es mayor que en otros pacientes.

Dependencia el uso crónico (aún a dosis terapéuticas) puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica. La suspensión de la terapia puede producir en fenómeno de abstinencia o rebote (Ver Precauciones y Abuso de droga y dependencia). Se ha reportado el abuso de benzodiazepinas.

Alteraciones del Sistema Nervioso: se ha reportado que estos fenómenos pueden presentarse generalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración continua; somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta y ataxia. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas, incrementándose el riesgo con dosis más elevadas. Los efectos de amnesia pueden asociarse con una conducta impropia.

Alteraciones visuales: visión doble, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Alteraciones Gastrointestinales: ocasionalmente se han reportado alteraciones gastrointestinales.
Alteraciones Piel y Tejido subcutáneo: ocasionalmente se han reportado alteraciones en piel y tejido subcutáneo.
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Debilidad muscular, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Heridas, Ervenenamiento y procedimientos para complicaciones: Se ha reportado un incremento en caídas y fracturas en los ancianos que utilizan benzodiazepinas.
Alteraciones respiratorias: Depresión respiratoria
Alteraciones cardíacas: Falla cardíaca incluyendo paro cardíaco

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacción Farmacocinética medicamentosa (FM)
Existe la posibilidad de que los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas, pueden tener influencia en la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida-media de eliminación de Bromazepam.

Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (IFM)
Si Lexotan® se administra de manera concomitante con otros fármacos que actúan a nivel central, incluyendo alcohol, su efecto sedante, respiratorio y hemodinámico puede intensificarse. Los pacientes que estén recibiendo Lexotan deberán evitar el uso de alcohol (Ver precauciones Generales)
Consultar la sección de sobredosis sobre precauciones con otros fármacos del sistema nervioso central incluyendo alcohol.

En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede presentar una intensificación de la euforia, conduciendo a un incremento en la dependencia del medicamento psiquiátrico.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTÁGENÉISIS, TERATOGÉNEISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se encontró ninguna evidencia del potencial carcinogénico del bromazepam.
Bromazepam no fue genotóxico en pruebas in vitro e in vivo.
La administración oral diaria de bromazepam en ratas no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general.

Se observaron incrementos de mortalidad fetal, incremento en la tasa de mortalidad y reducción en la sobrevivencia de crías cuando se administró bromazepam a ratas embarazadas. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se detectó efecto teratogénico en dosis superiores a los 125 mg/kg/día. Después de la administración de dosis superiores a los 50 mg/kg/día a conejas embarazadas se observó reducción en el aumento del peso de la madre, reducción en el peso del feto e incremento en la incidencia de resorción.

Toxicidad crónica
No se observaron desviaciones de lo normal en estudios de toxicidad a largo plazo excepto por un incremento en el peso del hígado. Una observación histopatológica mostró hipertrófia centrolobulillar hepatocelular, lo cual fue considerado como indicativo de inducción enzimática por el bromazepam. Los efectos adversos observados con dosis elevadas y considerados como leves a moderados fueron: sedación, ataxia, ataques convulsivos breves aislados, elevación de la fosfatasa alcalina sérica e incremento limfocito en el SGT.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración:

Oral

Dosis Estándar

Dosis promedio para la terapia ambulatoria: 1.5-3 mg hasta tres veces al día.

Casos severos, especialmente en el hospital: 6-12 mg dos o tres veces al día.

Estas cantidades son recomendaciones generales y la dosis debe ser determinada individualmente. El tratamiento de los pacientes externos debe comenzar con dosis bajas, e incrementarse gradualmente hasta un nivel óptimo. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser re-evaluado en forma regular y debe considerarse la necesidad de un tratamiento continuado, especialmente en el caso de que el paciente no tenga síntomas. El tratamiento en términos generales, no debe ser mayor de 8-12 semanas, incluyendo un período de disminución de dosis. En ciertos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período máximo, si es el caso, no debe realizarse sin la re-evaluación del estado del paciente con procedimientos especializados.

Instrucciones Especiales de Dosificación

Lexotan® generalmente no está indicado en niños, pero si el médico considera que el tratamiento con Lexotan® es apropiado, entonces la dosis debe ajustarse de acuerdo a su bajo peso corporal (aproximadamente 0.1- 0.3 mg/kg peso corporal).

Los pacientes ancianos (ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales) y aquellos con insuficiencia hepática requieren dosis bajas debido a variaciones individuales en la sensibilidad y la farmacocinética.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas
Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis con Lexotan® rara vez pone en riesgo la vida si se toma solo pero podría favorecer areflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. En caso de presentarse un Coma, generalmente dura unas cuantas horas pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento
Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesiten tratamiento sintomático por efectos cardiorespiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe previnirse usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de las vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lexanex®), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes a los que se les administre flumazenil requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. El flumazenil deberá ser utilizado con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej, antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexanex®).

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 y 100 tabletas de 3 ó 6 mg en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo
Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el primer trimestre del embarazo y la lactancia

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

C.P. 50030, Toluca, México

Según fórmula de:

H. Hoffmann-La Roche, S.A.

Para información adicional sobre este medicamento comuníquese a nuestro Centro de Información Médica, Tel. (01) (55) 52585099 y 01-800-0076243, 6 mexico.info@roche.com

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de Registro

80663 SSA II

®Marca Registrada



VIVIR es EMOCIONANTE

El amplio desarrollo de los grupos de trabajo, conformados por múltiples profesionales de la salud mental agremiados en la Asociación Psiquiátrica Americana, ha dado paso, en forma constante, a nuevos descubrimientos sobre los factores causales y el proceso evolutivo de una buena cantidad de trastornos mentales.

El estudio de Whittle que se presenta en esta edición plantea posibles factores causales de ansiedad y depresión en un estudio longitudinal y prospectivo llevado a cabo en adolescentes de 12 a 18 años en quienes se encontraron datos de posible riesgo de trastornos del estado de ánimo (aplicación de la prueba de Beck y de entrevistas estructuradas). Se les efectuaron varios cuestionarios y se les practicaron dos resonancias magnéticas nucleares de cabeza y sólo se encontraron algunos cambios volumétricos en amígdala, hipocampo y putamen.

En segundo lugar tenemos el Meganálisis multicéntrico de la morfometría basada en vóxeles de las imágenes estructurales del cerebro en el trastorno obsesivo compulsivo de la Dra. Stella de Wit y múltiples colaboradores, quienes se dieron a la tarea de evaluar las diferencias del volumen regional de la sustancia gris y la sustancia blanca entre grandes muestras de pacientes con TOC y sujetos sanos de comparación, así como su relación con variables demográficas y clínicas. El trabajo aporta perspectivas adicionales en torno a la neuroanatomía del trastorno que no se detectaron en ensayos previos de menor escala.

Como parte de la búsqueda de factores causales de psicopatología, Canetta y colaboradores efectuaron un estudio prospectivo para evaluar las consecuencias que dejaría el hecho de que una madre hubiera presentado influenza durante el periodo gestacional, especialmente en pacientes diagnosticados con trastorno bipolar. El ensayo no demostró una relación directamente proporcional y sólo se apreció un mayor número de casos de bipolaridad asociados con sintomatología delirante. Este hallazgo también es frecuente en pacientes esquizofrénicos. Así, Canetta y cols. demostraron que sí existe un proceso de desregulación por un hiperfuncionamiento de dos sistemas dopamimétricos.

De igual manera y después de una amplia revisión de la nomenclatura actual, ha emergido el DSM V, la clasificación de las enfermedades mentales que integra y agrupa en forma pragmática todos los procesos psicopatológicos que se presentan en este reciente Siglo XXI. Uno de ellos, la “desregulación” del estado de ánimo perturbador motivó a Copeland y colaboradores a investigar el efecto que este proceso podría tener en la generación de diversos trastornos mentales. Tomando como base un estudio poblacional prospectivo, identificó el trastorno antes mencionado en la infancia y demostró en esos sujetos una mayor propensión a presentar ansiedad, depresión e incluso problemas de uso de drogas, enfermedades de transmisión sexual y conductas antisociales.

Sin duda, el conocimiento más profundo acerca de los factores predisponentes y desencadenantes de las diversas psicopatologías, una vez que se han hecho los diagnósticos, nos permitirá establecer con mayor facilidad las estrategias y lineamientos para un tratamiento más efectivo.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez
Director Médico - CAIYRAD
Representante Regional - AMESAD

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

EDITOR RESPONSABLE
Robert Freedman, M.D.

COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

REDACCION

Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

Gerente de Producción

Susan Westrate

Editores Auxiliares

Katie Duffy
Angela Moore

Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

Asistente Editorial

Linda LaCour

Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal
Laura English
Rachel Hogg
Russell A. Scholl

CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.
1849-1854

John P. Gray, M.D.
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.
1886-1894

Richard Dewey, M.D.
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.
1978-1993

THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300
Sitio Internet: www.psychiatry.org • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

Presidente	Paul Summergrad, M.D.
Presidente Electo	Renée L. Binder, M.D.
Tesorero	Frank W. Brown, M.D.
Secretario	Maria A. Oquendo, M.D.

ASAMBLEA

Vocal	Jenny L. Boyer, M.D., Ph.D., J.D.
Vocal Electo	Glenn A. Martin, M.D.
Secretario	Daniel J. Anzia, M.D.

OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

Director General y Director Médico Saul Levin, M.D., M.P.A.

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey L. Geller, M.D., M.P.H.	John M. Oldham, M.D.
R. Scott Benson, M.D.	Dilip V. Jeste, M.D.	Vivian B. Pender, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Jeffrey A. Lieberman, M.D.	Ravi N. Shah, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Melinda Young, M.D.

EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: ajp.psychiatryonline.org

Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia: Un Estudio Longitudinal Prospectivo

Sarah Whittle, Ph.D.

Renee Lichter, Ph.D.

Meg Dennison, Ph.D.

Nandita Vijayakumar, B.Sc.

Orli Schwartz, Ph.D.

Michelle L. Byrne, Ph.D.

Julian G. Simmons, Ph.D.

Murat Yücel, Ph.D.

Christos Pantelis, M.D., M.R.C.Psych.

Patrick McGorry, M.D., Ph.D.

Nicholas B. Allen, Ph.D.

Objetivo: Los autores trataron de investigar si el desarrollo estructural de las regiones límbicas, estriatales y prefrontales, las cuales están implicadas crucialmente en la fisiopatología de la depresión, se asocia a la depresión con inicio en la adolescencia.

Método: En un diseño longitudinal, una muestra poblacional de 86 adolescentes (41 de ellos mujeres) con factores de riesgo y sin antecedentes de trastornos depresivos participó en evaluaciones por neuroimagen efectuadas durante la adolescencia temprana (12 años) y la adolescencia media (16 años). Se evaluó el surgimiento de trastornos depresivos en el periodo comprendido entre la adolescencia temprana y la tardía (de los 12 a los 18 años). Treinta participantes experimentaron un primer episodio de un trastorno depresivo durante el periodo de seguimiento. Los autores evaluaron si el surgimiento del trastorno depresivo se asoció a cambios estructurales en las regiones límbicas, estriatales y prefrontales entre la adolescencia temprana y la adolescencia media.

Resultados: El cambio volumétrico en el hipocampo, la amígdala y el putamen de la adolescencia temprana a la adolescencia media se asoció al surgimiento de depresión durante la adolescencia. El crecimiento atenuado del hipocampo y la disminución atenuada del volumen del putamen en el curso del tiempo se relacionaron con el desarrollo de depresión. El sexo moderó el vínculo entre el crecimiento de la amígdala y la depresión, de modo que el crecimiento exagerado y la atenuación del crecimiento de la amígdala se relacionaron con la depresión en las mujeres y los hombres, respectivamente. A través del tiempo, un volumen inferior del núcleo accumbens se asoció con la depresión exclusivamente en las mujeres.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que las alteraciones en las trayectorias de desarrollo de las regiones límbicas y estriatales durante la adolescencia pueden representar una manifestación neurobiológica de un factor de riesgo de desarrollo de depresión durante este periodo crítico y, por lo tanto, pueden proporcionar indicios acerca de los mecanismos etiológicos de este trastorno.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:564–571)

Durante la adolescencia se presenta un dramático aumento en la incidencia de depresión y, al llegar a los 18 años de edad, aproximadamente un 14% de los hombres y un 28% de las mujeres han experimentado un episodio depresivo (1). Datos longitudinales indican que un episodio de depresión durante la adolescencia constituye un factor de riesgo sustancial de episodios subsecuentes, así como de disfunción social perdurable (2). Un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes a la depresión en el adolescente puede ayudar a encontrar estrategias para mejorar dichos desenlaces negativos.

Existe evidencia considerable de alteraciones estructurales cerebrales en regiones córtico-límbicas y del cuerpo estriado en la depresión en el adulto y los metanálisis reportan decrementos en los volúmenes de la amígdala y el hipocampo, así como en regiones estriatales que incluyen el núcleo caudado y el putamen y de regiones prefrontales que comprenden la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral (3-5). Anomalías estructurales en regiones similares han sido implicadas en la depresión en la adolescencia, aunque la base de evidencia es menor y la dirección de los efectos suele ser diferente a la observada en los adultos (6). Algunos estudios han reportado volúmenes inferiores del hipocampo y la amígdala en adolescentes deprimidos en comparación con adolescentes sanos, así como volúmenes del hipocampo inferiores en adolescentes en riesgo de depresión (6), aunque otros ensayos no han reportado diferencias volumétricas (7,8). Las escasas investigaciones sobre los volúmenes estriatales en la depresión en adolescentes sugieren un volumen reducido (9). Los hallazgos relativos a la corteza prefrontal han variado dependiendo

de la región, el hemisferio y el sexo específicos de los participantes en los estudios (6). Una de las contadas investigaciones acerca del grosor cortical en adolescentes en riesgo (10) reportó cortezas más delgadas en las regiones prefrontales lateral derecha y medial izquierda, si bien algunas otras regiones mostraron un incremento en el espesor.

Una limitación de las investigaciones existentes sobre la estructura cerebral en la depresión de la adolescencia estriba en que todos los estudios han empleado mediciones transversales de la estructura cerebral, lo cual resulta problemático debido a los cambios normales en el proceso de maduración cerebral durante la adolescencia (11) y al hecho de que los procesos etiológicos y fisiopatológicos pueden diferir dependiendo del estadio de la adolescencia (12). De hecho, investigaciones emergentes sugieren que la atenuación del patrón normativo del adelgazamiento de la corteza prefrontal durante la adolescencia se relaciona con un funcionamiento emocional y cognitivo más deficiente (13). Por lo tanto, se requieren mediciones longitudinales del desarrollo cerebral a fin de esclarecer la naturaleza de las alteraciones de la estructura cerebral en la depresión de la adolescencia.

Nuestro objetivo en el presente estudio consistió en investigar si el desarrollo de los volúmenes límbicos y estriatales y del espesor cortical prefrontal se asociaba al surgimiento de trastornos depresivos. Planteamos la hipótesis de que una anomalía en las trayectorias de desarrollo de todas las regiones se vincularía con el surgimiento de depresión. Específicamente, se propuso la hipótesis de que el adelgazamiento atenuado de las regiones prefrontales se asociaría al surgimiento de depresión. Si bien la ausencia de trabajos previos sobre desarrollo neurológico centrados en las regiones límbicas y

estriatales no permitió hipótesis direccionales más definitivas en cuanto a dichas regiones, hallazgos transversales previos sugerirían que la disminución del crecimiento a lo largo del tiempo estaría relacionada con el desarrollo de depresión.

Método

Participantes y Procedimiento

Los participantes fueron una muestra poblacional de 86 adolescentes (41 de ellos mujeres) reclutados en escuelas de Melbourne, Australia, como parte de un estudio de cohortes a mayor escala (el Estudio Orygen del Desarrollo Adolescente). El objetivo del ensayo original consistió en examinar factores de riesgo y de protección frente a la depresión durante la adolescencia. Con el objeto de maximizar la variabilidad en dichos factores, se evaluó a 2,453 sujetos en la adolescencia temprana a fin de detectar temperamentos afectivos clave que se sabe promueven el riesgo y la resiliencia a la psicopatología. Se seleccionó una submuestra de 415 adolescentes para participar en evaluaciones adicionales. Se seleccionaron cantidades iguales de adolescentes masculinos y femeninos con los siguientes rangos de puntaje en los incisos de control esforzado y afectividad negativa de la versión revisada del Cuestionario de Temperamento en la Adolescencia Temprana (14): 0 - 1.1 - 2, 2 - 2.5 y > 2.5 desviaciones estándar por encima y por debajo de la media, lo cual derivó en un muestreo excesivo de individuos con alto y bajo riesgo temperamental de psicopatología. Los criterios de exclusión incluyeron depresión en curso o en el pasado, uso de sustancias o trastornos alimenticios conforme al Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños en Edad Escolar-Versión para la Situación Actual y para Toda la Vida (Z-SADS-PL - *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version*) (15); enfermedad crónica; dificultades de lenguaje o aprendizaje y uso de medicamentos que se sabe afectan el funcionamiento del sistema nervioso.

Los adolescentes fueron invitados a participar en cuatro fases de evaluación que abarcaron aproximadamente de los 12 a los 18 años de edad. De los 415 adolescentes seleccionados, 245 aceptaron participar en al menos la primera fase de investigación y satisficieron los criterios de inclusión. En cada fase se administró el K-SADS-PL con el objeto de evaluar trastornos del eje I del DSM-IV en curso y previos. En la basal, los padres también informaron acerca de los problemas médicos y mentales previos de sus hijos. En las fases 1 y 3, los participantes fueron sometidos a estudios de RMN estructural. En la fase 1 se evaluaron los síntomas depresivos, de ansiedad y de exteriorización utilizando la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (16), el Inventario de Ansiedad de Beck (17) y la escala de exteriorización de la Lista de Verificación de la Conducta Infantil (18). Se utilizaron versiones autorreportadas de estos dos últimos cuestionarios, en tanto que la información acerca de los síntomas de exteriorización se obtuvo mediante el reporte de los padres. En la fase 1, la inteligencia se evaluó con una versión abreviada de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-Cuarta Edición (WISC-IV - *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition*) (19), la dominancia manual, con el Inventario de Edimburgo de Dominancia Manual (*Edinburgh Handedness Inventory*) (20) y el estado puberal (estadio de Tanner), con la Escala de Desarrollo Puberal (*Pubertal Development Scale*) (21). El nivel socioeconómico se estimó utilizando la Escala Cuatro de la Universidad Nacional Australiana (ANU4 - *Australian National University Four Scale*) (22). La muestra final de 86 representó a aquellos participantes que aceptaron tomar parte en los estudios de neuroimagen en las fases 1 y 3 y en las entrevistas diagnósticas en las fases 1, 3 y 4 (Tabla 1).

Durante el periodo de seguimiento (de los 12 a los 18 años de edad), 30 adolescentes (20 de ellos mujeres) experimentaron un trastorno depresivo por primera vez. La media del número de episodios fue de 1.77 (DE = 0.97), la media de la duración de los episodios fue de 21.43 semanas (DE = 23.56) y la media de la edad al momento del inicio fue de 15.81 años (DE = 2.11). De los 56 adolescentes que no experimentaron un trastorno depresivo durante el periodo de seguimiento (el grupo comparativo), 16 experimentaron otra forma de psicopatología (Tabla 2).

En cada fase se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los adolescentes y de su padre/madre o tutor de conformidad con las directrices de los comités de investigación y ética locales.

TABLA 1. Participación a Través de las Cuatro Fases en un Estudio Longitudinal de Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia

Fase	Número de Participantes ^a		Rango Etario (años)
	RMN	Entrevista	
1	155	245	11.4 - 13.7
2		211	13.7 - 16.1
3	140 ^b	172	15.0 - 17.5
4		161 ^c	17.3 - 20.1

^a Todos los pacientes que se sometieron a las evaluaciones por RMN también se sometieron a las evaluaciones por medio de entrevistas.

^b Sólo 117 de estos pacientes se sometieron asimismo a los estudios de RMN en la fase 1 y, por lo tanto, fueron elegibles para inclusión en el presente estudio. De los 117 pares longitudinales de imágenes de RMN, 15 se descartaron por mala calidad.

^c Ochenta y seis de estos participantes se sometieron a los estudios de RMN en las fases 1 y 3 (y presentaron datos de RMN utilizables).

TABLA 2. Datos Diagnósticos y Terapéuticos de los Participantes en un Estudio Longitudinal de Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia

Diagnóstico y Tratamiento	Grupo con Depresión (N = 30)		Grupo Comparativo (N = 56)	
	N	%	N	%
Trastorno depresivo mayor	17	57	0	0
Depresión, sin especificar	2	7	0	0
Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido ^a	3	10	0	0
Trastorno depresivo mayor y depresión, sin especificar	4	13	0	0
Trastorno depresivo mayor y trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido	4	13	0	0
Comorbilidades de toda la vida ^b				
Trastorno de ansiedad	12	40	8	14
Trastorno de exteriorización ^c	7	23	6	11
Trastorno de ansiedad y exteriorización	2	7	2	4
Tratamiento de los trastornos depresivos ^d				
Terapia farmacológica	2	7	0	0
Terapia psicológica	5	17	0	0
Terapia combinada	4	13	0	0

^a Este trastorno se incluyó debido a que se ha sugerido que es una forma estrechamente relacionada, aunque moderada, de trastorno depresivo mayor (44). Advierta que la exclusión de dichos casos de los análisis debilitó algunos resultados (resultados significativos en la amígdala y el putamen descendieron al nivel de la tendencia, con valores $p < 0.1$).

^b No necesariamente concurrentes con episodios depresivos.

^c Trastorno conductual o por uso de sustancias.

^d Advierta que no se registraron efectos del tratamiento (tratados = 11, no tratados = 19) sobre la medición del volumen o el espesor de ninguna región.

Estudios de Neuroimagen

Adquisición y procesamiento previo. En la fase 1, los estudios de RMN se efectuaron con un resonador GE de 3 T (tiempo de repetición = 36 ms, tiempo de eco = 9 ms, ángulo de inclinación = 35°, campo visual = 20 cm²) a fin de obtener 124 cortes contiguos ponderados en T₁ (dimensiones de vóxel = 0.4883 × 0.4883 × 1.5 mm). Los estudios de imagen de la fase 3 se efectuaron con un equipo Siemens de 3 T (tiempo de repetición = 1,900 ms, tiempo de eco = 2.24 ms, ángulo de inclinación = 9°, campo visual = 23 cm²) y se produjeron 176 cortes contiguos de 0.9 mm de espesor ponderados en T₁ (dimensiones de vóxel = 0.9 mm³).

La estabilidad de la adquisición de imágenes en los estudios longitudinales o multicéntricos puede verse comprometida de diversas maneras; entre ellas tenemos las diferencias de los instrumentos entre los centros y las actualizaciones y/o mejoras del instrumental o los programas informáticos en cada centro (23). Tomamos medidas para abordar los errores que se sabe derivan de los estudios de imagen multicéntricos o longitudinales, entre ellas el procesamiento posterior y el análisis del sesgo entre resonadores mediante un estudio de confiabilidad entre equipos de RMN (ver el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet de este artículo). Con base en las pequeñas diferencias entre las mediciones del volumen y el grosor regional entre las plataformas de los resonadores, se aplicó un factor de corrección a las medidas estructurales de las resonancias de la fase 1 tras la segmentación. Si bien la aplicación del factor de corrección no ejerció ningún efecto sobre los resultados, se efectuó para mejorar la interpretación.

Medición del volumen y grosor de las regiones de interés. Los volúmenes del hipocampo, la amígdala y el cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen, globo pálido) y la media del espesor de las regiones prefrontales se estimaron en las fases 1 y 3 utilizando el flujo de análisis longitudinal en el programa informático FreeSurfer, versión 5.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/LongitudinalProcessing>), el cual ha sido utilizado ampliamente en poblaciones infantiles y adolescentes y ha sido validado para uso en niños pequeños desde los cuatro años (24). Este proceso automatizado involucra la asignación de una etiqueta neuroanatómica a cada vóxel en un volumen de RMN con base en datos probabilísticos estimados automáticamente a partir de una serie de entrenamiento etiquetada manualmente. Se crearon regiones específicamente adaptadas de las cortezas cingulada anterior, orbitofrontal, dorsolateral y prefrontal ventrolateral (ver el suplemento de datos en Internet).

Todas las segmentaciones fueron inspeccionadas visualmente por investigadores capacitados cegados a las características de los pacientes. Se efectuaron correcciones a la mayoría de las imágenes de la superficie de la sustancia gris-sustancia blanca y (de las 117 series de datos longitudinales) se descartaron 15 imágenes debido al exceso de artefactos o a una segmentación deficiente. En ambas fases, el volumen cerebral total se calculó como la cantidad total de sustancia gris y sustancia blanca a partir de la segmentación con el programa FreeSurfer. El espesor cortical promedio se calculó en ambas fases como el espesor promedio a través de todas las regiones corticales, ponderado por su superficie.

Las mediciones de volumen y espesor (corregidas por el sesgo entre resonadores como se describe en el suplemento de datos en Internet) se corrigieron por volumen cerebral total y por espesor cortical promedio, respectivamente, utilizando un procedimiento de covarianza (25), y dichas estimaciones de volumen y espesor se emplearon en todos los análisis subsecuentes.

Análisis de Atrición

No se registraron diferencias entre la muestra final ($n = 86$) y tanto la muestra escrutada ($n = 2,453$) como la muestra seleccionada ($n = 415$) en el nivel socioeconómico, los puntajes del temperamento afectivo en la basal ni el sexo. En pruebas unimuestrales de Kolmogorov-Smirnov, la muestra final no difirió de la muestra seleccionada en términos de la distribución de los puntajes del temperamento afectivo; es decir, la distribución de los puntajes del temperamento afectivo fue más plana que la distribución normal.

Análisis de Datos

Se efectuaron análisis de covarianza (ANCOVA) de mediciones repetidas a fin de evaluar si el cambio en el volumen regional corregido por el volumen cerebral total y en las mediciones de espesor entre la adolescencia temprana y la adolescencia media (de los 12 a los 16 años) se asociaba al surgimiento de depresión de la adolescencia temprana a la adolescencia tardía. Se llevaron a cabo análisis por separado para cada región. En cada análisis, las variables interindividuales fueron el grupo (con depresión, controles) y el sexo (masculino, femenino), en tanto que las variables intraindividuales fueron el hemisferio (izquierdo, derecho) y el tiempo (adolescencia temprana [12 años], adolescencia media [16 años]). Los síntomas depresivos y de ansiedad en la fase 1, el nivel socioeconómico, el tiempo entre las evaluaciones por imagen y el estadio de Tanner se utilizaron como covariables. En cualquier modelo que contuviera efectos significativos del grupo en función del tiempo, se efectuaron pruebas de seguimiento de las diferencias transversales grupales en la estructura cerebral en la adolescencia temprana y media. En el caso de cualquier análisis que involucrara efectos significativos del grupo, se repitieron

los ANCOVA excluyendo a los pacientes que desarrollaron un trastorno depresivo antes de la adolescencia media ($N = 15$), a fin de examinar si las mediciones estructurales constituían una variable predictiva prospectiva del surgimiento de depresión durante la adolescencia de media a tardía. Finalmente, en el caso de cualquier modelo que involucrara efectos significativos, se calcularon correlaciones de Pearson a fin de investigar si existían relaciones entre las mediciones del volumen regional y el espesor y la edad al inicio del trastorno depresivo. Se calcularon correlaciones ordinales de Spearman con el objeto de investigar asociaciones con la duración de la enfermedad depresiva y el número de episodios depresivos (dado que dichas variables eran asimétricas).

Resultados

En la Tabla 3 se presentan los datos demográficos y clínicos de los dos grupos. El grupo con depresión de la adolescencia presentó una proporción más elevada de mujeres y, en promedio, un nivel socioeconómico más bajo, índices más elevados de síntomas depresivos y de ansiedad en la basal, un intervalo más prolongado entre las dos evaluaciones por imagen y un estado puberal más avanzado que el grupo comparativo. El grupo con depresión también exhibió una proporción más elevada de comorbilidades que el grupo comparativo. En el suplemento de datos en Internet se proporcionan las medias de las estimaciones de los volúmenes y los espesores en cada fase y las asociaciones entre todas las variables continuas.

No se encontraron correlaciones significativas entre las mediciones de los volúmenes o espesores y las variables clínicas.

Hipocampo y Amígdala

Se observaron efectos principales y de interacción significativos en todas las regiones cerebrales (Tabla 4); por razones de simplificación no se reportan los efectos no significativos. En lo que se refiere al hipocampo, se registraron efectos significativos del grupo en función del hemisferio y del grupo en función del tiempo. Si bien pareció existir un efecto de volúmenes superiores del hipocampo en el grupo con depresión, el cual fue más pronunciado en el hemisferio izquierdo (a lo largo del tiempo), el efecto del grupo no resultó significativo en el hemisferio izquierdo ni en el derecho. La Figura 1 presenta el efecto del grupo en función del tiempo y muestra que el crecimiento del hipocampo de los 12 a los 16 años de edad resultó superior en el grupo comparativo frente al grupo con depresión. No se registraron efectos del grupo sobre el volumen del hipocampo en la adolescencia temprana ni en la adolescencia media. Cuando se repitió el análisis inicial excluyendo a los participantes que desarrollaron un trastorno depresivo antes de la adolescencia media ($N = 15$), la interacción del grupo con el tiempo permaneció significativa ($F = 11.32$, $gl = 1, 62$, $p = 0.001$).

En lo que respecta a la amígdala, se observaron efectos significativos del grupo en función del sexo y del grupo en función del sexo y el tiempo. La Figura 1 muestra que en el caso de las mujeres, un crecimiento superior de la amígdala de la adolescencia temprana a la adolescencia media se asoció al desarrollo de trastorno depresivo, en tanto que entre los varones, un crecimiento inferior se asoció al desarrollo de trastorno depresivo. Pruebas de seguimiento mostraron que la interacción del grupo con el tiempo se aproximó a la significancia exclusivamente entre las mujeres ($p = 0.056$; hombres, $p = 0.107$). No se detectaron diferencias grupales en los volúmenes de la amígdala en la adolescencia temprana o media en los hombres ni en las mujeres. Cuando se repitió el análisis inicial excluyendo a los participantes que desarrollaron un trastorno depresivo antes de la adolescencia media, la interacción del grupo con el tiempo y el sexo permaneció significativa ($F = 5.19$, $gl = 1, 62$, $p = 0.026$).

TABLA 3. Características Demográficas y Clínicas de los Participantes en un Estudio Longitudinal de Desarrollo Estructural del Cerebro y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia

Medida ^a	Grupo con Depresión (N = 30)				Grupo Comparativo (N = 56)			
	Hombres (N = 10)		Mujeres (N = 20)		Hombres (N = 35)		Mujeres (N = 21)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad al momento de la fase 1 (años)	12.52	0.50	12.55	0.38	12.66	0.46	12.65	0.53
Nivel socioeconómico ^b	58.45 ^c	20.76	62.80	24.34	73.44	17.19	68.17	18.65
CI	111.00	11.67	106.79	9.36	107.56	11.16	101.78	12.53
Tiempo entre las fases 1 y 3 (años) ^b	3.72	0.14	3.92 ^d	0.23	3.73	0.14	3.73	0.21
Síntomas depresivos ^b	14.60	9.73	14.90	12.98	11.05	7.59	9.29	7.01
Síntomas de ansiedad ^b	9.40	6.88	12.20	11.04	7.66	8.16	6.81	4.72
Síntomas de exteriorización	21.60	14.19	14.56	11.41	17.03	11.04	10.29	8.58
Estadio de Tanner ^b	1.30	0.42	2.95 ^d	0.99	1.57	0.73	2.38	0.61

^a El nivel socioeconómico se estimó utilizando la Escala Cuatro de la Universidad Nacional Australiana, la cual oscila entre 0 y 100, donde los valores más altos indican un nivel socioeconómico más elevado. Los síntomas depresivos se midieron utilizando la Lista de Verificación del Centro de Estudios Epidemiológicos. Los síntomas de ansiedad se midieron utilizando el Inventario de Ansiedad de Beck. Los síntomas de exteriorización se midieron con la Lista de Verificación de la Conducta Infantil (reporte de los padres). El estadio de Tanner se midió con la Escala de Desarrollo Puberal.

^b Diferencia significativa entre los grupos con depresión y comparativo.

^c Diferencia significativa entre los hombres del grupo con depresión y los del grupo comparativo.

^d Diferencia significativa entre las mujeres del grupo con depresión y las del grupo comparativo.

TABLA 4. Efectos Principales o de Interacción Significativos del Grupo, el Tiempo, el Sexo y el Hemisferio sobre las Estimaciones del Volumen o el Espesor de Regiones de Interés^a

Región y Efecto	F ^b	p
Hipocampo		
Grupo en función del tiempo	6.79	0.011
Grupo en función del hemisferio	4.22	0.043
Amígdala		
Grupo en función del sexo	6.17	0.015
Grupo en función del sexo y el tiempo	7.61	0.007
Núcleo accumbens		
Tiempo	6.40	0.013
Grupo en función del sexo	4.23	0.043
Putamen		
Grupo en función del tiempo	5.69	0.020
Corteza prefrontal dorsolateral		
Tiempo	5.47	0.022

^a Sólo se reportan los efectos principales y de interacción significativos. Los síntomas depresivos y de ansiedad en la fase 1, el nivel socioeconómico, el tiempo entre evaluaciones por imagen y el estadio de Tanner se utilizaron como covariables en todos los análisis.

^b gl = 1, 77.

Regiones Estriatal y Prefrontal

En el caso del putamen, se registró un efecto significativo del grupo en función del tiempo. Como se muestra en la Figura 1, la disminución volumétrica del putamen de los 12 a los 16 años fue superior en el grupo comparativo frente al grupo con depresión. No se detectaron diferencias grupales en los volúmenes del putamen en la adolescencia temprana o media. El efecto del grupo en función del tiempo dejó de ser significativo tras la exclusión de los participantes que desarrollaron un trastorno depresivo antes de la adolescencia media.

En el núcleo accumbens se observó un efecto principal del tiempo y una interacción significativa del grupo con el sexo. El núcleo accumbens aumentó de tamaño en el curso del tiempo y (promediado a lo largo del tiempo) resultó más pequeño en el grupo con depresión frente al grupo comparativo exclusivamente en las mujeres

($p = 0.008$; hombres, $p = 0.664$). El efecto del grupo en función del sexo siguió siendo significativo cuando se excluyó a los pacientes que desarrollaron un trastorno depresivo antes de la adolescencia media ($F = 7.00$, $gl = 1, 62$, $p = 0.011$). Se detectó un efecto significativo del tiempo en la corteza prefrontal dorsolateral, con un adelgazamiento significativo en el curso del tiempo. No se registraron efectos significativos en ninguna otra región estriatal o de la corteza prefrontal.

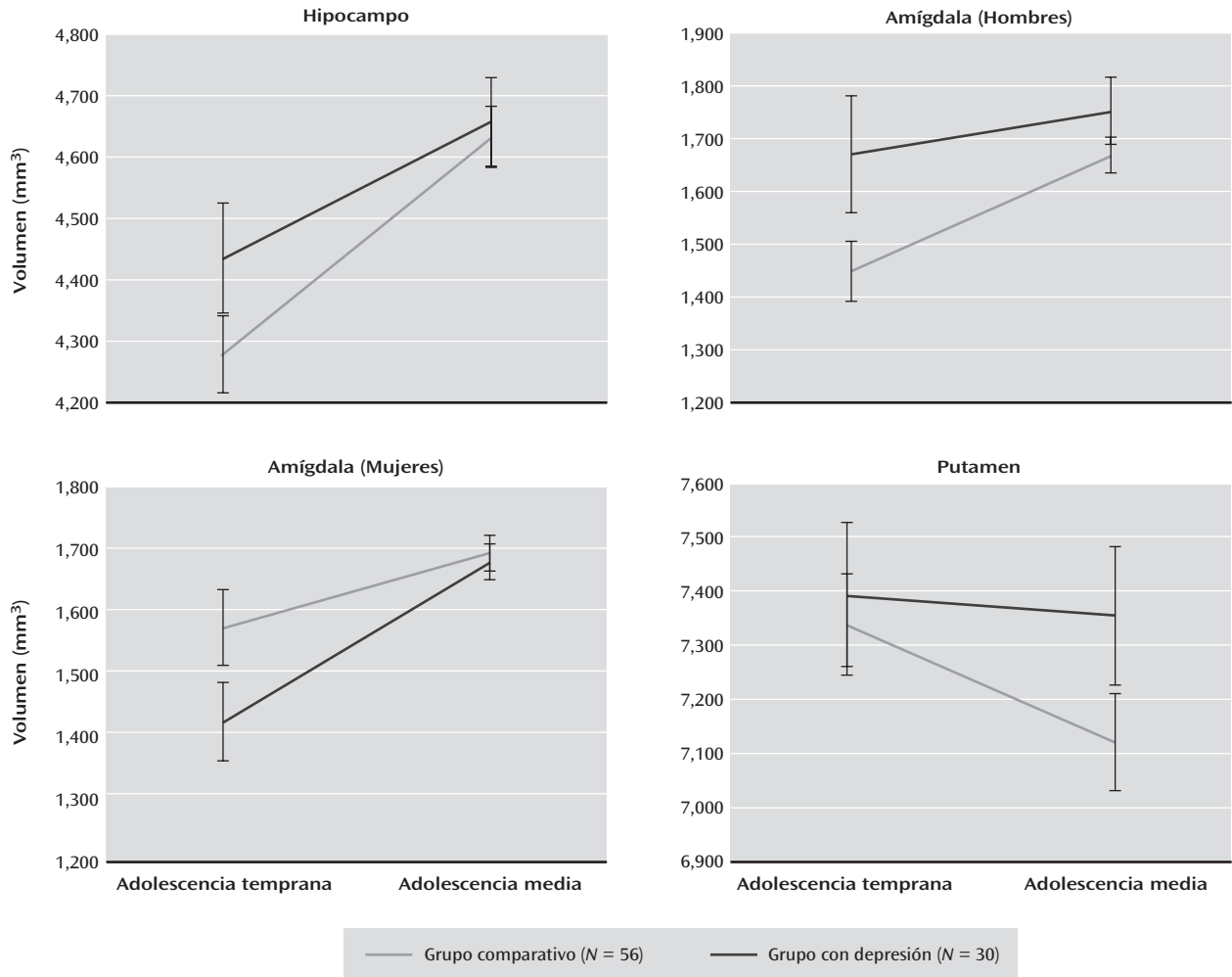
Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en utilizar un diseño longitudinal para evaluar si el desarrollo estructural del cerebro se asocia a la primera aparición de trastorno depresivo durante la adolescencia. Una proporción elevada (34%) de adolescentes experimentó un primer episodio de trastorno depresivo en el curso del periodo de seguimiento, probablemente debido a la estrategia de muestreo. Encontramos que una atenuación del patrón normativo del cambio en los volúmenes del hipocampo, el putamen y la amígdala (esta última exclusivamente en los hombres) de los 12 a los 16 años se relacionó con el desarrollo de trastorno depresivo durante la adolescencia. En el caso de las mujeres, encontramos que un crecimiento acelerado de la amígdala de los 12 a los 16 años y un volumen inferior del núcleo accumbens (a través del tiempo) se asociaron al desarrollo de depresión. Los efectos significativos en el hipocampo, la amígdala y el núcleo accumbens se mantuvieron tras la exclusión de los casos de depresión surgida antes de la adolescencia media, lo cual sugiere que el desarrollo anormal de dichas regiones puede preceder al surgimiento del trastorno y, por lo tanto, representa un factor de vulnerabilidad. No se encontraron asociaciones entre el desarrollo de las regiones prefrontales y la depresión.

Hipocampo y Amígdala

Si bien encontramos que los patrones de crecimiento del hipocampo y la amígdala de los 12 a los 16 años predijeron el desarrollo de trastorno depresivo, nuestros hallazgos fueron inconsecuentes con nuestra hipótesis de un efecto principal consistente en que volúmenes inferiores del hipocampo y la amígdala predijeran el surgimiento

FIGURA 1. Interacción del Grupo con el Tiempo en Volúmenes Cerebrales Seleccionados en los Participantes en un Estudio Longitudinal de Desarrollo Cerebral y Surgimiento de Depresión Durante la Adolescencia^a



^a Los valores en el eje de las y representan volúmenes estimados (corregidos por el volumen cerebral total y promediados entre los hemisferios izquierdo y derecho) tomando en cuenta las covariables (síntomas depresivos y de ansiedad en la basal, nivel socioeconómico, tiempo entre las evaluaciones por imagen, estadio de Tanner). Las barras de error indican la desviación estándar.

del trastorno. En tanto que diversos estudios han reportado volúmenes inferiores en adolescentes con depresión y en aquellos en riesgo de depresión (*v.gr.*, referencia 6), dichos estudios emplearon mediciones transversales de la estructura cerebral y las diferencias grupales se promediaron entre participantes que abarcaron rangos de edad mucho más amplios (*v.gr.*, 12 a 20 años; 26). Asimismo, nuestro hallazgo de notorias diferencias por sexo en la asociación entre el cambio en los volúmenes de la amígdala y el surgimiento de depresión puede ayudar a explicar algunas discrepancias en la literatura previa, dado que algunos estudios han utilizado muestras con mezclas de sexos, pero no han examinado las diferencias por sexo (27).

En lo que se refiere tanto al hipocampo como a la amígdala, las asociaciones se mantuvieron cuando se consideraron exclusivamente los casos de depresión de inicio tras la fase de estudios de imagen realizados en la adolescencia media, lo cual sugiere que los patrones de desarrollo relacionados con el surgimiento de depresión pueden constituir marcadores de riesgo. Puesto que dichas estructuras desempeñan funciones clave en la modulación de sistemas endocrinos de respuesta al estrés (28) y en la reactividad, el aprendizaje

y la memoria emocionales (29), nuestros hallazgos pueden indicar que las alteraciones de dichos procesos son críticas en la etiología de la depresión en el adolescente. Resulta interesante que el patrón de desarrollo del hipocampo en los individuos en riesgo pareció reflejar una atenuación del patrón normativo del crecimiento a lo largo de la adolescencia (11). Dicha atenuación puede reflejar un daño a las neuronas del hipocampo en el curso del tiempo o, alternativamente, una alteración de la neurogénesis. Estudios en animales sugieren que ambos fenómenos podrían desencadenarse por una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) relacionada con el estrés (30). Esta especulación es congruente con la asociación demostrada entre las experiencias vitales estresantes y tanto el surgimiento de episodios depresivos (31) como los volúmenes del hipocampo en personas jóvenes (32). Sin embargo, no se pueden descartar factores genéticos que pueden predisponer a ciertos patrones de desarrollo del hipocampo (33).

Nuestros hallazgos en la amígdala pueden estar relacionados con diferencias por sexo en el patrón normal de crecimiento de la amígdala a lo largo de la adolescencia. Trabajos previos han mostrado

un desarrollo más acelerado de la amígdala en los hombres en comparación con las mujeres (34), un hallazgo que se reprodujo en los patrones de crecimiento del grupo comparativo en el presente estudio. Por lo tanto, es posible que los efectos del sexo observados se debieran a que los hombres y las mujeres se encontraban en puntos distintos de sus trayectorias de crecimiento de la amígdala durante el periodo estudiado. Nuestros hallazgos en la amígdala también podrían explicarse por la interacción de las hormonas gonadales con la función del HHA y los sistemas monoaminérgicos, como sugieren estudios en animales que han mostrado que los estresantes ambientales ejercen efectos opuestos sobre la cantidad de receptores de serotonina en la amígdala masculina y la femenina (35). También los factores genéticos podrían explicar nuestros resultados, puesto que trabajos previos muestran variables genéticas predictivas del volumen de la amígdala y de la conectividad funcional relacionada con el estado afectivo.

Corteza Prefrontal y Cuerpo Estriado

No encontramos asociaciones entre el desarrollo del grosor de la corteza prefrontal y la depresión, a pesar de que otras investigaciones han encontrado vínculos entre el adelgazamiento de la corteza prefrontal a lo largo de la adolescencia y síntomas depresivos (13). Es posible que las alteraciones en el desarrollo de la corteza prefrontal durante la adolescencia estén relacionadas con el riesgo de surgimiento de depresión más allá del periodo registrado en el presente estudio.

Encontramos asociaciones significativas entre el desarrollo del cuerpo estriado y el surgimiento de depresión. Específicamente, una ausencia del patrón "normal" de reducción volumétrica a lo largo del tiempo en el putamen (11) se vinculó con el surgimiento de depresión. Si bien otra investigación ha mostrado volúmenes inferiores del putamen en adultos con trastorno depresivo (37), en el único otro estudio que ha examinado los volúmenes del putamen en la depresión adolescente, Matsuo y cols. (9) no encontraron diferencias grupales. Nuestro hallazgo de una ausencia de disminución del volumen del putamen en adolescentes deprimidos puede reflejar una deficiencia en la poda sináptica o en la mielinización, procesos que se han atribuido al desarrollo de la sustancia gris tanto cortical como estriada durante la adolescencia (11). Se ha sugerido que patrones concurrentes de desarrollo en el putamen y la corteza frontal pueden facilitar la maduración de funciones cognitivas y motoras que dependen de conexiones entre dichas áreas (38) y, por lo tanto, el desarrollo anormal del putamen en la depresión adolescente puede estar relacionado con deficiencias en dichas funciones. La investigación en roedores ha mostrado una eliminación de receptores de dopamina en el curso de la adolescencia, un patrón que reproduce el patrón normativo del desarrollo volumétrico en los humanos (39). Por lo tanto, las anomalías en el desarrollo del putamen observadas en adolescentes deprimidos pueden estar relacionadas con alteraciones en la función de recompensa.

Encontramos que volúmenes inferiores del núcleo accumbens predijeron el surgimiento del trastorno depresivo en las mujeres, con cierta evidencia de que dicha disminución en el volumen puede indicar vulnerabilidad a la depresión. Aunque ningún estudio a la fecha ha involucrado alteraciones en el volumen del núcleo accumbens en pacientes adolescentes deprimidos, el volumen reducido del núcleo accumbens ha sido vinculado con anhedonia en individuos sanos (40). En vista de este hallazgo, aunado a investigaciones que indican que el núcleo accumbens desempeña un papel en el procesamiento de los estímulos de recompensa (41), es posible que volúmenes inferiores pudieran reflejar una disfunción relacionada con la recompensa. El hecho de que nuestro hallazgo fuera específico a las mujeres también podría guardar congruencia

con investigaciones que han mostrado diferencias por sexo en la función dopaminérgica del núcleo accumbens (42).

Limitaciones y Perspectivas

Es preciso señalar diversas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, la baja cantidad de participantes masculinos que desarrollaron un trastorno depresivo a lo largo del periodo de seguimiento puede haber menguado la potencia de nuestro estudio para encontrar efectos significativos. En segundo lugar, la superioridad de la proporción de trastornos comórbidos en nuestros pacientes deprimidos limita las inferencias que podemos establecer acerca de que los hallazgos son específicos de la depresión. En tercer lugar, como se señaló, la adquisición de las RMN fue multicéntrica y se emplearon secuencias distintas. Sin embargo, tomamos medidas para medir y corregir cualquier sesgo entre resonadores/secuencias y es poco probable que la depresión interactuara con el tipo de resonador sistemáticamente y que hubiera sesgado los resultados. En cuarto lugar, se ha sugerido que la confiabilidad de algunas estructuras definidas por el programa FreeSurfer es relativamente baja; sin embargo, se ha señalado que los tamaños muestrales de aproximadamente 80 sujetos o más cuentan con la potencia adecuada para detectar tamaños de efecto de pequeños a medianos (43). En quinto lugar, los datos puberales se obtuvieron exclusivamente en la evaluación basal, de modo que no podemos comentar acerca de cómo la maduración puberal pudiera relacionarse con el desarrollo cerebral y el surgimiento del trastorno depresivo. En sexto lugar, capturamos el cambio en la maduración durante un periodo específico de la adolescencia temprana a la adolescencia media. Sería interesante evaluar si los patrones anormales de desarrollo asociados a la depresión finalmente se normalizan o siguen mostrando divergencias. Asimismo, sería interesante evaluar si las diferencias en la estructura cerebral existen más precozmente en la infancia y, por lo tanto, pudieran representar factores de riesgo neurobiológico muy precoces del desarrollo futuro de depresión.

Conclusiones

El presente estudio presenta por primera vez la existencia de vínculos entre el desarrollo de la amígdala, el hipocampo y el cuerpo estriado y el surgimiento del trastorno depresivo durante la adolescencia. Nuestros hallazgos ponen de relieve la compleja relación entre el desarrollo neurológico, el sexo y la vulnerabilidad a la depresión durante la adolescencia y sugieren que la asociación de los volúmenes subcorticales con el surgimiento de depresión puede ser percibida mejor con mediciones del cambio o el desarrollo longitudinal, al menos en lo que corresponde al periodo de la adolescencia temprana a la adolescencia media. Estos resultados tienen implicaciones para la detección y las intervenciones precoces en los individuos en riesgo de depresión durante la adolescencia.

Presentado en la sexta conferencia biennial de la Sociedad de Trastornos Afectivos, Londres, abril 18 - 20, 2012. Recibido el 14 de julio de 2013; revisiones recibidas el 17 de noviembre y el 21 de diciembre de 2013; aceptado el 30 de diciembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070920). Del Melbourne Neuropsychiatry Centre (Department of Psychiatry), Orygen Youth Health Research Centre (Centre for Youth Mental Health) y la Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Parkville, Australia; y el Monash Clinical and Imaging Neuroscience Laboratory, School of Psychology and Psychiatry, Monash University, Clayton, Australia. Dirigir la correspondencia al Prof. Allen (nba@unimelb.edu.au).

El Prof. McGorry ha recibido financiamiento vía subvenciones para la investigación de Janssen-Cilag y AstraZeneca y honorarios de Janssen, Lundbeck, Roche y Servier. Los otros autores reportan no sostener relaciones financieras con intereses comerciales.

Apoyado por subvenciones otorgadas por la Colonial Foundation, el National Health and Medical Research Council (NHMRC; subsidio de programa 350241) y el Australian Research Council (subsidio por descubrimiento DP0878136). La Dra. Whittle es apoyada

con una Beca de Desarrollo Profesional del NHMRC (ID: 1007716). La Dra. Dennison fue apoyada con un Premio Australiano para Posgraduados. La Dra. Lichter fue apoyada con una Beca de Fay Marles. El Prof. Yücel cuenta con el apoyo de una Beca del NHMRC (ID: 1021973). El Prof. Pantelis es apoyado con una Beca de Investigador Principal en Jefe del NHMRC (ID: 628386). La Srta. Vijayakumar es apoyada con una Beca del Melbourne International Research.

El análisis de neuroimagen fue facilitado por the Neuropsychiatry Imaging Laboratory at the Melbourne Neuropsychiatry Centre. Los autores agradecen al Brian Research Institute and Royal Children's Hospital por el apoyo en la adquisición de los datos de neuroimagen.

Referencias

- Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE: Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 1998; 107:128-140
- Harrington R, Vostanis P: Longitudinal perspectives and affective disorder in children and adolescents, in *The Depressed Child and Adolescent: Developmental and Clinical Perspectives*. Edited by Goodyer IM. New York, Cambridge University Press, 1995, pp 311-342
- Bora E, Harrison BJ, Davey CG, Yücel M, Pantelis C: Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychol Med* 2012; 42:671-681
- Kempton MJ, Salvador Z, Munafo MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC: Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:675-690
- Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M: Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord* 2012; 138:9-18
- Hulvershorn LA, Cullen K, Anand A: Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging Behav* 2011; 5:307-328
- Munn MA, Alexopoulos J, Nishino T, Babb CM, Flake LA, Singer T, Ratnanather JT, Huang H, Todd RD, Miller MI, Botteron KN: Amygdala volume analysis in female twins with major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62:415-422
- Shad MU, Muddasani S, Rao U: Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22:190-197
- Matsuo K, Rosenberg DR, Easter PC, MacMaster FP, Chen HH, Nicoletti M, Caetano SC, Hatch JP, Soares JC: Striatal volume abnormalities in treatment-naïve patients diagnosed with pediatric major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:121-131
- Peterson BS, Warner V, Bansal R, Zhu H, Hao X, Liu J, Durkin K, Adams PB, Wickramaratne P, Weissman MM: Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:6273-6278
- Ostby Y, Tamnes CK, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB: Heterogeneity in subcortical brain development: a structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *J Neurosci* 2009; 29:11772-11782
- Andersen SL, Teicher MH: Stress, sensitive periods, and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci* 2008; 31:183-191
- Ducharme S, Albaugh MD, Hudziak JJ, Botteron KN, Nguyen T-V, Truong C, Evans AC, Karama S, for the Brain Development Cooperative Group: Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cereb Cortex* (Epub ahead of print, June 7, 2013)
- Ellis LK, Rothbart MK (eds): Revision of the Early Adolescent Temperament Questionnaire. Presented at the 2001 Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development, Minneapolis (<http://www.bowdoin.edu/~sputnam/rothbart-temperamentquestionnaires/pdf/lesa-ellis-srcd-poster-reprint.pdf>)
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980-988
- Radloff LS: The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1:385-401
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA: An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56:893-897
- Achenbach TM: *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profiles*. Burlington, University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991
- Wechsler D: *Wechsler Intelligence Scale for Children*, 4th ed. San Antonio, Tex, Harcourt Assessment, 2003
- Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113
- Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A: A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc* 1988; 17:117-133
- Jones FL, McMillan J: Scoring occupational categories for social research: a review of current practice, with Australian examples. *Work Employ Soc* 2001; 15:539-563
- Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B: Reliability of MR-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade, and manufacturer. *Neuroimage* 2006; 32:180-194
- Ghosh SS, Kakunoori S, Augustinack J, Nieto-Castanon A, Kovelman I, Gaab N, Christodoulou JA, Triantafyllou C, Gabrieli JD, Fischl B: Evaluating the validity of volume-based and surface-based brain image registration for developmental cognitive neuroscience studies in children 4 to 11 years of age. *Neuroimage* 2010; 53:85-93
- Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM: Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:637-643
- Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL: Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:357-364
- Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, Lafer B, Pliszka SR, Soares JC: Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett* 2007; 427:142-147
- Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC: The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009; 47:864-871
- Phelps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:198-202
- Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1116-1127
- Rudolph KD, Hammen C, Burge D, Lindberg N, Herzberg D, Daley SE: Toward an interpersonal life-stress model of depression: the developmental context of stress generation. *Dev Psychopathol* 2000; 12:215-234
- Whittle S, Dennison M, Vijayakumar N, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI, Pantelis C, Allen NB: Childhood maltreatment and psychopathology affect brain development during adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:940-952.e1
- Charney DS, Manji HK: Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004; 2004:re5
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL: Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997; 21:1185-1201
- Ziabreva I, Poeggel G, Schnabel R, Braun K: Separation-induced receptor changes in the hippocampus and amygdala of Octodon degus: influence of maternal vocalizations. *J Neurosci* 2003; 23:5329-5336
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR: 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8:828-834
- Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR: Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1998; 84:7-15
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW: In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999; 2:859-861
- Tarazi FI, Baldessarini RJ: Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2), and D(4) receptors in rat forebrain. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18:29-37
- Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA: The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *Neuroimage* 2009; 46:327-337
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN: Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1041-1052
- Munro CA, McCaul ME, Wong DF, Oswald LM, Zhou Y, Brasic J, Kuwabara H, Kumar A, Alexander M, Ye W, Wand GS: Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry* 2006; 59:966-974
- Morey RA, Selgrade ES, Wagner HR 2nd, Huettel SA, Wang L, McCarthy G: Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31:1751-1762
- Casey P, Maracy M, Kelly BD, Lehtinen V, Ayuso-Mateos JL, Dalgard OS, Dowrick C: Can adjustment disorder and depressive episode be distinguished? Results from ODIN. *J Affect Disord* 2006; 92:291-297

Meganálisis Multicéntrico de la Morfometría Basada en Vóxeles de las Imágenes Estructurales del Cerebro en el Trastorno Obsesivo Compulsivo

Stella J. de Wit, M.D.

Pino Alonso, M.D., Ph.D.

Lizanne Schweren, M.Sc.

David Mataix-Cols, Ph.D.

Christine Lochner, Ph.D.

José M. Menchón, M.D., Ph.D.

Dan J. Stein, M.D., Ph.D.

Jean-Paul Fouche, M.Sc.

Carles Soriano-Mas, Ph.D.

Joao R. Sato, Ph.D.

Marcelo Q. Hoexter, M.D., Ph.D.

Damiaan Denys, M.D., Ph.D.

Takashi Nakamae, M.D., Ph.D.

Seiji Nishida, M.D., Ph.D.

Jun Soo Kwon, M.D., Ph.D.

Joon Hwan Jang, M.D., Ph.D.

Geraldo F. Busatto, M.D., Ph.D.

Narcís Cardoner, M.D., Ph.D.

Danielle C. Cath, M.D., Ph.D.

Kenji Fukui, M.D., Ph.D.

Wi Hoon Jung, Ph.D.

Sung Nyun Kim, M.D.

Euripides C. Miguel, M.D., Ph.D.

Jin Narumoto, M.D., Ph.D.

Mary L. Phillips, M.D., Ph.D.

Jesus Pujol, M.D., Ph.D.

Peter L. Remijnse, M.D., Ph.D.

Yuki Sakai, M.D., Ph.D.

Na Young Shin, M.A.

Kei Yamada, M.D., Ph.D.

Dick J. Veltman, M.D., Ph.D.

Odile A. van den Heuvel, M.D., Ph.D.

Objetivo: Los resultados de los estudios de neuroimágenes estructurales del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) han sido sólo parcialmente consistentes. Los autores buscaron evaluar las diferencias del volumen regional de la sustancia gris y la sustancia blanca entre grandes muestras de pacientes con TOC y sujetos sanos de comparación y su relación con variables demográficas y clínicas.

Método: Se llevó a cabo un meganálisis multicéntrico de la morfometría basada en vóxeles de las imágenes

estructurales por resonancia magnética (IRM) en 1.5T y ponderadas en T1, derivadas del Consorcio Internacional de Imágenes Cerebrales del TOC. Los volúmenes regionales de sustancia gris y de sustancia blanca se compararon entre 412 pacientes adultos con TOC y 368 sujetos sanos.

Resultados: En relación con los sujetos sanos de comparación, los pacientes con TOC tenían volúmenes significativamente menores de sustancia gris y blanca en el lóbulo frontal bilateralmente, incluyendo la corteza prefrontal dorsomedial, la corteza cingulada anterior y la circunvolución frontal inferior que se extendía hasta la ínsula anterior. Los pacientes también mostraron un mayor volumen de sustancia gris cerebelar bilateralmente comparados con los sujetos sanos. Las diferencias grupales con respecto a los volúmenes frontales de sustancia gris y blanca fueron significativas después de corregir por las comparaciones múltiples. Adicionalmente, se observaron interacciones de grupo por edad en el putamen, la ínsula y la corteza orbitofrontal (lo que indicó una relativa preservación del volumen en los pacientes en comparación con los sujetos sanos al avanzar la edad) y en la corteza temporal bilateralmente (lo cual indicó una pérdida relativa de volumen en los pacientes comparados con los sujetos sanos al avanzar la edad).

Conclusiones: Estos hallazgos apoyan parcialmente los modelos fronto-estriales imperantes del TOC y ofrecen perspectivas adicionales sobre la neuroanatomía del trastorno que no fueron aparentes a partir de estudios previos más pequeños. Los efectos de las interacciones grupo por edad en las regiones cerebrales orbitofrontal-estriales y (para)límbicas podrían resultar de la alteración de la neuroplasticidad asociada con los comportamientos compulsivos crónicos, la ansiedad o los procesos compensatorios relacionados con la disfunción cognitiva.

(Am J Psychiatry 2014; 171:340–349)

Los cambios cerebrales estructurales y funcionales en los circuitos ganglio-talámicos basales frontales y el circuito límbico se han vinculado con los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y las disfunciones neurocognitivas asociadas, pero probablemente se extienden también a otros circuitos cerebrales (1). Mediante la morfometría basada en vóxeles es posible evaluar las alteraciones en el volumen de la sustancia gris y la sustancia blanca a lo largo de todo el cerebro de forma automatizada y sin sesgo.

Los metanálisis recientes (2-5) que incluyeron 10 – 14 estudios parcialmente traslapados en pacientes adultos y pediátricos mediante morfometría basada en vóxeles mostraron consistentemente un menor volumen de sustancia gris en el lóbulo frontal con el TOC, sobre todo en la corteza dorsomedial prefrontal y en la cingulada anterior (2-5), regiones asociadas con el control cognitivo y la vigilancia del desempeño (6). Los hallazgos en otras regiones cerebrales, como la corteza orbitofrontal y la frontal inferior, que están implicadas en la inhibición y la flexibilidad conductuales (1,7),

han sido menos consistentes y han reportado volúmenes de sustancia gris normales (2,3), mayores (4) o menores (4,5). Suele encontrarse un volumen estriatal mayor en pacientes con TOC comparados con sujetos sanos (2-5), mientras que los informes sobre las alteraciones del volumen de la sustancia gris fuera del circuito frontal-estriatal en el TOC son menos consistentes (2-5). La implicación de las alteraciones en el volumen de la sustancia blanca en el TOC también sigue siendo poco clara: se reportan hallazgos no significativos (por ej., referencia 8), volúmenes menores de sustancia blanca dorsal frontal (9,10) y temporal (11) o un volumen mayor de sustancia blanca ventral frontal (10). Aunque la información sobre el volumen de sustancia blanca está automáticamente disponible en la morfometría basada en vóxeles, muchos estudios no reportan tales hallazgos, lo cual sugiere un sesgo en el reporte. Los hallazgos inconsistentes probablemente puedan atribuirse a las diferencias entre cada uno de los estudios con respecto a los métodos de análisis usados, la heterogeneidad de las muestras de estudio (por ej., grupos etarios variados) y la falta de potencia en razón de los insuficientes tamaños de las muestras.

Se ha sugerido que las anomalías regionales del volumen cerebral en el TOC podrían resultar de la alteración del neurodesarrollo (modelo de endofenotipo), con efectos adicionales por las trayectorias anormales del envejecimiento (8). Los efectos dependientes del desarrollo y del envejecimiento sobre la estructura cerebral en el TOC explicarían los efectos diferenciales que tuvo la inclusión de muestras pediátricas en los resultados de metanálisis previos (2-4). Es importante valorar los efectos del envejecimiento sobre la estructura cerebral en el TOC, puesto que las interacciones entre la edad y el trastorno podrían proporcionar indicios con respecto a si los cambios en la estructura cerebral están relacionados con el desarrollo del trastorno (presentes en los pacientes jóvenes) o si son el resultado de los síntomas persistentes del TOC, los procesos compensatorios o los efectos del tratamiento (presentes en pacientes mayores). Adicionalmente, la heterogeneidad en cuanto a las características clínicas como la gravedad del TOC (2), el momento de aparición de la enfermedad o su duración, la exposición a medicamentos (12), la comorbilidad (13,14), y las dimensiones de los síntomas (8,9) pueden afectar el volumen cerebral regional. En los metanálisis, sólo está disponible la información demográfica y clínica a nivel de grupos, así que resulta problemático dar cuenta de la variabilidad a nivel de los participantes. Un meganálisis basado en imágenes, en el cual una muestra amplia de imágenes en bruto provenientes de múltiples fuentes se combina y se procesa mediante un flujo uniforme de preprocesamiento y análisis, mejora la potencia estadística en comparación con los metanálisis debido a la reducción del ruido y la preservación de información (15). Además, comparado con estudios independientes con buena potencia publicados previamente (por ej., referencia 8), un meganálisis basado en imágenes podría tener mayor sensibilidad para revelar efectos significativos, pero pequeños y, además, permite la generalización de los hallazgos a través de los grupos étnicos. La combinación multicéntrica de datos para el meganálisis de la morfometría basada en vóxeles para otros trastornos neuropsiquiátricos ha tenido éxito (por ej., referencia 16).

En este estudio teníamos como meta superar las limitaciones de investigaciones imagenológicas previas de la estructura cerebral en el TOC al combinar datos de seis centros académicos dedicados al TOC a lo largo de tres continentes (Asia, Europa y América del Sur) que participan en el Consorcio Internacional de Imágenes Cerebrales del TOC. Con datos de alta calidad de 412 pacientes adultos con TOC y 368 sujetos sanos de comparación, este es, hasta donde sabemos, el estudio estructural con neuroimágenes más amplio que se haya conducido sobre el TOC. Esta perspectiva brinda mayor potencia para estudiar las alteraciones sutiles en el volumen

regional de la sustancia gris y la sustancia blanca y para examinar los efectos de los factores demográficos y clínicos; entre ellos, el uso de medicamentos, la comorbilidad y las dimensiones de los síntomas de TOC. Formulamos la hipótesis de que los pacientes con TOC desplegarían anomalías en la sustancia gris frontal-estriatal-talámica y (para)límbica y la sustancia blanca de interconexión. Adicionalmente planteamos la hipótesis de que habría efectos de la interacción edad por trastorno en las estructuras relevantes previamente implicadas en el trastorno.

Método

Participantes

Seis centros de investigación contribuyeron con datos al Consorcio Internacional de Imágenes Cerebrales del TOC (VU University Medical Center, Ámsterdam, Países Bajos; Hospital de Bellvitge, Barcelona, España; Institute of Psychiatry, King's College London, Londres, RU; University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brasil; Kyoto Prefectural University of Medicine Hospital, Kioto, Japón y Seoul National University College of Medicine, Seúl, República de Corea). Cada estudio fue aprobado por el comité de supervisión ética local y se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los participantes para participar en los diferentes ensayos llevados a cabo en cada centro. Todos los centros obtuvieron permiso de su comité de supervisión ética local para participar en el consorcio y el permiso para el análisis multicéntrico de datos se obtuvo del comité de supervisión ética del VU University Medical Center.

El estudio incluyó 436 pacientes con TOC y 382 sujetos sanos de comparación que se sometieron a una tomografía estructural por resonancia magnética (IRM) en 1.5T y ponderadas en T1 (ver Tablas 1 y 2). Todos los participantes se sometieron a un escrutinio para los trastornos del eje I del DSM-IV mediante una entrevista estructurada estandarizada (ver la sección sobre Métodos complementarios en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo). Los pacientes se reclutaron a través de clínicas ambulatorias o clínicas especializadas en TOC locales y los sujetos sanos vía anuncios locales. Los criterios de exclusión fueron una edad inferior a 18 años o mayor a 65, un trastorno psicótico actual, antecedentes recientes de un trastorno por uso de sustancias, retraso mental y una patología orgánica o neurológica grave, excepto el trastorno por tics. En los pacientes, la comorbilidad psiquiátrica (incluyendo los trastornos por tics) no fue un criterio de exclusión siempre y cuando el TOC fuera el diagnóstico primario. Los sujetos sanos de comparación no presentaban trastornos psiquiátricos actuales del eje I.

Los datos sociodemográficos y clínicos detallados se recopilaron en cada centro. La edad al inicio, las calificaciones de la gravedad de la enfermedad del TOC, los puntajes de la dimensión de los síntomas y el uso actual de medicamentos estuvieron disponibles en la mayoría de los pacientes (ver el suplemento de datos en línea).

Adquisición de Datos y Control de Calidad

Los parámetros de las exploraciones estructurales se enlistan en la Tabla S1 en el suplemento de datos en línea. Después de una verificación exhaustiva de la calidad (ver el suplemento de datos y la Tabla 2), 780 participantes (412 pacientes y 368 sujetos sanos; Tabla 1) se incluyeron en el análisis. Los datos sobre 530 de los 780 participantes no se han publicado antes ni se han incluido en metanálisis previos (ver Tabla S1 en el suplemento de datos).

Análisis Estadístico

Las diferencias grupales con respecto a las características de las muestras se valoraron con el programa SPSS, versión 20 (IBM, Armonk, N.Y.). El umbral de significancia se fijó en 0.05, bilateral.

El procesamiento y el análisis de los datos de las imágenes se llevaron a cabo mediante morfometría basada en vóxeles optimizada (17) en el programa SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8). Después de una reorientación manual, las imágenes se segmentaron en sustancia gris y sustancia blanca con la herramienta "Segmento Nuevo" (*New Segment*) (configuración por omisión) y se muestrearon nuevamente para lograr una resolución de 1.5 x 1.5 x 1.5 mm. Usando el registro anatómico difeomórfico a través del algoritmo algebraico exponencial Lie (DARTEL [17], configuración por omisión),

TABLA 1. Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes con TOC y los Sujetos Sanos de Comparación

Característica ^a	Pacientes con TOC (N = 412)		Sujetos Sanos (N = 368)		Análisis Estadístico		
	Media	DE	Media	DE	t	gl	p
Edad (años)	32.1	9.6	30.2	9.3	2.9	778	0.004
Nivel educativo (años)	13.7	2.8	14.6	3.1	-4.0	760	< 0.001
Puntaje de gravedad del TOC ^b	24.9	6.2					
Edad al inicio de los síntomas clínicos (años) ^c	20.1	8.7					
Volumen total de sustancia gris (ml)	700.6	63.3	705.1	66.2	-0.9	778	0.33
Volumen total de sustancia blanca (ml)	513.6	49.2	511.7	52.6	0.5	778	0.60
	N	%	N	%	χ^2		p
Hombres	202	49.0	195	53.0	1.2	1	0.28
Diestros	354	85.9	330	89.7	1.0	2	0.65
Etnia					2.7	2	0.26
Caucásica	195	47.3	192	52.2			
Asiática	171	41.5	146	39.7			
Otra	6	1.5	11	3.0			
Uso de medicamentos al momento del estudio imagenológico	176	42.7	0	0.0	210.1	1	< 0.001
Comorbilidad actual	149	36.2	0	0.0	174.0	1	< 0.001
Comorbilidad en el curso de la vida	213	51.7	7	1.9	253.7	1	< 0.001
Inicio del TOC anterior a la pubertad	51	13.0					
Dimensiones de los síntomas de TOC ^c							
Agresivo/verificar	236	57.2					
Contaminación/limpiar	202	49.0					
Simetría/ordenar	168	40.8					
Sexual/religioso	130	31.6					
Acumulador	87	21.1					

^a Los datos faltantes para las características oscilaron entre N = 0 y N = 40.

^b Según medición con el puntaje total de la Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo Compulsivo (YBOCS – *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*). Puntaje medio en la subescala de obsesiones, 12.6 (DE = 3.4); puntaje medio en la subescala de compulsiones, 12.3 (DE = 3.8).

^c Según medición con la lista de control de síntomas de la YBOCS.

TABLA 2. Número de IRM Proporcionadas e Incluidas para los Pacientes con TOC y los Sujetos Sanos de Comparación en Cada Centro

Sede	Número Inicial de IRM			Incluidas Después de la Verificación de Calidad			Exclusiones		
	Pacientes con TOC	Sujetos Sanos	Total	Pacientes con TOC	Sujetos Sanos	Total	Patología	Mala Calidad ^a	Total
Ámsterdam	55	50	105	53	49	102	1	2	3
Barcelona	88	103	191	86	102	188	1	2	3
Kioto	89	48	137	84	48	132	1	4	5
Londres	55	37	92	44	33	77	3	12	15
São Paulo	60	46	106	58	39	97	0	9	9
Seúl	89	98	187	87	97	184	1	2	3
Total	436	382	818	412	368	780	7	31	38

^a Mala calidad es un término paraguas que se refiere a que las IRM que no hayan podido segmentarse o que tuvieran artefactos relacionados con el movimiento, un contraste o una recepción de imágenes deficientes.

se creó una plantilla para cada grupo específica para el análisis (esto es, con N = 780 para el análisis del grupo principal y N = 412 para los análisis intrapaciente). Las imágenes de sustancia gris y blanca se ajustaron primero conforme a la plantilla específica por grupo usando los campos de flujo (especificando las deformaciones entre la toma individual de cada participante y la plantilla específica para el grupo) y subsecuentemente al espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (INM) usando los parámetros de ajuste de la plantilla grupal hacia el mapa previo de tejido en el espacio estándar. Para preservar la información volumétrica regional, las imágenes se modularon durante el ajuste. Para incrementar la razón señal/sonido, las imágenes se sometieron a un filtro de suavizado gaussiano isotrópico de 10 mm.

Los efectos grupales y las interacciones edad por grupo sobre el volumen regional de la sustancia gris y blanca se investigaron introduciendo las imágenes preprocesadas de sustancia gris y blanca de los pacientes con TOC (N = 412) y de los sujetos sanos (N = 368) en modelos lineales generales que siempre incluyeron sustancia gris o blanca total, la secuencia de la IRM,

edad, género y nivel educativo como covariables. El envejecimiento en los individuos sanos está asociado tanto con patrones bilineales (tasa de cambio uniforme a lo largo del tiempo) como no lineales (cuadráticos; aceleración/desaceleración de la tasa de cambio a lo largo del tiempo) de la pérdida o preservación del volumen cerebral regional en comparación con la pérdida de volumen cerebral global (ver referencia 18, por ejemplo). Por lo tanto, evaluamos el efecto de la edad y de las interacciones edad por grupo usando tanto la edad (bilineal) como la edad cuadrada (no lineal) como covariables (18). Se usaron modelos de regresión lineal múltiple para investigar los efectos de la edad al inicio, la duración de la enfermedad, la gravedad del TOC, el trastorno depresivo mayor comórbido, los trastornos de ansiedad comórbidos, las dimensiones de los síntomas del TOC y el uso de medicamentos al interior de los pacientes. Para maximizar la sensibilidad estadística al incluir sólo los vóxeles relevantes dentro del cerebro, se aplicó un enmascaramiento absoluto a un umbral óptimo estimado de 0.2 (19). Para una comparabilidad máxima con los resultados previos en el campo (por ej, referencias 9, 20, 21; ver también

referencias 2-5), se fijó el umbral de los mapas T resultantes en $p < 0.001$ sin corregir a nivel de los vóxeles y una extensión mínima del conglomerado de 100. Adicionalmente, el error por familia de todo el cerebro, la comparación múltiple y las estadísticas no estacionarias y corregidas a nivel de los conglomerados se reportan a un umbral de p corregida para el error por familia de 0.05 (22).

Resultados

Comparaciones Grupales

El grupo de pacientes con TOC ($N = 412$) y el grupo de sujetos comparación sanos ($N = 368$) no difirieron en género, lateralidad manual, etnia y volumen total de sustancia gris y blanca, pero en promedio el grupo con TOC fue significativamente de edad mayor, con un nivel de educación más bajo, y tuvo un puntaje más alto en todos los parámetros clínicos (Tabla 1). Como se muestra en la Figura 1, comparados con los sujetos sanos, los pacientes tuvieron un volumen regional menor de sustancia gris en la corteza dorsomedial frontal izquierda y derecha (área de Brodmann [AB] 6/8/9) que se

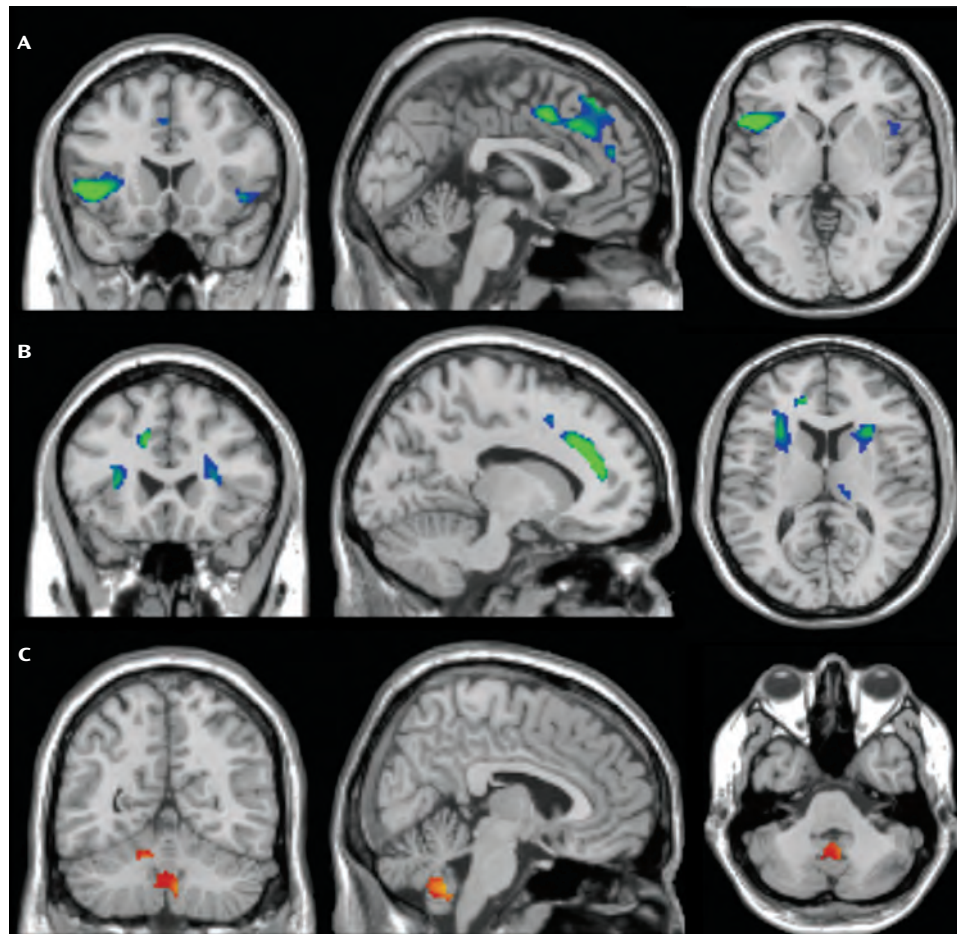
extendió hasta la corteza cingulada anterior (AB 24/32) y la corteza frontal inferior/ínsula anterior (AB 13/47); mayor volumen cerebelar de sustancia gris bilateralmente y menor volumen de sustancia blanca frontal bilateralmente (Tabla 3). Los análisis *post hoc* (ver la sección sobre Resultados complementarios en el suplemento de datos en línea) mostraron que la secuencia/sitio de la IRM y el uso actual de medicamentos no afectaron los resultados de la interacción entre grupos.

Para asegurar que las diferencias grupales observadas no se confundieran por la edad o por nivel educativo, llevamos a cabo un análisis *post hoc* ($N = 645$) en las muestras de pacientes ($N = 329$) y de sujetos sanos ($N = 316$) que coincidían en todas las variables demográficas (ver el suplemento de datos). Los resultados de este análisis *post hoc* fueron similares a los de la muestra más grande (ver Tabla S2 en el suplemento de datos).

Interacciones Grupo por Edad

Los análisis lineales de la interacción grupo por edad (Tabla 4, Figura 2) mostraron una preservación relativa del volumen de

FIGURA 1. Diferencias Regionales en el Volumen de Sustancia Gris y Sustancia Blanca Entre Pacientes con TOC ($N = 412$) y Sujetos Sanos de Comparación ($N = 368$)^a



^a En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con TOC despliegan un menor volumen (azul/verde) de sustancia gris en la región medial e inferior frontal (panel A) y de sustancia blanca (panel B), así como un mayor volumen (rojo/amarillo) de sustancia gris en la región cerebelar (panel C). Los cortes cerebrales en los paneles A – C están en dirección coronal (izquierdo), sagital (medio) y axial (derecho); el lado izquierdo del cerebro está a la izquierda. Las coordenadas del INM (x, y, z) del panel A, -1, 18, 0; del panel B, -11, 23, 12; del panel C, 6, -55, -40. Todos los resultados de imágenes presentados son imágenes de estadística T sobrepuestas al cerebro estándar de cada sujeto en T1 del programa SPM8 con MRICron (www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron) y con el umbral en $p < 0.001$ sin corregir con una extensión mínima del conglomerado de 100 vóxeles. Los valores T se muestran de rojo/azul ($T = 3.1$) a amarillo/verde ($T \geq 4.0$).

TABLA 3. Diferencias de Volumen Cerebral Regional Entre Pacientes con TOC (N = 412) y Sujetos Sanos de Comparación (N = 368)^a

Región y contraste	Lado	AB	k _e	Coordenadas del INM			Z	p ^b
				x	y	z		
Sustancia gris								
Sujetos sanos > pacientes con TOC								
Corteza frontal inferior/ínsula anterior	I	47/13/45	1,295	-44	17	-3	4.97	0.05
Corteza prefrontal dorsomedial/corteza cíngulada anterior	D/I	32/9/8/6/24	2,008	0	9	45	4.11	0.01
				-3	38	36	3.95	
				2	41	51	3.91	
Corteza frontal inferior/ínsula anterior	D	47/13	165	47	17	-5	3.77	0.33
Pacientes con TOC > sujetos sanos								
Cerebelo (que se extiende a través de los lóbulos floculonodular, anterior y posterior)	D/I		581	9	-48	-48	3.96	0.74
				-5	-51	-44	3.48	
				-5	-57	-36	3.24	
	I		223	-12	-56	-26	3.51	0.81
Sustancia blanca								
Sujetos sanos > pacientes con TOC								
Sustancia blanca frontal								
Medial	I		945	-11	33	27	4.71	0.04
				-12	39	18	4.70	
Inferior/media	I		968	-30	29	6	3.91	0.07
				-29	20	12	3.78	
Medial	I		104	-9	12	47	3.52	0.52
Inferior/media	D		592	29	20	12	3.82	0.23
				24	27	23	3.30	
				35	27	6	3.12	
Región talámica	D		216	15	-26	9	3.44	0.50
				11	-20	14	3.29	
Pacientes con TOC > sujetos sanos: ns								

^a Umbral del análisis de covarianza fijado en $p < 0.001$ sin corregir y con una extensión mínima del conglomerado (k_e) de 100 vóxeles. La tabla muestra la máxima local con más de 8.0 mm de separación. Los resultados están corregidos por edad, género, nivel educativo, volumen total de sustancia gris o de sustancia blanca y secuencia de las IRM. AB = Área de Brodmann; D = derecho; I = izquierdo; INM = Instituto Neurológico de Montreal; ns = no significativo.

^b Error por familia del conglomerado de todo el cerebro corregido y valor p de no estacionariedad corregido.

sustancia gris del putamen/ínsula derechos con el envejecimiento en pacientes con TOC en comparación con los sujetos sanos y una mayor pérdida del volumen de sustancia gris en el lóbulo temporal bilateralmente. El análisis no lineal mostró una mayor pérdida de la sustancia gris del giro fusiforme y parahipocampal y una preservación del volumen de la sustancia blanca en el frontal con el envejecimiento en pacientes con TOC en comparación con los sujetos sanos (ver el suplemento de datos para los efectos intra-grupos).

El análisis *post hoc* de las muestras pareadas (ver Tabla S3 en el suplemento de datos) confirmó estos efectos de la interacción grupo por edad: el conglomerado putamen/ínsula alcanzó una significancia corregida para el error por familia y el núcleo accumbens y la sustancia gris inferior y orbitofrontal alcanzaron el umbral estadístico.

Efecto de las Variables Clínicas Sobre la Estructura Cerebral en los Pacientes

La gravedad del padecimiento, la duración de la enfermedad y la edad al inicio no estuvieron relacionadas significativamente con el volumen cerebral regional. Los pacientes bajo medicamento al momento de la resonancia (N = 176; edad promedio, 33.2 años; mediana del tiempo con el fármaco, 24 semanas; faltantes, N = 46) mostraron volúmenes mayores de sustancia gris en el opérculo/ínsula posterior y volúmenes menores de sustancia gris en el frontal medio y de sustancia blanca frontal posterior en comparación con los pacientes que no estaban bajo medicación (N = 22; edad promedio, 30.9 años; ver Tabla S4 en el suplemento de datos). Puesto que los pacientes medicados y los no medicados diferían en varias características, usamos una regresión lineal múltiple gradual (ver el

suplemento de datos) para evaluar si los resultados verdaderamente podían atribuirse a la medicación. Después de controlar por la variabilidad demográfica y clínica, los efectos de la medicación siguieron siendo significativos exclusivamente en el volumen de sustancia gris en el lóbulo frontal medio ($p = 0.014$).

Los pacientes con TOC con uno o más trastornos de ansiedad comórbidos (N = 83) tuvieron un volumen mayor de sustancia gris cerebelar izquierda y volúmenes menores de sustancia gris en el lóbulo temporal-occipital derecho, en la circunvolución frontal superior izquierda, el cíngulo medio e ínsula en comparación con aquellos sin ansiedad comórbida (N = 190; datos faltantes, N = 139; para una descripción detallada de los análisis, ver la sección complementaria de resultados y la Tabla S5 en el suplemento de datos). Los pacientes con un diagnóstico de depresión en el curso de la vida (N = 101) tenían un volumen menor de sustancia gris del área motora suplementaria derecha en comparación con los pacientes sin ella (N = 287; datos faltantes, N = 24). Los pacientes con trastorno depresivo mayor vigente comórbido (N = 46) tenían volúmenes menores de sustancia gris y blanca en el lóbulo frontal izquierdo en comparación con los sujetos sin el trastorno (N = 287).

Los análisis de la dimensión de los síntomas del TOC en los pacientes (N = 331; datos faltantes, N = 81) mostraron una asociación de la presencia de síntomas de agresión/verificación con un volumen mayor de la circunvolución lingual y con volúmenes menores de sustancia gris y blanca parietal superior, de los síntomas de acumulación con un volumen menor de sustancia gris cerebelar derecha, de obsesiones sexuales/religiosas con un volumen mayor del temporal medio y de simetría/orden con un volumen menor de

TABLA 4. Interacciones Grupo por Edad sobre el Volumen Cerebral Regional en Pacientes con TOC (N = 412) y en Sujetos Sanos de Comparación (N = 368)^a

Región e Interacción	Lado	AB	k _e	Coordenadas del INM			Z	p ^b
				x	y	z		
Sustancia gris								
Preservación relativa con el envejecimiento en pacientes con TOC comparados con sujetos sanos								
Lineal								
Putamen que se extiende hasta la ínsula	D	13/NA	585	42 33	6 5	-6 -9	3.67 3.60	0.27
No lineal: ns								
Pérdida relativa con el envejecimiento en pacientes con TOC comparados con sujetos sanos								
Lineal								
Circunvolución temporal media	D	21	147	56	-35	-8	3.94	0.37
Circunvolución temporal inferior	I	20	245	-60	-39	-23	3.91	0.55
No lineal								
Circunvolución fusiforme	I	37/19	546	-47 -38	-62 -54	-21 -12	4.39 3.25	0.16
Circunvolución parahipocampal que se extiende al tálamo	I	35/27	244	-20 -20	-33 -30	4 -20	3.76 3.21	0.45
Sustancia blanca								
Preservación relativa con el envejecimiento en pacientes con TOC comparados con sujetos sanos								
Lineal: ns								
No lineal								
Sustancia blanca frontal								
Media	I		447	-18	48	4	4.35	0.17
Inferior	I		135	-33	30	0	3.80	0.51
Medial	D		189	20	38	0	3.28	0.56
Pérdida relativa con el envejecimiento en pacientes con TOC comparados con sujetos sanos								
Lineal, no lineal: ns								

^a Análisis de la interacción grupo por edad lineal (edad) y no lineal (edad cuadrada) con umbral fijado en $p < 0.001$ sin corregir y con una extensión mínima del conglomerado (k_e) de 100 vóxeles. La tabla muestra la máxima local con más de 8.0 mm de separación. Los resultados están corregidos por edad, género, nivel educativo, volumen total de sustancia gris o de sustancia blanca y secuencia de las tomas. AB = Área de Brodmann; D = Derecho; I = Izquierdo; INM = Instituto Neurológico de Montreal; ns = no significativo.

^b Error por familia del conglomerado de todo el cerebro corregido y valor p de no estacionariedad corregido.

sustancia gris fusiforme (ver la sección complementaria de resultados y la Tabla S4 en el suplemento de datos).

Discusión

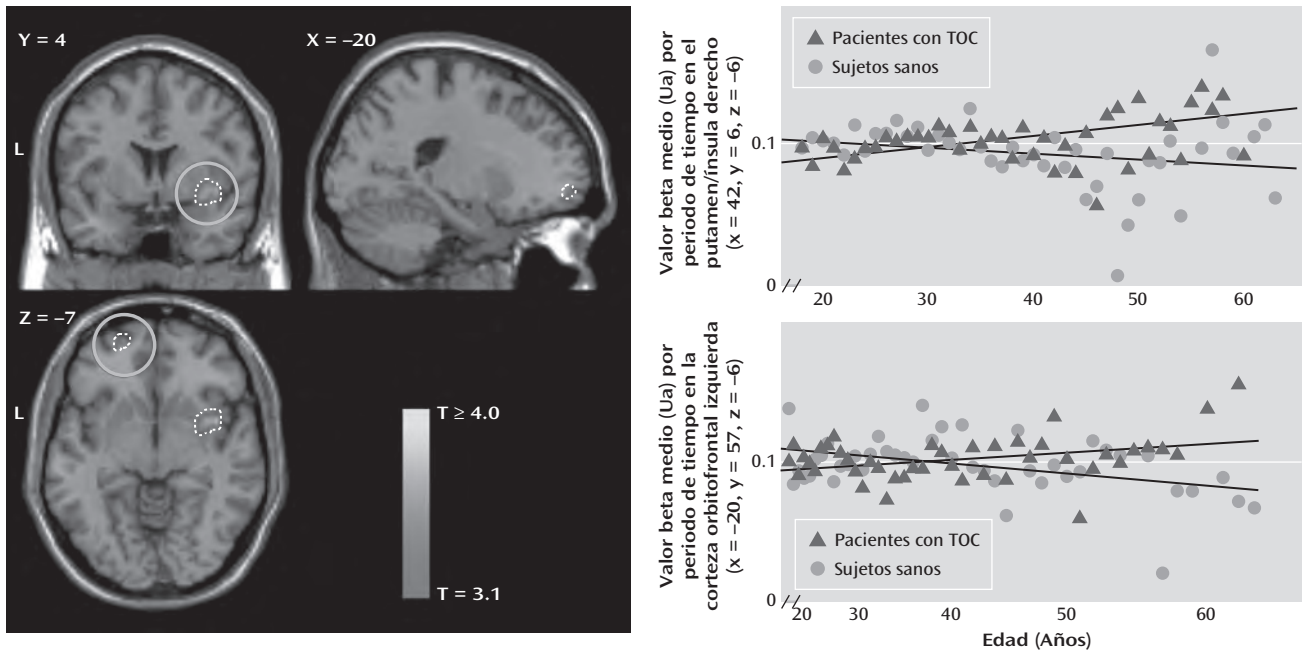
Hasta donde sabemos, este es el estudio de neuroimágenes sobre TOC más amplio que se ha llevado a cabo hasta la fecha. El gran tamaño de la muestra permitió una potencia estadística suficiente para detectar posibles anomalías sutiles en el TOC y para examinar los efectos potenciales de la edad y las características clínicas sobre los volúmenes cerebrales.

Cambios de Volumen del Lóbulo Frontal y Cerebelar en el TOC

En concordancia con los modelos frontales-estriatales imperantes de la fisiopatología del TOC, encontramos volúmenes menores de sustancia gris en el lóbulo frontal medial e inferior izquierdo y derecho y de la sustancia blanca adyacente en los pacientes con TOC comparados con los sujetos sanos. El volumen menor de sustancia gris frontal medial muestra concordancia con estudios previos de morfometría basada en vóxeles (2-5) y con estudios que muestran la reducción de los niveles de *N*-acetilspartato, una

medida de densidad neuronal, en esta región en pacientes con TOC (23). En una ocasión anterior se reportaron volúmenes menores de la circunvolución frontal inferior izquierda y derecha que se extiende hasta la ínsula anterior en pacientes con TOC (21), pero estos resultados se contraponen a otros ensayos que muestran un volumen mayor (por ej., referencia 4) o normal (5-8) de la corteza frontal inferior/ínsula anterior. Nuestro hallazgo de volúmenes menores de sustancia blanca frontal medial e inferior bilateralmente en pacientes con TOC es notable considerando los informes inconsistentes previos (por ej., referencias 8-10) y converge con los estudios que muestran una alteración de la microestructura de la sustancia blanca frontal-estriatal en pacientes con TOC (5). Los cambios en el volumen del lóbulo frontal podrían estar relacionados con deterioros en las funciones cognitivas que se han evidenciado consistentemente en pacientes con TOC, como el control cognitivo y la regulación emocional (6), y están asociados con la alteración de la actividad en la corteza prefrontal dorsomedial y la corteza frontal inferior/ínsula anterior (1,7). Se ha reportado un volumen menor de sustancia gris frontal medial en la ansiedad y la depresión (3,24), y en nuestra muestra fue más pronunciado en pacientes con ansiedad y/o depresión comórbida adicional, lo cual podría ser, por lo tanto, indicativo de un mecanismo fisiopatológico común a través de los trastornos afectivos relacionados con un déficit compartido

FIGURA 2. Interacciones Grupo por Edad en el Putamen y la Corteza Orbitofrontal en Pacientes con TOC ($N = 412$) y en Sujetos Sanos de Comparación ($N = 368$)^a



^a El panel izquierdo muestra la preservación relativa del volumen de la sustancia gris del putamen/ínsula (el círculo en la imagen superior) y orbitofrontal (el círculo en la imagen inferior) con la edad creciente en los pacientes con TOC comparados con los sujetos sanos. Las imágenes de las estadísticas T provienen de los análisis lineales y no lineales de edad por grupo cuyo umbral se fijó en $p < 0.001$ sin corregir y con una extensión mínima del conglomerado de 98 vóxeles para propósitos de ilustración. En el panel derecho, los diagramas lineales muestran los valores pico promedio de los vóxeles del conglomerado putamen/ínsula derecho (diagrama superior; escala de edad lineal) y de la corteza orbitofrontal izquierda (diagrama inferior; escala de edad cuadrada) en los pacientes y en los sujetos sanos. Los valores mostrados corresponden a la estimación media del parámetro (que se relaciona con el volumen relativo de sustancia gris) por periodo de tiempo (1 año) por grupo en unidades arbitrarias (Ua). I = Izquierdo

en la regulación emocional (3,24). Por otro lado, los volúmenes menores de la corteza frontal/ínsula anterior podrían ser una característica neuroanatómica más específica del TOC y los trastornos relacionados (14,24,15), aunque esta especulación está a la espera de una confirmación empírica.

Encontramos un volumen mayor de sustancia gris cerebelar en los pacientes con TOC en comparación con los sujetos sanos. El cerebelo está estructural y funcionalmente conectado con los circuitos paralelos córtico-estriatal-talámico-corticales y se piensa que integra el flujo de información córtico-estriatal (26). Se está acumulando evidencia de que el cerebelo, además de su papel en cuanto al control motor, también está implicado en los procesos regulatorios cognitivos y emocionales (13,26,27). Se ha encontrado un volumen cerebelar menor en trastornos que suelen presentarse comórbidamente con el TOC, como el trastorno de Tourette (13), tricotilomanía (28), depresión, y ansiedad (29). Estudios previos sobre poblaciones adultas con TOC mostraron un volumen de sustancia gris cerebelar menor (20), normal (2) o mayor (4,5,8). Las alteraciones de volumen cerebelar que observamos son más extensas que las reportadas en estudios previos (4,5,8). Se ha mostrado una actividad cerebelar aberrante en pacientes con TOC durante el descanso y el desempeño de tareas (1). Los cambios en el volumen cerebelar podrían estar, por lo tanto, relacionados directamente con la disfunción cognitiva y la sintomatología del TOC (26,27). En el contexto de la literatura existente, nuestros datos sugieren un papel mayor del cerebelo en los modelos de la enfermedad del TOC que lo que se reconoce actualmente.

Cambios de Volumen en el Cerebro Alterado Durante el Envejecimiento en el TOC

Se ha sugerido que el volumen regional cerebral anormal en los pacientes con TOC podría derivar de una combinación de procesos anormales en el neurodesarrollo y a la alteración adicional de las trayectorias relacionadas con el envejecimiento debido a varios factores que operan en múltiples niveles; por ejemplo, las variaciones genéticas que influyen sobre la poda neuronal y los procesos de envejecimiento, la plasticidad neuronal dependiente de la actividad asociada con síntomas crónicos o procesos compensatorios y los efectos neuroquímicos del tratamiento farmacológico o el estrés (30,31). Los pacientes mostraron una preservación relativa del putamen, el núcleo accumbens y la corteza orbitofrontal e inferior durante el envejecimiento, lo cual contrasta con la pérdida asociada con un envejecimiento sano (18). La evidencia proveniente de los estudios de electrofisiología y neuroimagen (1) ha indicado desde hace mucho la implicación de los ganglios basales en el TOC. El mayor volumen del putamen y el caudado es frecuente (2-5), pero no se ha encontrado sistemáticamente y los hallazgos podrían depender de la edad de las muestras reclutadas, de los antecedentes terapéuticos o del estatus del mismo (12). No encontramos alteraciones del volumen estriatal en el grupo de pacientes con TOC en su conjunto, pero en coincidencia con un informe previo (8), observamos un volumen relativamente preservado del putamen y el núcleo accumbens durante el envejecimiento en los pacientes. Dada la implicación del putamen en la conducta motora, la preservación del volumen del putamen relacionada con la edad en el TOC podría estar relacionada con la neuroplasticidad

inducida por la activación como resultado de las conductas compulsivas crónicas (30). Las interacciones edad por grupo en la corteza orbitofrontal y el estriato, núcleos centrales del circuito neuronal de recompensa (32), también podrían resultar de los procesos compensatorios. Los estudios de neuroimágenes han mostrado una disfunción en este circuito en el TOC durante el reposo (33) y el desempeño de tareas (1), asociado con un deterioro en el aprendizaje de la retroalimentación, inflexibilidad conductual y un sesgo motivacional hacia los estímulos negativos. Adicionalmente, partes del lóbulo frontal inferior adyacentes a las regiones de la corteza frontal inferior/ínsula anterior que globalmente mostraban un volumen menor exhibían una preservación relativa con el envejecimiento en pacientes con TOC. Además de desempeñar un papel en el control cognitivo (6), la corteza frontal inferior/ínsula anterior está implicada en la atención (34), la conciencia propioceptiva (35), y la percepción del disgusto (36). Dado que se piensa que estas funciones son anormales en el TOC (1,37), podría ser que el efecto del envejecimiento observado en la corteza frontal inferior/ínsula anterior esté relacionado con la neuroplasticidad (compensatoria) inducida por la activación.

De conformidad con la mayoría de los informes previos (por ej., referencia 5), no observamos diferencias de volumen en el complejo amígdala-hipocampo en el TOC. No obstante, nuestros datos sí indican que partes (para)límbicas de la corteza temporal medial y lateral, regiones que están relativamente preservadas en el envejecimiento sano (38), muestran una mayor pérdida de volumen relacionada con el envejecimiento en el TOC. Las cortezas fusiforme, parahipocámpal y temporal inferior están implicadas en el procesamiento visual de más alto nivel, la percepción visual emocional (39), y la formación de la memoria emocional (40). Una pérdida mayor de volumen en estas regiones podría, por lo tanto, estar relacionada con estrés crónico y la exagerada receptividad emocional vistas en el TOC (1,31).

Asociación con Características Clínicas

En los pacientes, la gravedad de la enfermedad, la edad al inicio y la duración del padecimiento no estuvieron significativamente relacionadas con el volumen regional cerebral, lo cual concuerda con algunos estudios previos (por ej., referencias 8, 10), pero no con otros (por ej., referencia 21). Debe hacerse notar que la edad de inicio se determinó retrospectivamente y, por tanto, los hallazgos negativos deben interpretarse a la luz de esta limitación. Aunque topológicamente los resultados de los análisis de la dimensión de los síntomas no convergen con hallazgos previos, concuerdan a grandes rasgos con la noción de que los varios subfenotipos del TOC tienen correlatos neuronales superpuestos, pero también únicos (41), lo cual a su vez podría reflejar las influencias genéticas y especialmente ambientales sobre cada uno de estos fenotipos (42).

En consistencia con metanálisis previos (2,3), los resultados de las principales comparaciones grupales fueron sólidos al controlar por el uso actual de medicamentos. Los análisis de medicación intra-paciente mostraron efectos opuestos de la medicación sobre la sustancia gris frontal dorsal y ventral. Además, sólo el hallazgo sobre la sustancia gris frontal media (una región que no se solapaba con los efectos del grupo principal) siguió siendo significativo después de que controlamos por las características divergentes de la muestra de los pacientes medicados *versus* los no medicados en un análisis de regresión múltiple. Por tanto, es posible que las alteraciones de la sustancia gris en la corteza frontal media puedan atribuirse parcialmente al uso actual de medicación, un hallazgo que merece mayor investigación, usando idealmente diseños longitudinales (12).

Limitaciones y Direcciones Futuras

Con el diseño de nuestro estudio, ganamos potencia estadística y capacidad para evaluar y controlar el efecto de la variabilidad a nivel de los participantes llevando a cabo un meganálisis basado en imágenes sobre datos combinados. Esta ganancia experimental estuvo potencialmente compensada por la introducción de posibles efectos de confusión como la etnia, el equipo/secuencia de IRM y el uso de medicamentos; factores de confusión que los estudios individuales bien potenciados podrían no tener. Sin embargo, pensamos que es poco probable que estos posibles factores de confusión afectaran nuestros resultados. Primero, corregimos por la sede/secuencia de IRM en todos los análisis. Segundo, los efectos de la interacción grupo por sitio no explicaron los resultados grupales y el uso actual de medicamentos no afectó los resultados principales. Además, puesto que incluimos la edad y el nivel educativo como covariables en todos los análisis y puesto que nuestros resultados fueron sólidos frente a la edad y el nivel de educación apropiados homologados con la correspondiente reducción en el tamaño de la muestra, pensamos que es seguro concluir que las alteraciones reportadas con respecto al volumen cerebral en el TOC no se explican por la variabilidad demográfica. Una limitación de analizar las interacciones edad por trastorno con un diseño de estudio transversal en lugar de uno longitudinal es que los cambios relacionados con la edad intra-sujetos no pueden separarse de posibles diferencias entre sujetos (18). Evaluar las interacciones grupales y las interacciones grupo por edad en una cohorte grande incrementa la sensibilidad estadística, pero también introduce una variación intra-sujetos que podría haber causado que se subestimaran efectos reales. El análisis de este conjunto de datos con una caja de herramientas con una putativa segmentación de la imagen subcortical superior (por ej., FreeSurfer) es un paso futuro lógico, puesto que esto determinaría adicionalmente si las diferencias observadas en los volúmenes regionales están relacionadas con las diferencias en el grosor cortical o en el área de superficie. Adicionalmente, aún queda por determinar si nuestros hallazgos también son válidos para jóvenes con TOC. Hay que puntualizar también que los datos de 530 de los 780 participantes incluidos en este estudio no se han publicado antes; los hallazgos que aquí difieren podrían representar diferencias metodológicas, el incremento sustancial de la potencia en el presente estudio o la inclusión de sujetos adicionales.

Conclusiones

Los resultados de este estudio fundamentan la implicación de los circuitos frontal-estriatal y (para)límbico y del cerebelo en el TOC. Nuestros datos indican que mientras la implicación de la corteza prefrontal dorsomedial/corteza cingulada anterior/corteza frontal inferior/ínsula anterior y el cerebelo podrían estar directamente relacionadas con la fisiopatología del TOC, las alteraciones del volumen orbitofrontal-estriatal y temporal podrían ser secundarias a la neuroplasticidad dependiente de la activación debida a síntomas persistentes o a procesos compensatorios relacionados con la disfunción cognitiva. Esto sugiere que la edad contribuye de forma importante a la variabilidad en informes previos sobre las alteraciones de la estructura cerebral en el TOC. Una mayor comprensión del desarrollo de los cambios estructurales en el cerebro en el TOC a lo largo de la vida debe emanar de estudios longitudinales, así como de estudios que incluyan a pacientes pediátricos con TOC.

Recibido el 29 de abril de 2013; revisión recibida el 28 de Agosto de 2013; aceptado el 12 de septiembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13040574). De los Departments of Psychiatry y de Anatomy and Neurosciences, VU University Medical Center, Ámsterdam; Department of Psychiatry, Hospital Universitario de Bellvitge-Instituto de Investigación

Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad de Barcelona, Barcelona, España; Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona; Institute of Psychiatry, King's College London, Londres; MRC Unit on Anxiety and Stress Disorders, Department of Psychiatry, University of Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica; Departments of Human Biology y de Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica; Center of Mathematics, Computation, and Cognition, Federal University of ABC, Santo André, Brasil; Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brasil; Department of Psychiatry, Academic Medical Center, Amsterdam; Departments of Psychiatry and Radiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kioto, Japón; Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seúl, República de Corea; Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh; y CRC-Hospital del Mar, Barcelona. Dirigir la correspondencia al Dr. van den Heuvel (oa.vandenheuvel@vumc.nl).

Los autores no reportan sostener relaciones financieras con intereses comerciales. Apoyado por la Dutch Organization for Scientific Research (NWO) (subvenciones 912-02-050, 907-00-012, 940-37-018, y 916.86.038); el Instituto de Salud Carlos III (PI09/01331, PI10/01753, PI10/01003, CP10/00604, y CIBER-CB06/03/0034); la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR, Barcelona; 2009SGR1554); un contrato "Miguel Servet" del Instituto de Salud Carlos III (CP10/00604) al Dr. Soriano-Mas; Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (Japón) Grants-in-Aid for Young Scientists al Dr. Narumoto (23591724) y al Dr. Nakamae (24791223); subvención de proyecto Wellcome Trust 064846; una subvención de la Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo (FAPESP) al Dr. Miguel (2005/55628-8); una beca FAPESP al Dr. Hoexter (2005/04206-6); y una subvención de la National Research Foundation of Korea financiada por el gobierno coreano (Ministry of Education, Science, and Technology, 2012-0005150).

Referencias

- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET: Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:525-549
- Radua J, Mataix-Cols D: Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 195:393-402
- Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D: Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:701-711
- Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Auouizerate B, Burbaud P: Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:686-691
- Peng Z, Lui SS, Cheung EF, Jin Z, Miao G, Jing J, Chan RC: Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter. *Asian J Psychiatr* 2012; 5:290-296
- Tops M, Boksem MA: A potential role of the inferior frontal gyrus and anterior insula in cognitive control, brain rhythms, and event-related potentials. *Front Psychol* 2011; 2:330
- de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, van Balkom AJ, Veltman DJ, van den Heuvel OA: Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1100-1108
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, Vallejo J: Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:720-730
- van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ: The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009; 132:853-868
- Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, Noguchi T, Hiwatashi A, Yamashita K, Nagao E, Kanba S, Honda H: Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2010; 184:29-37
- Rifkin J, Yücel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C: A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 138:99-113
- Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'Alcante CC, Dougherty DD, Shavitt RG, Lopes AC, Diniz JB, Deckersbach T, Batistuzzo MC, Bressan RA, Miguel EC, Busatto GF: Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:734-745
- Tobe RH, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Sanchez J, Peterson BS: Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol* 2010; 67:479-487
- Wittfoth M, Bornmann S, Peschel T, Grosskreutz J, Glahn A, Buddensiek N, Becker H, Dengler R, Müller-Vahl KR: Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC Neurosci* 2012; 13:17
- Salimi-Khorshidi G, Smith SM, Keltner JR, Wager TD, Nichols TE: Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage* 2009; 45:810-823
- van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Caspers E, Lemstra A, Sitskoorn MM, Wiersma D, van den Bosch RJ, Dingemans PM, Schene AH, Kahn RS: Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophr Res* 2003; 64:41-52
- Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38:95-113
- Ziegler G, Dahnke R, Jäncke L, Yotter RA, May A, Gaser C: Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Hum Brain Mapp* 2012; 33:2377-2389
- Ridgway GR, Omar R, Ourselin S, Hill DL, Warren JD, Fox NC: Issues with threshold masking in voxel-based morphometry of atrophied brains. *Neuroimage* 2009; 44:99-111
- Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS: Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001; 179:330-334
- Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS: Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* 2008; 23:24-30
- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC: A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 1996; 4:58-73
- Aoki Y, Aoki A, Suwa H: Reduction of N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex correlated with symptom severity in obsessive-compulsive disorder: meta-analyses of (1)H-MRS studies. *Transcult Psychiatry* 2012; 2:e153
- van Tol MJ, van der Wee NJ, van den Heuvel OA, Nielen MM, Demenescu LR, Aleman A, Renken R, van Buchem MA, Zitman FG, Veltman DJ: Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:1002-1011
- Frodl T, Skokauskas N: Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125:114-126
- Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000; 42:183-200
- Stricker DJ, van Honk J: The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum* 2005; 4:290-294
- Keuthen NJ, Makris N, Schlerf JE, Martis B, Savage CR, McMullin K, Seidman LJ, Schmahmann JD, Kennedy DN, Hodge SM, Rauch SL: Evidence for reduced cerebellar volumes in trichotillomania. *Biol Psychiatry* 2007; 61:374-381
- Hoppenbrouwers SS, Schutter DJ, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ: The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. *Brain Res Brain Res Rev* 2008; 59:185-200
- Johnston MV: Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15:94-101
- Kassem MS, Lagopoulos J, Stait-Gardner T, Price WS, Chohan TW, Arnold JC, Hatton SN, Bennett MR: Stress-induced grey matter loss determined by MRI is primarily due to loss of dendrites and their synapses. *Mol Neurobiol* 2013; 47:645-661
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F: Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:15037-15042
- Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz J, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Deus J, Alonso P, Yücel M, Pantelis C, Menchon JM, Cardoner N: Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1189-1200
- Corbetta M, Shulman GL: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:201-215
- Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ: Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004; 7:189-195
- Calder AJ, Lawrence AD, Young AW: Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:352-363
- Paulus MP, Stein MB: Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct* 2010; 214:451-463
- Grieve SM, Clark CR, Williams LM, Peduto AJ, Gordon E: Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:391-401
- Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, Beck S, Jeffries J: Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage* 2011; 54:2524-2533
- Helps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:198-202
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:564-576
- Iervolino AC, Rijdsdijk FV, Cherkas L, Fullana MA, Mataix-Cols D: A multivariate twin study of obsessive-compulsive symptom dimensions. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:637-644

Documentación Serológica de Exposición Materna a la Influenza y Trastorno Bipolar en la Descendencia a la Edad Adulta

Sarah E. Canetta, Ph.D.

Yuanyuan Bao, M.S.

Mary Dawn T. Co, M.D.

Francis A. Ennis, M.D.

John Cruz, B.S.

Masanori Terajima, M.D., Ph.D.

Ling Shen, Ph.D.

Christoph Kellendonk, Ph.D.

Catherine A. Schaefer, Ph.D.

Alan S. Brown, M.D., M.P.H.

Objetivo: Los autores examinaron si la exposición materna a la influenza confirmada serológicamente se asociaba a un riesgo más elevado de trastorno bipolar en la descendencia y a subtipos de trastorno bipolar con y sin características psicóticas.

Método: El estudio utilizó un diseño de casos y controles anidados en la cohorte de nacimientos del Estudio de Salud y Desarrollo Infantil (*Child Health and Development Study*). En total, se identificaron 85 individuos con trastorno bipolar tras una verificación y una evaluación exhaustivas del diagnóstico y se homologaron con 170 sujetos de comparación en el análisis. La documentación serológica de la exposición materna a la influenza se determinó utilizando el ensayo de inhibición de la hemoaglutinación.

Resultados: No se observó ninguna asociación entre la exposición materna a la influenza documentada serológicamente y el trastorno bipolar en la descendencia. Sin embargo, la exposición serológica materna a la influenza estuvo relacionada con un riesgo significativo, cinco veces más elevado, de trastorno bipolar con características psicóticas.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la exposición materna a la influenza puede incrementar el riesgo de que la descendencia desarrolle trastorno bipolar con características psicóticas. Tomados en su conjunto con asociaciones previas entre la exposición prenatal a la influenza y la esquizofrenia, estos resultados pueden sugerir que la influenza prenatal es más bien un factor de riesgo de psicosis que de diagnóstico de algún trastorno psicótico específico.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:557-563)

Si bien importantes investigaciones han fundamentado la exposición prenatal a la infección como un factor de riesgo de esquizofrenia, pocos estudios han examinado si esta agresión ambiental incrementa el riesgo de otros síndromes psiquiátricos como el trastorno bipolar (1). A pesar de que estudios previos basados en datos ecológicos sobre influenza han sugerido una asociación entre la infección prenatal y el trastorno bipolar, estos hallazgos se vieron limitados por una clasificación errónea de la exposición (2,3), como se revisó en una publicación previa (4). Recientemente, dichas limitaciones fueron solventadas por un estudio de casos y controles anidados, el cual demostró que el diagnóstico clínico de influenza durante la gestación se vinculó con un riesgo significativo cuatro veces más elevado de trastorno bipolar entre la descendencia (4).

En el presente estudio, examinamos la relación entre la influenza materna y el trastorno bipolar mediante la cuantificación de anticuerpos contra la influenza en muestras de suero materno obtenidas durante el embarazo. Este método ofrece ciertas ventajas sobre los diagnósticos clínicos de la influenza, los cuales pueden ser pasados por alto si las madres decidieron no buscar tratamiento o si no padecieron síntomas. En consecuencia, examinamos los títulos de anticuerpos contra la influenza en muestras de suero materno, extraídas prospectivamente y archivadas, de embarazos que produjeron descendencia con y sin trastorno bipolar, en forma similar a los métodos de un estudio anterior (5) que encontró una asociación entre la evidencia serológica de exposición a la influenza durante el embarazo y esquizofrenia en la descendencia. En el estudio atrás citado sobre influenza materna y trastorno bipolar (4), reportamos un riesgo casi seis veces más elevado de trastorno bipolar con características psicóticas en la descendencia, pero un riesgo mucho más débil—dos veces más elevado—, de trastorno bipolar sin características psicóticas, el cual

no alcanzó significancia estadística (datos no publicados). Estos hallazgos sugirieron que la influenza materna puede ser un factor de riesgo de psicosis en la descendencia independientemente de cualquier diagnóstico psiquiátrico tradicional. Por tanto, examinamos por separado las relaciones entre la exposición materna a la influenza documentada serológicamente y el trastorno bipolar con y sin características psicóticas en la descendencia, aplicando la corrección de Bonferroni a fin de ajustar por comparaciones múltiples.

Método

Descripción de la Cohorte

El estudio está basado en un diseño de casos y controles anidados que ya ha sido descrito en detalle anteriormente (4). Los casos y los sujetos de comparación se identificaron tras un seguimiento longitudinal de la cohorte de nacimientos del Estudio de Salud y Desarrollo Infantil (5,6). En resumen, la cohorte es una muestra representativa compuesta por todos los descendientes de mujeres embarazadas que recibieron atención obstétrica del Plan de Atención Médica de Kaiser Permanente, Región del Norte de California, en el condado de Alameda, California, nacidos de 1959 a 1966. Virtualmente de todas las mujeres embarazadas se recolectaron prospectivamente muestras de suero materno, las cuales se congelaron y archivaron en un biorrepositorio común. Si bien a todas las mujeres embarazadas se les indicó que debían recabarse muestras de sangre cuando menos una vez cada trimestre, hubo variabilidad en los periodos de obtención de muestras. La distribución de las muestras de suero correspondientes a cada embarazo se presenta en la Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña a la edición en Internet de este artículo. La extracción de sangre no fue programada deliberadamente para coincidir con los síntomas de influenza, puesto que los métodos serológicos no se utilizan a fin de diagnosticar influenza.

Definición de la Exposición

La evidencia serológica de exposición a la influenza se definió como la primera aparición durante el embarazo de un título de anticuerpos contra la influenza $\geq 1:20$ determinado con el ensayo de inhibición de la hemoaglutinación, con base en un estudio previo de validación de influenza y esquizofrenia en que se utilizaron muestras archivadas de suero materno en esta cohorte de nacimientos (5).

Ensayo de Inhibición de la Hemoaglutinación

Las cepas de influenza A/Japan/170/62(H2N2) y A/Taiwan/1/64(H2N2) se obtuvieron del Repositorio de Recursos de Investigación de Biodefensa e Infecciones Emergentes a fin de analizar los títulos séricos de influenza por medio de un protocolo convencional (7). Los virus se eligieron debido a su prevalencia durante los años de los embarazos (5). Dichos virus se propagaron en células Renales Caninas Madin-Darby (American Type Culture Collection, número CCL-34) y se verificaron mediante secuenciación (servicios de secuenciación GENEWIZ DNA), a fin de asegurar que no se introdujeran mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de la neuraminidasa durante la propagación. Los sueros se descongelaron y se inactivó una parte alícuota por medio de calentamiento a 56°C durante 30 minutos y posteriormente se almacenó a -20°C hasta las pruebas. Los sueros fueron tratados con la Enzima Destructora de Receptores II (Accurate Chemical and Scientific Corporation, Westbury, N.Y.) por incubación en baño María a 37°C por 16 - 20 horas y nuevamente por desactivación térmica a 56°C por 30 minutos. Todas las muestras de suero disponibles de cada individuo se analizaron por duplicado en una placa con formato de 96 pozos. Se prepararon diluciones duplicadas de suero en serie de 1:5 a 1:2,560, se agregó un volumen igual de antígenos estandarizados (4 unidades de HA) y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se adicionaron 0.05 ml de eritrocitos de pavo al 0.5% (Bio Link Incl, Liverpool, N.Y.) y se incubaron por 45 minutos a temperatura ambiente. El título de la prueba se determinó como el recíproco de la dilución sérica más elevada que inhibe por completo la hemoaglutinación. Cuando las muestras duplicadas difirieron por un factor > 2 , se examinaron nuevamente. Como una medida adicional para asegurar la calidad, se utilizaron diluciones dobles seriadas (1:40 - 1:640) de sueros combinados de donantes que mostraron títulos $> 1:80$ contra las cepas de influenza tanto A/Japan/170/62(H2N2) como A/Taiwan/1/64(H2N2) a manera de control positivo en pruebas posteriores.

Verificación y Diagnóstico de los Casos

Los casos potenciales de trastorno bipolar conforme al DSM-IV se verificaron por medio de procedimientos de escrutinio a partir de tres fuentes: la base de datos electrónica de Kaiser, la base de datos de los Servicios Conductuales de Atención a la Salud del Condado de Alameda y una encuesta enviada por correo a todas las madres e hijos vivos de la cohorte de nacimientos. El diagrama de flujo de la verificación y el diagnóstico de los casos se presenta en la Figura S1 en el suplemento de datos en Internet.

Verificación a través de Kaiser. Se identificaron los casos potenciales mediante el escrutinio de las bases de datos de pacientes internos y ambulatorios de Kaiser. La base de datos de pacientes internos incluyó todas las hospitalizaciones psiquiátricas de miembros de Kaiser en hospitales de Kaiser o de otro sistema de salud y cubrió el periodo de 1981 a 2010 (la duración máxima del seguimiento fue de 29 años). Los individuos de las bases de datos de pacientes internos o ambulatorios fueron clasificados como positivos a un potencial trastorno bipolar con base en diagnósticos de alta hospitalaria con los códigos 295-298 de la CIE-9, excluyendo el trastorno depresivo mayor unipolar. En 1995 se introdujo una base de datos electrónica integral dedicada al tratamiento ambulatorio. La verificación de los casos se complementó con la base de datos de farmacia de pacientes ambulatorios de Kaiser, la cual se inició en 1992. Los individuos se clasificaron como positivos a partir de esta fuente si se les recetaron medicamentos estabilizadores del estado de ánimo (litio, carbamazepina y ácido valproico).

Verificación a través del Condado de Alameda. Los individuos con potencial trastorno bipolar tratados ambulatoriamente también se verificaron por medio de la vinculación entre los identificadores de la cohorte y del Condado de Alameda en los registros electrónicos; la base de datos incluyó el tratamiento de 1993 a 2009 y la duración máxima del seguimiento en esta fuente fue de 16 años. Estos individuos se clasificaron como positivos con base en los códigos 295 - 298 de la CIE-9 para el diagnóstico en consulta externa, con la exclusión del trastorno depresivo mayor unipolar.

Verificación a través de la cohorte de nacimientos por medio de cuestionarios enviados por correo y seguimiento. El tercer método de verificación se inició con el envío de cartas a todas las madres vivas

($N = 6,971$) y miembros de la cohorte ($N = 13,009$) con direcciones conocidas en la cohorte entera en conjunción con un cuestionario de salud mental y física. Este protocolo se implementó de 2009 a 2011. Los entrevistados que reportaron "problemas de salud mental" en un miembro elegible de la cohorte (incluidos los sujetos que respondieron por sí mismos y miembros de la familia) fueron contactados por un entrevistador capacitado del estudio Kaiser (ver sección de Protocolo de Diagnóstico) quien administró la Entrevista Familiar para Estudios Genéticos (8) a fin de detectar un posible trastorno bipolar o enfermedad psicótica en el miembro de la cohorte. Si la entrevista indicó cuando menos un síntoma bipolar o psicótico, el miembro de la cohorte se consideró positivo en el escrutinio.

Los individuos identificados mediante cualquiera de estos métodos fueron invitados a participar en el estudio. Se programaron nuevas citas para los individuos que no asistieron a las entrevistas programadas. Se realizó un esfuerzo exhaustivo para localizar a todos los individuos que incluyó búsquedas en los registros del Departamento de Vehículos Automotores, en directorios telefónicos y con los padres o hermanos.

La cantidad total de casos potenciales de trastorno psiquiátrico mayor verificados en estas tres fuentes fue de 448.

Protocolo de diagnóstico. Buscamos todos los casos potenciales mediante los procedimientos de verificación atrás descritos a fin de programar una entrevista de diagnóstico utilizando la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV-TR (SCID - *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR*) (ver Figura S1 en el suplemento de datos en Internet). Los entrevistadores del estudio poseían cuando menos grado de maestría en un área de la salud mental y se les capacitó en cuanto a medidas de confiabilidad. Los diagnósticos del DSM-IV-TR, incluidos los descriptores diagnósticos que representan subtipos de trastorno bipolar, se asignaron sistemáticamente por consenso de tres médicos experimentados con nivel doctoral con base en la revisión de la SCID y los registros médicos. Este protocolo arrojó un total de 72 casos.

Verificación de Factores Determinantes Prenatales del Estudio de Esquizofrenia. Se incluyeron casos adicionales verificados mediante los registros de Kaiser en un estudio previo (Factores Prenatales Determinantes de Esquizofrenia; PDS - *Prenatal Determinants of Schizophrenia*) (6). Si bien el propósito del estudio PDS consistió en identificar casos del espectro del trastorno de esquizofrenia, en las entrevistas también se diagnosticaron casos de trastorno bipolar. El protocolo del estudio PDS incluyó los mismos vínculos electrónicos con las bases de datos de Kaiser sobre pacientes internos, ambulatorios y de farmacia y utilizó los mismos códigos de diagnóstico de la CIE-9 que el presente estudio. La verificación cubrió el periodo de 1981 a 1998. En vez de la SCID, se empleó la Entrevista de Diagnóstico para Estudios Genéticos (9) a fin de diagnosticar la presencia de trastorno bipolar en los sujetos del estudio PDS; estas dos entrevistas son muy parecidas en lo que se refiere a la evaluación de los trastornos psicóticos y afectivos mayores. El estudio PDS identificó 23 casos. Combinados, estos dos protocolos arrojaron un total de 95 sujetos con el trastorno de interés.

Los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito tras recibir una descripción completa del estudio. El protocolo del ensayo fue aprobado por las juntas de revisión institucionales del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York y por Kaiser.

Selección de Sujetos de Comparación Homologados

Primeramente excluimos a los miembros de la cohorte de nacimientos con positividad a potencial trastorno bipolar o trastornos del espectro de la esquizofrenia ($N = 448$). Todos los hermanos de los sujetos identificados como caso de estudio se excluyeron como potenciales sujetos de comparación. Los sujetos de comparación se homologaron con los casos afiliados a Kaiser (casos verificados mediante los registros de Kaiser) o con residencia en el Condado de Alameda (casos verificados por medio de los registros de Alameda o correos a la cohorte de nacimientos) en el año en que el paciente fue tratado por primera vez conforme al reporte en la SCID/Entrevista de Diagnóstico para Estudios Genéticos. Los hermanos de los sujetos de comparación seleccionados fueron excluidos de cualquier selección ulterior de controles, de modo que todos los sujetos de comparación constituyeron observaciones independientes, cada uno representativo de una sola familia o mujer embarazada.

Los otros criterios de homologación fueron la fecha de nacimiento (± 30 días), el sexo y el periodo gestacional o la disponibilidad de sueros maternos archivados. Inicialmente, se utilizó una proporción de 8:1 entre los sujetos de comparación y los casos de estudio, puesto que representó el máximo número de sujetos de comparación que podían homologarse exitosamente con los casos en todos los criterios y maximizar la potencia estadística. Este protocolo

produjo 754 sujetos de comparación homologados; los casos y los sujetos de comparación formaron 95 conjuntos emparejados.

Descripción de la Muestra Analítica

De los 95 casos iniciales de sujetos con trastorno bipolar, dos eran hermanos; uno de dichos hermanos se excluyó al azar, puesto que estos dos casos representaban observaciones no independientes, lo cual resultó en 94 casos. También se excluyeron los ocho sujetos de comparación homologados que correspondían al caso excluido, lo cual derivó en un total de 746 sujetos de comparación igualados. De los 94 casos, se contó con suero materno de 85 para el presente estudio. De cada conjunto de individuos homologados, se seleccionaron los dos sujetos de comparación que más se aproximaron a los casos con respecto al trimestre de cada extracción de suero. De este modo, 85 casos y 170 sujetos de comparación constituyeron la muestra analítica para el presente estudio y todos fueron analizados para la detección de anticuerpos contra la influenza. Estos 85 casos de trastorno bipolar incluyeron 36 con características psicóticas y 49 sin características psicóticas. Aunque no analizamos los datos para identificar otros subtipos de trastorno bipolar, 71 individuos presentaron trastorno bipolar I, 10 presentaron trastorno bipolar II y cuatro presentaron trastorno bipolar inespecífico.

Análisis Estadístico

Se obtuvieron estimaciones puntuales y de los intervalos de las razones de momios mediante la adaptación de modelos de regresión logística condicional para series emparejadas. La significancia estadística se juzgó a un alfa = 0.05. Para los análisis del trastorno bipolar con y sin características psicóticas se aplicó la corrección de Bonferroni; dado que se efectuaron tres análisis primarios –trastorno bipolar y trastorno bipolar con y sin características psicóticas–, el valor *p* de significancia con la corrección de Bonferroni se estableció en 0.0167.

Covariables

Se identificaron potenciales factores de confusión en la literatura (10), entre ellos la edad materna, el grupo racial, la escolaridad y los antecedentes psiquiátricos. Cada una de estas covariables, salvo por los antecedentes psiquiátricos maternos, se obtuvo a partir de una entrevista materna administrada por el Estudio de Salud y Desarrollo Infantil durante el embarazo; esta última covariable se obtuvo de los registros médicos maternos de Kaiser. En las Tablas 1 y 2 se presentan las categorías y las definiciones de cada covariable; también incluimos la edad gestacional en las tablas para efectos descriptivos. Se efectuaron análisis bivariantes para determinar la asociación entre cada una de estas covariables y el resultado, así como con la exposición serológica a la influenza; los criterios para el ajuste en los modelos fueron las asociaciones entre la covariable y tanto el resultado como la exposición (*p* < 0.1). Los análisis estadísticos se efectuaron utilizando el programa informático SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C.).

Resultados

Características de la Muestra

Covariables relacionadas con el estado del caso o de la comparación. Ninguna de las covariables analizadas se relacionó con el estado del caso o de la comparación (Tabla 1).

Covariables relacionadas con la exposición serológica a la influenza. La evidencia serológica de exposición materna a la influenza se vinculó significativamente con el grupo racial materno (*p* = 0.01; Tabla 2) y resultó más probable que las madres expuestas fuesen de raza negra y que las no expuestas pertenecieran a la raza blanca. Las madres expuestas fueron ligeramente más jóvenes, pero esta relación no alcanzó significancia.

Exposición Serológica a la Influenza y Trastorno Bipolar en la Descendencia

Exposición materna a la influenza y trastorno bipolar. En el análisis de todos los casos de trastorno bipolar no se encontró ningún incremento en el riesgo entre la descendencia de las madres con documentación serológica de exposición a la influenza en cualquier momento durante el embarazo (razón de momios = 1.26, intervalo de confianza [IC] del 95% = 0.65 - 2.44; *p* = 0.49; Tabla 3). Asimismo, no se encontraron asociaciones específicas entre la influenza y el trastorno bipolar por trimestre (ver Tabla S2a en el suplemento de datos en Internet).

Exposición materna a la influenza y trastorno bipolar con y sin características psicóticas. La descendencia de las madres con documentación serológica de exposición a la influenza en cualquier momento durante el embarazo mostró un riesgo cinco veces más elevado de trastorno bipolar con características psicóticas (razón de momios = 5.03, IC del 95% = 1.38 - 18.38, *p* = 0.015; Tabla 3). Dicha asociación fue significativa tras aplicar la corrección de Bonferroni para ajustar por comparaciones múltiples. Si bien ninguna covariable se relacionó tanto con la influenza como con el trastorno bipolar, para confirmar ajustamos por el grupo racial materno y los antecedentes psiquiátricos maternos y la asociación persistió (razón de momios = 4.87, IC del 95% = 1.18 - 20.06, *p* = 0.028). Se observaron

TABLA 1. Características de la Muestra Analítica en un Estudio de Influenza Materna y Trastorno Bipolar en la Descendencia

Característica	Casos (N = 85)		Sujetos de Comparación (N = 170)		Análisis <i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	
Edad materna (años) ^a	27.5	6.6	28.2	6.0	0.37
Edad gestacional (días) ^a	281.4	16.3	280.5	16.5	0.68
	N	%	N	%	<i>p</i>
Grupo racial materno ^a					0.20
Blanco	58	69.0	109	64.1	
Negro	22	26.2	41	24.1	
Otro	4	4.8	20	11.8	
Escolaridad materna ^b					0.64
Inferior a educación media superior	16	20.2	26	16.1	
Certificado de bachillerato o equivalente	30	38.0	59	36.7	
Estudios universitarios parciales/título universitario	33	41.8	76	47.2	
Antecedentes psiquiátricos maternos ^c					0.33
Sí	22	26.2	35	20.7	
No	62	73.8	134	79.3	

^a Datos faltantes en un caso.

^b Datos faltantes en seis casos y en nueve sujetos de comparación.

^c El trastorno psiquiátrico materno se definió como psicosis, esquizofrenia, trastorno afectivo, trastorno de ansiedad, abuso en el consumo de alcohol/sustancias, deficiencia mental u otros trastornos mentales. Datos faltantes en un caso y en un sujeto de comparación.

TABLA 2. Características y Evidencia Serológica de Exposición a la Influenza en un Estudio de Influenza Materna y Trastorno Bipolar en la Descendencia

Característica	Expuestos a la Influenza (N = 63)		No Expuestos a la Influenza (N = 192)		Análisis
	Media	DE	Media	DE	
Edad materna (años) ^a	26.7	6.0	28.4	6.2	0.06
Edad gestacional (días) ^b	278.6	15.4	281.5	16.7	0.23
	N	%	N	%	p
Grupo racial materno ^a					0.01
Blanco	32	50.8	135	70.7	
Negro	24	38.1	39	20.4	
Otro	7	11.1	17	8.9	
Escolaridad materna ^c					0.97
Inferior a educación media superior	10	17.9	32	17.4	
Certificado de bachillerato o equivalente	20	35.7	69	37.5	
Estudios universitarios parciales/título universitario	26	46.4	83	45.1	
Antecedentes psiquiátricos maternos ^d					0.95
Sí	14	22.2	43	22.6	
No	49	77.8	147	77.4	

^a Datos faltantes de un individuo no expuesto.

^b Datos faltantes de un individuo expuesto.

^c Datos faltantes de siete individuos expuestos y ocho no expuestos.

^d El trastorno psiquiátrico materno se definió como psicosis, esquizofrenia, trastorno afectivo, trastorno de ansiedad, abuso en el consumo de alcohol/sustancias, deficiencia mental y otros trastornos mentales. Datos faltantes de dos individuos no expuestos.

TABLA 3. Evidencia Serológica de Exposición Materna a la Influenza y Riesgo de Trastorno Bipolar en la Descendencia

Trastorno	Casos			Sujetos de Comparación			Análisis		
	N total	Expuestos		N total	Expuestos		Razón de Momios	IC del 95%	p
		N	%		N	%			
Trastorno bipolar	85	23	27.1	170	40	23.5	1.26	0.65 – 2.44	0.49
Trastorno bipolar con características psicóticas	36	14	38.9	72	13	18.1	5.03	1.38 – 18.38	0.015
Trastorno bipolar sin características psicóticas	49	9	18.4	98	27	27.6	0.54	0.21 – 1.36	0.19

incrementos en el riesgo asociados a la infección en el primer y el segundo trimestres, aunque ninguno alcanzó significancia estadística (Tabla 4), posiblemente a consecuencia de los pequeños tamaños muestrales. No se observaron relaciones significativas entre la exposición materna a la influenza y el trastorno bipolar sin características psicóticas (Tabla 3 y ver Tabla S2b en el suplemento de datos en Internet).

Discusión

El principal hallazgo del presente estudio radica en que la exposición materna a la influenza serológicamente documentada se relaciona con un riesgo cinco veces más elevado de trastorno bipolar con características psicóticas, pero no con las variedades del trastorno sin dichas características. En nuestro estudio previo en esta misma cohorte de nacimientos (4), un diagnóstico clínico de influenza materna se asoció significativamente a un riesgo casi seis veces más elevado de trastorno bipolar con características psicóticas (razón de momios = 5.74, IC del 95% = 1.52 - 21.72, $p < 0.01$). Por contraste, el riesgo de trastorno bipolar sin características psicóticas en dicho estudio fue sustancialmente más bajo y no alcanzó significancia (razón de momios = 2.81, IC del 95% = 0.84 - 9.35, $p = 0.092$) (datos no publicados). Llama la atención que el uso de dos métodos independientes de evaluación prospectiva de la exposición a la influenza materna (clínica en comparación con la determinación de anticuerpos) arroja

resultados convergentes y significativos con razones de momios similares en el caso del trastorno bipolar con características psicóticas. Puesto que la influenza prenatal se ha vinculado previamente con esquizofrenia (1), un trastorno caracterizado en buena medida por episodios psicóticos como las alucinaciones y las ideas delirantes, nuestros resultados respaldan la hipótesis de que la exposición materna a la influenza puede incrementar preferentemente el riesgo de psicosis independientemente de las categorías de diagnóstico tradicionales. Aunque la asociación entre la influenza materna y el trastorno bipolar sin características psicóticas no alcanzó significancia estadística por sí sola, este tipo de agresiones infecciosas en fases incipientes de la vida pueden, empero, “sensibilizar” patologías (o riesgos) latentes que podrían ser desenmascaradas por otros factores adversos. De este modo, la infección prenatal por influenza podría concebirse como un “sensibilizador general de la enfermedad”. Los efectos adversos de la infección pueden reflejar un ingreso precoz a un proceso neuropatológico, pero la especificidad de la patología subsecuente podría verse influida fuertemente por el contexto genético o ambiental (11,12).

Como se mencionó en párrafos anteriores, nuestro estudio previo demostró una asociación significativa entre el diagnóstico clínico de influenza materna y todos los tipos de trastorno bipolar (con o sin características psicóticas combinados) (4), en tanto que la evidencia serológica de influenza no se relacionó con dicho desenlace en el presente estudio. Esta discrepancia puede haber sido resultado de la diferencia en los métodos de confirmación de la influenza

TABLA 4. Evidencia Serológica de Exposición Materna a la Influenza por Trimestre y Riesgo de Trastorno Bipolar con Características Psicóticas en la Descendencia

Periodo Gestacional de Exposición a la Influenza	Casos			Sujetos de Comparación			Análisis		
	N total	Expuestos		N total	Expuestos		Razón de Momios	IC del 95%	p
Primer trimestre	21	7	33.3	42	6	14.3	3.36	0.83 – 13.55	0.09
Segundo trimestre	30	6	20.0	60	5	8.3	4.00	0.77 – 20.87	0.10
Tercer trimestre	24	1	4.2	48	2	4.2	1.00	0.05 – 18.92	1.00

TABLA 5. Medida Compuesta de Exposición Materna a la Influenza Durante el Embarazo y Riesgo de Trastorno Bipolar en la Descendencia^a

Trastorno	Casos			Sujetos de Comparación			Análisis		
	N total	Expuestos		N total	Expuestos		Razón de Momios	IC del 95%	p
Trastorno bipolar	85	27	31.8	168	42	25.0	1.52	0.79 – 2.91	0.21
Trastorno bipolar con características psicóticas	36	15	41.7	71	13	18.3	5.39	1.49 – 19.46	0.01
Trastorno bipolar sin características psicóticas	49	12	24.5	97	29	29.9	0.73	0.30 – 1.74	0.47

^a Definida como evidencia serológica de exposición materna a la influenza o un diagnóstico clínico de influenza durante el embarazo.

(10 de 13 mujeres [76.9%] que contaban con un diagnóstico clínico de influenza eran seropositivas). Sin embargo, los resultados son ampliamente concordantes entre los dos métodos para evaluar el estado de exposición (10 de 13 mujeres [76.9%] con un diagnóstico clínico de influenza resultaron seropositivas). No obstante, tanto la evaluación clínica como las determinaciones serológicas poseen sus propias fortalezas relativas con respecto al diagnóstico de la influenza y, por lo tanto, en los estudios de vigilancia se emplean en combinación (13). En consecuencia, con el objeto de confirmar de manera más exhaustiva la exposición a la influenza, llevamos a cabo un análisis exploratorio que combinó los resultados de estas dos estrategias diagnósticas en un solo parámetro compuesto y se examinó su asociación con el riesgo de trastorno bipolar y los subtipos psicóticos y no psicóticos en los 85 casos y en los 168 sujetos de comparación con datos tanto clínicos como serológicos (dos sujetos de comparación sin datos clínicos no se incluyeron en dicho análisis). En este análisis, se consideró que una mujer embarazada había sido expuesta a la influenza con base en la presencia de un título de anticuerpos maternos contra la influenza ≥ 20 o un diagnóstico clínico de influenza materna. Dicho análisis confirmó la asociación significativa entre la exposición materna a la influenza y el trastorno bipolar con características psicóticas, pero no se observó ninguna asociación en la totalidad de los casos ni en los casos sin características psicóticas (Tabla 5).

Si la asociación entre la exposición materna a la influenza y el trastorno bipolar es más pronunciada en el caso del trastorno bipolar con características psicóticas *versus* el trastorno sin ellas, este resultado se añade a un conjunto creciente de referencias bibliográficas que documentan diferencias neurobiológicas entre estos dos subtipos. Por ejemplo, los niveles de ácido cinurénico se incrementaron significativamente en el LCR de pacientes con trastorno bipolar con episodios psicóticos, en tanto que no se encontraron diferencias en los individuos con trastorno bipolar sin psicosis (14). Puesto que el ácido cinurénico aumenta la actividad del sistema dopaminérgico, este hallazgo coincide con un trabajo previo que sugiere la presencia de un sistema dopaminérgico hiperactivo específicamente en los pacientes con trastorno bipolar con características psicóticas. Por ejemplo, un estudio que empleó imágenes de tomografía por emisión de positrones (15) demostró un grado

superior de unión de la dopamina con los receptores D₂ estriatales en pacientes con *versus* sin características psicóticas. Asimismo, modelos en animales sugieren que la infección materna prenatal con influenza y la activación inmunitaria producen hiperactividad dopaminérgica (16-20).

Nuestro estudio contó con varias fortalezas, entre ellas un biomarcador serológico de influenza materna obtenido prospectivamente de muestras archivadas extraídas durante el embarazo, casos de sujetos de una cohorte poblacional de nacimientos, evaluaciones de investigación administradas directamente por medio de entrevistas uniformadas y sujetos de comparación representativos de la fuente poblacional de la cual se extrajeron los casos. Además de una validez diagnóstica superior, las detalladas evaluaciones de diagnóstico permitieron diferenciar las características psicóticas de las no psicóticas en la muestra, lo cual no es posible en los estudios de registros psiquiátricos.

Una limitación estriba en que no podemos distinguir de manera concluyente la infección por influenza previa al embarazo de la infección durante el embarazo debido a que las concentraciones de anticuerpos pueden permanecer elevadas por varios meses tras la infección y no se contó con muestras séricas previas al embarazo. Como resultado, cierta porción de los embarazos puede haber sido clasificada erróneamente como expuesta durante el embarazo. No obstante, consideramos que es muy probable que la exposición materna a la influenza fuera el principal factor responsable del riesgo más elevado de trastorno bipolar con características psicóticas. En primer lugar, en esta misma cohorte de nacimientos observamos una magnitud similar de asociación con la influenza materna diagnosticada clínicamente, la cual ocurrió exclusivamente durante el embarazo, y el trastorno bipolar con características psicóticas. En segundo lugar, la infección por influenza durante el embarazo es un factor perturbador del desarrollo del sistema nervioso fetal biológicamente más plausible que los niveles residuales elevados de anticuerpos derivados de la exposición previa a la concepción (1,21). Es muy probable que la presencia de estos “falsos positivos” haya disminuido la magnitud de la relación entre la exposición materna a la influenza y el trastorno bipolar en la descendencia porque es posible que el momento de la exposición no haya sido un factor diferencial respecto al estado del desenlace, el cual ocurrió muchos

años después de los embarazos. Con el objeto de examinar más rigurosamente si el embarazo es el periodo crítico para la exposición a la infección por influenza, comparamos las proporciones de casos cuyo estado cambió de seronegativo a seropositivo entre extracciones sucesivas de sangre entre las madres de los casos de estudio y de sujetos de comparación homologados con al menos dos muestras prenatales de suero materno. Tres de 26 casos de sujetos con trastorno bipolar con características psicóticas (11.54%) frente a tres de 52 sujetos de comparación emparejados (5.77%) eran de madres que mostraron evidencia de dichos cambios en el estado de anticuerpos (razón de momios = 2.38; IC del 95% = 0.38 - 14.97, $p=0.36$). Si bien este resultado no es estadísticamente significativo, quizá debido a una pérdida de potencia a causa del decremento considerable en el tamaño de la muestra, el hallazgo respalda la hipótesis.

Una segunda limitación radica en el potencial de sesgo resultante de las pérdidas durante el seguimiento. Sin embargo, para que el sesgo hubiera ocurrido, la pérdida durante el seguimiento debería haberse relacionado tanto con la exposición materna a la influenza como con el trastorno bipolar con características psicóticas, lo cual parece improbable. Además, nuestro método de verificación capturó tanto los casos que permanecieron en Kaiser como los que salieron de Kaiser antes de poder verificarse, lo cual representó una mejora con respecto a nuestro estudio previo de seguimiento de esquizofrenia en esta cohorte (5). Finalmente, las muestras de suero estuvieron congeladas por más de 30 años, lo cual pudo comprometer la estabilidad de las proteínas. Sin embargo, las muestras se almacenaron y se conservaron en condiciones uniformes y los casos y los sujetos de comparación se homologaron por fecha de nacimiento y trimestre de extracción de suero.

Si bien es indispensable repetir las pruebas en muestras independientes, estos hallazgos implican que la prevención de la exposición a la influenza durante el embarazo puede disminuir la incidencia de trastorno bipolar con características psicóticas en la población. En tanto que el trastorno bipolar y la esquizofrenia son considerados trastornos distintos en los sistemas de clasificación diagnóstica del DSM y la CIE, nuestros resultados sugieren que los síntomas psicóticos en ambos síndromes pueden compartir una etiología común. Dichos resultados aportan evidencia adicional de que el análisis de los casos de trastorno bipolar diferenciando entre aquellos con y sin síntomas psicóticos puede constituir otra manera de disminuir significativamente la heterogeneidad de este padecimiento a fin de proporcionar un conocimiento acerca de sistemas neurobiológicos específicos que pueden encontrarse alterados. Asimismo, los estudios de la infección materna y otros factores ambientales pueden proporcionar una nueva estrategia para arrojar luz sobre la dicotomía Kraepeliniana de la psicosis y aportar más bases teóricas para nuevas estrategias con bases biológicas, como el proyecto Criterios para los Dominios de Investigación (*Research Domain Criteria*) (22), a fin de mejorar la clasificación y el conocimiento de los trastornos psiquiátricos.

Presentado parcialmente en el 14° Congreso Internacional de Investigación de la Esquizofrenia, Orlando, Fla., 21 a 25 de abril de 2013. Recibido el 17 de julio de 2013; revisión recibida el 30 de septiembre de 2013; aceptado el 25 de octubre de 2013 (doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070943). Del Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, N.Y. State Psychiatric Institute, N.Y.; la Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Mass., la Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, Calif.; y el Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, N.Y. Dirigir la correspondencia al Dr. Brown (asb11@columbia.edu).

Financiado por las subvenciones del NIMH 5R01 MH073080, 5K02 MH065422, 5R01 MH069819 y T32 MH16434-31; subvenciones del National Institute on Child Health and

Development N01-HD-1-3334 y N01-HD-6-325; y la subvención del National Institute of Allergy and Infectious Diseases U19 AI-057319.

La Dra. Co ha recibido financiamiento de GlaxoSmithKline, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Sanofi-Pasteur Biologics y Walter Reed Army Institute of Research. Los doctores Ennis, Cruz y Terajima han recibido financiamiento de GlaxoSmithKline, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases y Walter Reed Army Institute of Research. Los otros autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Los autores agradecen a Jacky Chow por el apoyo técnico y a Daniel Pilowsky, M.D., Mark McCormick, M.D. y Lauren Ellman, Ph.D., por sus contribuciones a los diagnósticos psiquiátricos.

Referencias

1. Brown AS, Derkits EJ: Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261–280
2. Boyd JH, Pulver AE, Stewart W: Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12:173–186
3. Machón RA, Mednick SA, Huttunen MO: Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:322–328
4. Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS: Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:677–685
5. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES: Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:774–780
6. Susser ES, Schaefer CA, Brown AS, Begg MD, Wyatt RJ: The design of the Prenatal Determinants of Schizophrenia study. *Schizophr Bull* 2000; 26:257–273
7. Szretter KJ, Balish AL, Katz JM: Influenza: propagation, quantification, and storage. *Curr Protoc Microbiol* 2006; Chapter 15:1
8. Maxwell E: The Family Interview for Genetic Studies Manual. Washington, DC, National Institute of Mental Health, Intramural Research Program, Clinical Neurogenetics Branch, 1992
9. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T (NIMH Genetics Initiative): Diagnostic Interview for Genetic Studies: rationale, unique features, and training. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:849–859
10. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB: Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003; 5:231–242
11. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, Winter C, Riva MA, Mortensen PB, Schedlowski M, Meyer U: Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science* 2013; 339:1095–1099
12. Lipina TV, Zai C, Hlousek D, Roder JC, Wong AH: Maternal immune activation during gestation interacts with DISC1 point mutation to exacerbate schizophrenia-related behaviors in mice. *J Neurosci* 2013; 33:7654–7666
13. Killbourne ED: Influenza. New York, Plenum Medical Book Co, 1987
14. Olsson SK, Sellgren C, Engberg G, Landén M, Erhardt S: Cerebrospinal fluid kynurenic acid is associated with manic and psychotic features in patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14:719–726
15. Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HN Jr, DePaulo JR: In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:471–477
16. Vuillermot S, Weber L, Feldon J, Meyer U: A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia. *J Neurosci* 2010; 30:1270–1287
17. Aguilar-Valles A, Flores C, Luheshi GN: Prenatal inflammation-induced hypoperemia alters dopamine function in the adult offspring in rat: relevance for schizophrenia. *PLoS ONE* 2010; 5:e10967
18. Meyer U, Feldon J: Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 206:587–602
19. Zuckerman L, Rehavi M, Nachman R, Weiner I: Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1778–1789
20. Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, Shimizu E, Ishikura H, Iyo M: Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59:546–554
21. Boksa P: Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain Behav Immun* 2010; 24:881–897
22. Cuthbert BN, Insel TR: Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013; 11:126

Diagnóstico y Resultados Funcionales del Estudio de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador (DSM-5) y su Impacto en la Vida Adulta

William E. Copeland, Ph.D.

Lilly Shanahan, Ph.D.

Helen Egger, M.D.

Adrian Angold, M.R.C.Psych.

E. Jane Costello, Ph.D.

Objetivo: El trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador (DMDD – *Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) es un trastorno nuevo en el DSM-5 que es poco frecuente y suele concurrir con otros trastornos psiquiátricos. Aquí, los autores examinan si el hecho de satisfacer los criterios de diagnóstico de este trastorno en la infancia predice el diagnóstico y los resultados funcionales en la edad adulta.

Método: En un estudio poblacional prospectivo, hasta en seis ocasiones se evaluó a individuos mediante entrevistas estructuradas en la infancia y la adolescencia (de los 10 a los 16 años; 5,336 observaciones de 1,420 jóvenes) a fin de detectar síntomas de DMDD y tres veces en etapas iniciales de la vida adulta (a los 19, a los 21 y a los 24 - 26 años; 3,215 observaciones de 1,273 adultos jóvenes) a fin de determinar los resultados psiquiátricos y funcionales (salud, conducta riesgosa/ilegal, funcionamiento financiero/académico y funcionamiento social).

Resultados: Los adultos jóvenes con un historial de DMDD en la infancia mostraron índices elevados de ansiedad y depresión y fueron más propensos a satisfacer los criterios de más de un trastorno en la edad adulta en relación con sujetos de comparación sin antecedentes de trastornos psiquiátricos en la infancia (no clasificados como casos) o los individuos que satisficieron criterios de trastornos psiquiátricos distintos al DMDD en la infancia o la adolescencia (sujetos de comparación psiquiátrica). Los participantes con antecedentes de DMDD fueron más propensos a experimentar resultados adversos de salud, a encontrarse empobrecidos, a haber reportado roces con la policía y a presentar logros académicos bajos como adultos en comparación con los sujetos de comparación psiquiátrica o no clasificados como casos.

Conclusiones: El pronóstico a largo plazo de los niños con DMDD es de un deterioro generalizado del funcionamiento que en muchos casos es más pronunciado que el asociado a otros trastornos psiquiátricos en la infancia.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:668-674)

El trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador (DMDD – *Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) se agregó al DSM-5 para dar cuenta de la irritabilidad no episódica e incluye muchos de los criterios propuestos inicialmente para la desregulación severa del estado de ánimo (se eliminó el criterio de hiperexcitación y se cambió el criterio de edad de inicio a los 10 años) (1). En un estudio previo de 3,258 participantes de dos a 17 años de edad, el DMDD fue poco común y frecuentemente comórbido con otros trastornos frecuentes en la infancia, con mayor frecuencia con trastorno negativista desafiante y trastornos depresivos. De hecho, fue poco frecuente que el DMDD se presentara sin algún trastorno comórbido (un traslape del 63% - 92%). Dados sus altos niveles de desregulación del estado de ánimo y la conducta, así como de comorbilidad, los niños con DMDD pueden presentar un riesgo elevado de problemas a largo plazo. Utilizamos el estudio poblacional longitudinal Great Smoky Mountains para evaluar los desenlaces psiquiátricos y funcionales de niños con DMDD al llegar a la edad adulta.

Varios estudios poblacionales y clínicos han examinado los desenlaces psiquiátricos de la irritabilidad a largo plazo (2-4). Brotman y colaboradores (2) llevaron un seguimiento de niños con desregulación severa del estado de ánimo en la adolescencia tardía en un estudio longitudinal efectuado en la comunidad. Los niños con desregulación severa del estado de ánimo presentaron un riesgo siete veces más elevado de padecer un trastorno depresivo que los niños sin desregulación severa del estado de ánimo. Un seguimiento de niños crónicamente irritables de otro estudio longitudinal efectuado en la comunidad encontró un riesgo más elevado de depresión mayor en las etapas iniciales de la edad adulta (4). Este

mismo estudio examinó los resultados pronosticados al cabo de 20 años de seguimiento y encontró que, tras el ajuste por comorbilidades basales, la irritabilidad en la infancia fue predictiva de trastorno depresivo mayor, ansiedad generalizada y distimia en la edad adulta (3). Tomados en su conjunto, estos ensayos sugieren que la irritabilidad es una característica clave en el riesgo de trastornos del estado de ánimo y posiblemente de ansiedad en los adultos. Sin embargo, ninguno de estos estudios a largo plazo aplicó los nuevos criterios del DSM-5 para examinar los resultados del DMDD en la infancia al llegar a la edad adulta.

El funcionamiento psiquiátrico es tan solo una medida del funcionamiento a largo plazo. Los individuos pueden satisfacer o no todos los criterios de un trastorno psiquiátrico en la edad adulta, pero de cualquier modo pueden no lograr un funcionamiento óptimo en áreas importantes de la vida. La literatura sobre el desarrollo que aborda la irritabilidad severa en la infancia había reportado anteriormente que los niños severamente desregulados “avanzan en sentido contrario” al mundo a medida que van creciendo en una espiral de movilidad descendente, vidas laborales erráticas y relaciones disfuncionales (5). Aquí examinamos si el hecho de satisfacer los criterios de DMDD en la infancia predijo el funcionamiento de la salud, conductas riesgosas o ilegales o el funcionamiento académico, financiero y social en la edad adulta. En términos generales, nuestro objetivo consiste en proporcionar un amplio perfil de resultados psiquiátricos y funcionales en adultos jóvenes con antecedentes de DMDD.

Los presentes análisis utilizaron la misma muestra observada por Brotman y cols. (2) en su seguimiento de niños con desregulación severa del estado de ánimo en la adolescencia tardía.

Aplicamos los criterios del DSM-5 para diagnosticar DMDD durante la infancia y la adolescencia, y examinamos los resultados en la vida adulta a los 19, a los 21 y a los 24 - 26 años de edad. Por contraste con Brotman y cols. (2), nosotros excluimos la primera fase del estudio en el presente análisis. Planteamos la hipótesis de que los niños con DMDD constituyen un subgrupo de casos psiquiátricos severos en la infancia y que exhiben peores resultados psiquiátricos y funcionales que los sujetos no clasificados como casos y algunos sujetos de comparación psiquiátrica. Investigaciones previas sobre desregulación severa del estado de ánimo e irritabilidad crónica sugieren que los adultos con antecedentes de DMDD pueden experimentar los índices más altos de ansiedad y depresión en particular.

Método

Participantes

El estudio Great Smoky Mountains es un estudio longitudinal, representativo de los niños de 11 condados de Carolina del Norte (6). Se reclutaron tres cohortes de niños de 9, 11 y 13 años de un universo aproximado de 12,000 niños por medio de un diseño de muestreo en dos etapas, el cual generó 1,420 participantes (49% femeninos) (6). El estudio incluyó una cantidad desproporcionadamente alta de individuos de la población amerindia, la cual constituyó el 25% de la muestra; el 7% de los participantes fueron afroamericanos. Los 1,420 niños fueron sometidos a evaluaciones anuales hasta los 16 años y nuevamente a los 19, 21 y 25 años para un total de 9,941 evaluaciones.

Las entrevistas fueron respondidas tanto por una figura paterna como por el sujeto examinado hasta que cumplió 16 años y, subsecuentemente, sólo por el participante en el estudio. Antes de todas las entrevistas, el padre y el niño firmaron los formularios de consentimiento informado y asentimiento aprobados por la junta de revisión institucional del Centro Médico de la Universidad de Duke. Todos los entrevistadores poseían títulos universitarios, recibieron un mes de capacitación y sometieron las grabaciones de audio de todas las entrevistas a revisión por un entrevistador de mayor jerarquía.

Estado Psiquiátrico en la Infancia y la Adolescencia

El DMDD se evaluó con la entrevista de Valoración Psiquiátrica del Niño y el Adolescente (7,8) respondida por una figura paterna y el sujeto examinado entre los 10 y los 16 años. Un síntoma se contabilizó como presente si el padre, el niño o ambos lo suscribieron. Para minimizar el sesgo de recuerdo, se limitó el marco temporal para determinar la presencia de síntomas psiquiátricos a los tres meses precedentes. Sin embargo, dado que se recabaron las fechas de inicio de todos los síntomas, de cualquier modo se pudo calcular el criterio de duración.

El presente estudio comenzó antes de que el DMDD fuera propuesto, pero fue posible diagnosticar la desregulación del estado de ánimo perturbador *post hoc* en razón de que sus criterios se superponen por completo con los del trastorno negativista desafiante y la depresión. La Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña a la edición en Internet del presente artículo proporciona las secciones y elementos específicos de la entrevista utilizados para evaluar diversos criterios. Los criterios de la A a la C se definieron por apartados que evalúan los accesos de cólera y las rabietas como parte de la sección de problemas conductuales. Si se reportaron dichas conductas, se interrogó al informante acerca del inicio de la conducta y las frecuencias de dichos comportamientos en el hogar, la escuela y cualquier lugar, lo cual proporcionó información respecto a los criterios E, F y H. La frecuencia de la pérdida de los estribos en diferentes contextos no se evaluó en la primera fase del Estudio Great Smoky Mountains, de modo que, por contraste con el estudio de Brotman y cols (2), esta fase no se incluyó en los presentes análisis. El criterio D se evaluó por medio de incisos que abordaron la susceptibilidad exagerada, el fácil enojo, la irascibilidad y actitudes de resentimiento e irritabilidad de la sección de problemas conductuales y de estado de ánimo deprimido de la sección de depresión. Se requirió que los sujetos clasificados como casos exhibieran dichos estados de ánimo más días que los que no. La cronología del inicio de dichos estados de ánimo se utilizó para los criterios E y H. El criterio G requiere que el diagnóstico inicial se establezca entre los siete y los 18 años de edad. Los criterios I, J y K son exclusiones basadas en otros trastornos o padecimientos psiquiátricos. El criterio I excluye a los casos con base en un

episodio maniaco concurrente y un individuo fue excluido como resultado de dicho criterio (este caso no se sometió a evaluación en la edad adulta). Debido a que involucra la exclusión por trastornos psiquiátricos frecuentes, el criterio J habría afectado los resultados. Dado que anteriormente hemos demostrado que excluiría muchos casos, dicho criterio no se aplicó (9). El criterio K excluye los síntomas producidos por drogas o afecciones médicas, pero esto no afectó el número de casos identificados. La sintaxis del programa SAS para este diagnóstico está disponible mediante solicitud dirigida al primer autor.

Los grupos diagnósticos incluyeron trastornos depresivos, trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, trastorno de ansiedad por separación y fobia específica), trastorno de la conducta, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno negativista desafiante y trastornos relacionados con sustancias. Las confiabilidades prueba-reiteración de la prueba a dos semanas de los diagnósticos derivados de las entrevistas fueron equiparables a las de otras entrevistas estructuradas, con valores kappa que oscilaron entre 0.36 y 1.0 (7,10).

Resultados Psiquiátricos y Funcionales en la Edad Adulta

Todos los resultados, excepto por los hechos delictivos registrados oficialmente, se evaluaron mediante entrevistas con los jóvenes adultos a los 19, 21 y 24 - 26 años con la Evaluación Psiquiátrica del Adulto Joven (11).

Estado psiquiátrico. Programas de calificación, inscritos en el programa SAS (12), combinaron información acerca de la fecha de inicio, duración e intensidad de cada síntoma a fin de crear diagnósticos conforme al DSM-IV. La confiabilidad prueba-reiteración de la prueba a dos semanas de la entrevista fue equiparable a la de otras entrevistas con alto grado de estructuración (los valores kappa asignados a cada trastorno en lo individual oscilan entre 0.56 y 1.0) (13). La validez se estableció adecuadamente recurriendo a múltiples índices de validez del constructo (8). Los diagnósticos incluyeron cualquier trastorno de ansiedad del DSM-IV (ansiedad generalizada, agorafobia, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno por estrés posttraumático), trastornos depresivos (depresión mayor, depresión menor y distimia), trastorno antisocial de la personalidad, abuso o dependencia del alcohol y abuso o dependencia de la marihuana. No se incluyó la psicosis en los análisis debido a que fue muy poco frecuente en la comunidad.

Funcionamiento de la salud. Los participantes reportaron cualquier diagnóstico de una enfermedad física grave, haber estado involucrados en un accidente serio en algún punto durante las etapas iniciales de la vida adulta o padecer alguna enfermedad de transmisión sexual (reporte de positividad a herpes, verrugas genitales, clamidia o VIH). Las mediciones del peso y la talla se utilizaron para derivar el índice de masa corporal (IMC), definiéndose la obesidad como un valor ≥ 30 . El tabaquismo regular se definió como el consumo de más de un cigarrillo al día en un periodo de tres meses. La percepción personal de una salud precaria, alto riesgo de contagio de enfermedades y recuperación lenta de enfermedades se obtuvieron de una encuesta de problemas de salud física (adaptada del Suplemento de Salud Infantil de la Entrevista Nacional de Salud de los Centros de Control de Enfermedades de 1988; www.icpsr.umich.edu/icpsrweb/NACDA/studies/09375/documentation).

Conductas riesgosas o ilegales. Se recabaron los cargos oficiales de delitos graves en los registros de la Oficina Administrativa de las Cortes de Carolina del Norte. Se recurrió al autorreporte para evaluar los contactos recientes con la policía; el hecho de mentir frecuentemente a los demás; las riñas frecuentes; la invasión de hogares, negocios o propiedades ajenas; la embriaguez frecuente (beber en exceso al menos una vez por semana en un periodo de tres meses); uso reciente de marihuana u otras sustancias ilegales y encuentros sexuales únicos con extraños ("liarse" con extraños).

Funcionamiento Financiero y Académico. La condición de empobrecimiento se codificó recurriendo a los umbrales publicados por la Oficina del Censo de los EUA con base en el ingreso y el tamaño de la familia (14). El abandono de los estudios de educación media superior y la conclusión de cualquier tipo de estudios de nivel superior se codificaron con base en el nivel de escolaridad del participante en la última evaluación en la edad adulta. Los problemas laborales se evaluaron como haber sido destituido o despedido de un trabajo y haber renunciado a un empleo sin tomar previsiones de naturaleza económica. Finalmente, otros problemas financieros evaluados incluyeron el incumplimiento en el pago de deudas u obligaciones financieras y ser mal administrador de las finanzas propias.

Funcionamiento social. El estado conyugal, de paternidad y de divorcio se determinó mediante autorreporte en la última evaluación de la edad adulta. La calidad de la relación del participante con sus padres, su cónyuge o pareja y sus allegados, incluidas las disputas y la violencia, se determinó en cada evaluación. Se incluyeron variables para indicar cualquier grado de violencia en una relación sentimental, una mala relación con los propios padres, no contar con ningún amigo íntimo o confidente y problemas para establecer o preservar amistades.

Estrategia Analítica

Todos los análisis compararon niños que satisficieron los criterios de DMDD en algún momento en la infancia o la adolescencia con otros dos grupos: individuos que satisficieron los criterios de un trastorno psiquiátrico diferente al DMDD en la infancia o la adolescencia (sujetos de comparación psiquiátrica) e individuos que nunca satisficieron los criterios de un trastorno psiquiátrico en la infancia o la adolescencia (sujetos de comparación no clasificados como casos).

Todas las asociaciones con los resultados en la edad adulta (a los 19, 21 y 24 - 26 años) se examinaron utilizando modelos de regresión ponderada en un marco de ecuaciones de estimación generalizada implementado con el procedimiento SAS PROC GENMOD (SAS Institute, Cary, N.C.). Se utilizaron estimaciones de varianza robustas (tipo sándwich) a fin de ajustar los errores estándar de las estimaciones paramétricas en las ponderaciones del muestreo aplicadas a las observaciones.

Resultados

Información descriptiva

De la muestra total de 1,420 individuos, el 4.1% ($N = 81$ sin ponderar) satisfizo los criterios de DMDD en algún punto entre los 10 y los 16 años. En total, se dio seguimiento a 1,273 participantes (89.7%) en las fases iniciales de la edad adulta. Los índices de seguimiento fueron similares entre los grupos de diagnóstico (75 de 81 casos de DMDD [93.8%]; 372 de 419 sujetos de comparación psiquiátrica [88.8%] y 826 de 920 sujetos de comparación no clasificados como casos [89.8%]) sin que hubiese diferencias en el índice de seguimiento entre el grupo de casos y cualquiera de los grupos comparativos (casos y sujetos de comparación psiquiátrica, $p = 0.33$; casos y sujetos de comparación no clasificados como casos, $p = 0.45$).

Los sujetos clasificados como casos de DMDD no difirieron de los de los otros grupos en la probabilidad de ser femeninos, blancos, afroamericanos o amerindios (Tabla 1). Los participantes con un historial de DMDD fueron más propensos a provenir de familias pobres y hogares uniparentales que los sujetos de comparación no clasificados como casos, pero no más propensos que los sujetos de comparación psiquiátrica.

DMDD en la Infancia y Resultados del Diagnóstico en la Edad Adulta

La Tabla 2 compara los grupos de diagnóstico en la infancia en cuanto a los índices de diagnóstico psiquiátrico en la edad adulta. Cada relación se examinó con modelos de regresión logística ponderada y las asociaciones se reportan en forma de razones de momios con intervalos de confianza del 95% y los valores p vinculados. Los individuos con desregulación del estado de ánimo perturbador en la infancia fueron significativamente más propensos a satisfacer los criterios de un diagnóstico en la edad adulta que los sujetos de comparación no clasificados como casos. Específicamente fueron más propensos a padecer un trastorno depresivo o de ansiedad al llegar a la edad adulta y más propensos a satisfacer los criterios de ansiedad o depresión como adultos en relación con los sujetos de comparación psiquiátrica. Los individuos con DMDD fueron más propensos a satisfacer los criterios de múltiples trastornos de la edad adulta, con probabilidades 10.3 más elevadas que los sujetos de comparación no clasificados como casos y probabilidades 5.9 más altas que los sujetos de comparación psiquiátrica. Los sujetos clasificados como casos no presentaron un riesgo elevado de trastornos relacionados con sustancias en la edad adulta.

DMDD en la Infancia y Resultados Funcionales en la Edad Adulta

Funcionamiento de la salud y conductas riesgosas o ilegales. La Tabla 3 resume los índices de los resultados de salud en la edad adulta y de comportamientos riesgosos o ilegales en los casos de DMDD en la infancia, en los sujetos de comparación psiquiátrica y en los sujetos de comparación no clasificados como casos. En relación con los sujetos de comparación no clasificados como casos, los individuos con un historial de DMDD exhibieron peores resultados de salud en la edad adulta (elevados en cuatro de ocho indicadores) con altos índices autorreportados de enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo regular y contagio de enfermedades. Los casos fueron menos propensos a ser diagnosticados con una enfermedad grave que los sujetos de comparación no clasificados como casos. En relación con los sujetos de comparación psiquiátrica, los casos de DMDD presentaron índices más altos de enfermedades de transmisión sexual e índices más bajos de enfermedades graves como adultos.

Los niños con antecedentes de DMDD también exhibieron un riesgo elevado de conductas riesgosas o ilegales (cuatro de nueve indicadores) en relación con los sujetos de comparación no clasificados como casos. Los sujetos identificados como casos presentaron índices más altos de denuncias por delitos graves, contacto policiaco autorreportado, riñas y allanamiento en relación con los sujetos de comparación no clasificados como casos. De manera similar a

TABLA 1. Estadística Descriptiva y Características Familiares de la Infancia en un Estudio de Resultados del Trastorno de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador (DMDD) en la Edad Adulta^a

Característica	Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos		Sujetos de Comparación Psiquiátrica		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos			Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación Psiquiátrica		
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p
Mujer	436	51.2	161	40.0	33	50.6	1.0	0.5 – 2.2	0.95	0.7	0.3 – 1.5	0.31
Blanco	622	90.2	300	87.2	61	85.4	0.6	0.2 – 1.9	0.41	0.9	0.3 – 2.6	0.79
Negro	49	6.3	32	8.2	7	11.3	1.9	0.5 – 7.3	0.36	1.4	0.4 – 5.8	0.62
Amerindio	249	3.5	87	4.6	13	3.3	1.0	0.5 – 1.9	0.88	0.7	0.3 – 1.5	0.35
Familias pobres	385	28.6	230	50.2	46	63.1	4.3	2.0 – 9.3	< 0.001	1.7	0.8 – 3.8	0.20
Familia uniparental	329	31.1	205	47.4	42	56.5	2.9	1.3 – 6.3	0.01	1.4	0.6 – 3.3	0.39

^a Total $N = 1,420$. Todos los valores N reportados son sin ponderar y todos los porcentajes son ponderados. Los valores p son significativos a $p < 0.05$.

TABLA 2. Asociaciones de los Grupos de Diagnóstico en la Infancia/Adolescencia con Categorías de Diagnóstico en las Etapas Iniciales de la Edad Adulta^a

Diagnóstico Psiquiátrico	Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos		Sujetos de Comparación Psiquiátrica		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos			Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación Psiquiátrica		
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC del 95%	p	Razón de Momios	IC del 95%	p
Cualquiera	207	24.6	156	49.2	33	56.6	4.0	1.8 – 9.0	< 0.001	1.4	0.6 – 3.2	0.49
Depresivo	43	4.3	35	6.7	9	24.9	7.4	2.3 – 23.3	< 0.001	4.6	1.4 – 14.9	0.01
Ansiedad	55	7.4	62	20.7	18	45.4	10.4	4.2 – 26.0	< 0.001	3.2	1.3 – 8.1	0.02
TAP	9	1.9	12	3.2	2	1.7	0.9	0.2 – 4.7	0.87	0.5	0.1 – 3.0	0.46
Alcohol	124	14.9	83	25.2	18	19.7	1.4	0.5 – 3.7	0.50	0.7	0.3 – 2.0	0.54
THC	114	14.1	75	21.1	22	29.5	2.6	1.0 – 6.4	0.05	1.6	0.6 – 4.1	0.37
≥ 2 trastornos	39	5.2	43	8.8	16	36.1	10.3	3.8 – 28.4	< 0.001	5.9	2.1 – 16.6	< 0.001

^a N = 1,273. Todos los valores N reportados son sin ponderar y todos los porcentajes son ponderados. DMDD (*Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) = Trastorno de Desregulación del Estado de Animo Perturbador; TAP = Trastorno Antisocial de la Personalidad; THC (tetrahidrocannabinol) = Trastornos Relacionados con la Marihuana. Los valores p son significativos a p < 0.05.

TABLA 3. Asociaciones Entre el Trastorno de Desregulación del Estado de Animo Perturbador (DMDD) en la Infancia y Funcionamiento de la Salud y Conductas Riesgosas/Ilegales en las Etapas Iniciales de la Edad Adulta^a

Característica	Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos		Sujetos de Comparación Psiquiátrica		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos			Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación Psiquiátrica		
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC del 95%	p	Razón de Momios	IC del 95%	p
Resultados de Salud												
Enfermedad grave	38	5.6	26	7.0	3	1.3	0.2	0.1 – 0.9	0.04	0.2	0.0 – 0.8	0.03
Accidente grave	99	13.8	51	10.8	15	15.2	1.1	0.4 – 3.0	0.82	1.5	0.5 – 4.3	0.46
Enfermedad de transmisión sexual	29	4.5	27	4.4	13	21.9	5.9	1.9 – 18.1	0.002	6.0	1.9 – 19.7	0.003
Obesidad	308	25.2	150	35.7	30	28.2	1.2	0.5 – 2.6	0.71	0.7	0.3 – 1.7	0.43
Cualquier trastorno psiquiátrico no asociado a sustancias	128	15.9	108	33.0	30	54.1	6.2	2.7 – 14.2	< 0.001	2.4	1.0 – 5.7	0.04
Tabaquismo regular (> 1día)	377	37.1	224	57.7	49	75.0	5.1	2.2 – 11.8	< 0.001	2.2	0.9 – 5.4	0.08
Autorreporte de salud precaria	129	15.7	83	26.5	16	37.6	3.2	1.3 – 8.1	0.01	1.7	0.6 – 4.4	0.30
Autorreporte de contagio de enfermedad	206	21.7	110	34.5	25	45.0	3.0	1.3 – 6.9	0.01	1.6	0.6 – 3.8	0.34
Autorreporte de recuperación lenta de una enfermedad	50	6.3	40	14.7	11	15.3	2.7	0.8 – 8.7	0.10	1.0	0.3 – 3.6	0.95
Conductas Riesgosas/Ilegales												
Denuncia por delito grave	59	6.1	63	11.3	11	20.3	4.0	1.3 – 12.1	0.02	2.0	0.7 – 6.1	0.23
Contacto policiaco	52	9.5	54	18.4	20	30.5	5.9	2.1 – 16.5	0.001	3.7	1.4 – 10.3	0.01
Mentir	30	3.6	26	6.4	2	1.7	0.5	0.1 – 2.2	0.32	0.3	0.1 – 1.2	0.09
Riñas	99	5.9	69	8.9	16	26.8	4.2	1.5 – 11.5	0.005	2.0	0.7 – 5.6	0.21
Allanamiento	26	1.7	34	11.2	7	18.9	13.7	3.6 – 52.2	< 0.001	1.8	0.5 – 6.9	0.37
Conducir estando incapacitado	52	6.8	44	14.2	10	13.2	2.1	0.6 – 7.6	0.27	0.9	0.2 – 3.5	0.90
Uso de marihuana	241	28.8	157	44.6	28	39.0	1.6	0.7 – 3.7	0.29	0.8	0.3 – 1.9	0.61
Uso de otra droga	79	8.1	64	15.9	13	9.0	1.1	0.5 – 2.6	0.76	0.5	0.2 – 1.2	0.14
Relaciones sexuales con un extraño	77	12.9	59	18.3	14	16.3	1.3	0.5 – 3.9	0.61	0.9	0.3 – 2.7	0.81

^a N = 1,273. Todos los valores N reportados son sin ponderar y todos los porcentajes son ponderados. Razones de momios significativas a p < 0.05.

los hallazgos en los resultados de diagnósticos relacionados con sustancias, los sujetos clasificados como casos no presentaron índices elevados de uso de drogas. Se observó poca diferencia entre los sujetos de comparación psiquiátrica y los casos en lo referente a las conductas riesgosas o ilegales (índices elevados en uno de nueve indicadores).

Resultados financieros, académicos y sociales. También examinamos las asociaciones con los resultados financieros, académicos y sociales en la edad adulta (Tabla 4). Los casos de DMDD presentaron índices elevados en cinco de siete indicadores financieros/académicos en relación con los sujetos de comparación no clasificados como casos.

Los individuos con antecedentes de DMDD fueron más propensos a verse empobrecidos y a tener problemas para conservar un empleo y menos propensos a haber obtenido un certificado de estudios de educación media superior o de haber completado cualquier tipo de educación superior que los sujetos de comparación no clasificados como casos. Los casos de DMDD también fueron más propensos a verse empobrecidos y a experimentar menos logros académicos que los sujetos de comparación psiquiátrica. El funcionamiento social en la vida adulta se vio más deteriorado en los casos que en los sujetos de comparación no clasificados como casos (relaciones violentas,

TABLA 4. Asociaciones entre el Trastorno de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador (DMDD) en la Infancia y el Funcionamiento Financiero y Social en las Etapas Iniciales de la Vida Adulta^a

Característica	Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos		Sujetos de Comparación Psiquiátrica		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD		Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación no Clasificados como Casos			Sujetos Clasificados como Casos de DMDD y Sujetos de Comparación Psiquiátrica		
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC del 95%	p	Razón de Momios	IC del 95%	p
Funcionamiento financiero/académico												
Empobrecido	521	56.9	255	68.0	57	86.3	4.8	2.4 – 9.5	< 0.001	3.0	1.4 – 6.3	0.005
Sin certificado de estudios de educación media superior	226	18.5	127	22.9	30	40.9	3.0	1.3 – 6.9	0.008	2.3	1.0 – 5.5	0.05
Sin educación superior	482	42.4	278	62.4	64	82.3	6.3	2.5 – 16.2	< 0.001	2.8	1.1 – 7.5	0.04
Despedido de un trabajo	205	21.1	150	39.3	43	37.7	2.3	1.0 – 4.9	0.04	0.9	0.4 – 2.1	0.87
Abandono de múltiples trabajos	94	10.7	93	25.0	28	27.8	3.2	1.4 – 7.5	0.007	1.2	0.5 – 2.8	0.74
Incumplimiento de obligaciones financieras	78	10.3	66	22.7	11	8.5	0.8	0.4 – 1.8	0.62	0.3	0.1 – 0.8	0.009
Manejo financiero deficiente	77	7.7	53	17.0	13	10.2	1.4	0.6 – 3.0	0.46	0.56	0.2 – 1.3	0.18
Funcionamiento social												
Relaciones violentas	41	3.2	46	10.0	11	15.0	5.4	1.6 – 18.8	0.007	1.6	0.5 – 5.5	0.45
Mala relación con los padres	111	16.1	89	30.2	20	37.2	3.1	1.1 – 8.5	0.03	1.4	0.5 – 3.9	0.55
Carencia de un amigo íntimo/confidente	251	21.7	143	36.6	32	41.1	2.5	1.1 – 5.8	0.03	1.2	0.5 – 2.9	0.68
Problemas para entablar/conservar amistades	31	3.8	28	9.8	10	7.6	2.1	0.8 – 5.4	0.13	0.8	0.3 – 2.1	0.59

^a N = 1,273. Todos los valores N reportados son sin ponderar y todos los porcentajes son ponderados. Razones de momios significativas a p < 0.05.

malas relaciones con los padres y carencia de amigos íntimos), pero no frente a los sujetos de comparación psiquiátrica.

Comparaciones entre las escalas de resultados funcionales compendiadas. Los indicadores de los resultados en la edad adulta se sumaron dentro de cada ámbito funcional (salud, conductas riesgosas/ilegales, riqueza, funcionamiento financiero/académico y funcionamiento social) y las escalas resultantes se uniformaron (media = 0, DE = 1; *i.e.*, la media de 0 indica el promedio de los problemas de cada ámbito en la muestra total). La Figura 1 muestra los puntajes *z* correspondientes a cada uno de los cuatro ámbitos de resultados en todos los grupos. A través de todos los ámbitos, los puntajes positivos indican menos problemas y los negativos indican más problemas. Los casos de DMDD presentaron puntajes elevados a través de todos los ámbitos en relación con los sujetos de comparación no clasificados como casos y exhibieron un funcionamiento de la salud más deficiente que los otros individuos de comparación psiquiátrica. En todas las comparaciones, los casos de DMDD mostraron los puntajes normalizados más bajos, lo cual indica un funcionamiento más deficiente.

Un análisis de seguimiento que comparó los casos de DMDD con los sujetos de comparación psiquiátrica que habían satisfecho los criterios de más de un diagnóstico en la infancia (sujetos de comparación en materia de comorbilidades) no encontró diferencias significativas en ninguna escala funcional, aunque los casos de DMDD mostraron siempre los puntajes con las medias más bajas (*i.e.*, más problemas).

Discusión

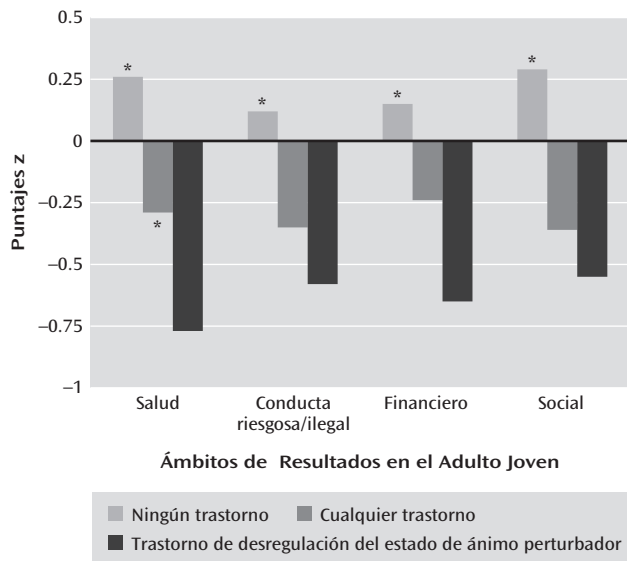
La irritabilidad es un síntoma o característica asociada de muchos trastornos psiquiátricos, pero es una peculiaridad fundamental del DMDD del DSM-5. En sí, el DMDD es un trastorno distinto en términos de sus altos índices de comorbilidad asociada (9). Nuestro estudio sugiere que este patrón de comorbilidad se extiende a la vida adulta, donde los sujetos clasificados como casos que mostraron índices de comorbilidad de cinco a siete veces más altos que los

índices observados en los sujetos de comparación no clasificados como casos y de evaluación psiquiátrica presentaron un riesgo más elevado de trastornos tanto de ansiedad como depresivos. El pronóstico malo para los individuos con DMDD también se extiende al funcionamiento de la salud, legal, financiero/académico y social. De hecho, el perfil compuesto de los casos de DMDD es de un deterioro generalizado del funcionamiento en la edad adulta.

Los niños con DMDD mostraron un deterioro más pronunciado en la edad adulta que los niños con otros trastornos psiquiátricos en varios ámbitos (depresión, ansiedad, comorbilidad psiquiátrica, pobreza y bajos logros académicos). Una posible explicación de este hallazgo estriba en que el grado de severidad de los síntomas psiquiátricos es superior en los niños con DMDD en relación con los niños con otros trastornos psiquiátricos frecuentes. También es posible que dicho incremento en el riesgo fuese atribuible a sus altos niveles de comorbilidad. Estas dos interpretaciones no son excluyentes. De hecho, en nuestra muestra fueron tan pocos los casos de DMDD sin un trastorno comórbido que no pudimos examinar si la severidad y la comorbilidad contribuyeron diferencialmente a los resultados en la vida adulta. Cuando comparamos los sujetos clasificados como casos con los sujetos de comparación psiquiátrica con múltiples trastornos en la infancia, los casos de DMDD mostraron puntajes más bajos en todos los ámbitos funcionales (*i.e.*, niveles más deficientes de funcionamiento), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Concluimos que el DMDD es un trastorno infantil severo y extremadamente comórbido que señala a los niños en riesgo de deterioro funcional a largo plazo.

El DMDD ha demostrado ser motivo de controversia. Las inquietudes incluyen el potencial de un incremento en el uso de medicamentos psicotrópicos en los niños, el etiquetar como patología la conducta de las rabietas “normales” y la carencia de cualquier base empírica (15-18). El presente análisis y la investigación previa (9) sugieren que las inquietudes relativas a la patologización de la conducta normal parecen ser exageradas: el DMDD es relativamente poco frecuente, casi siempre es comórbido y normalmente se asocia a un deterioro a largo plazo. Estos niños deben ser una prioridad clínica. El riesgo de incremento en el uso de medicamentos (o psicoterapia) depende de lo que los estudios clínicos sugieran en cuanto a la

Figura 1. Medias de los Valores en las Escalas Normalizadas de Resultados en la Edad Adulta por Estado de Diagnóstico en la Infancia^a



^a Los puntajes negativos indican más problemas que la media de la muestra total. Los asteriscos indican si el grupo de comparación fue estadísticamente diferente del grupo con trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador (DMDD – *Disruptive Mood Dysregulation Disorder*) ($p < 0.05$). Los niños con DMDD presentaron peores resultados de salud que los sujetos de comparación no clasificados como casos (cociente de medias = 2.8; IC del 95% = 1.8 - 2.1 $p < 0.001$) y los sujetos de comparación psiquiátrica (cociente de medias = 1.6; IC del 95% = 1.0 - 2.5, $p = 0.04$). Los casos de DMDD exhibieron niveles más elevados de todos los demás resultados frente a los sujetos de comparación no clasificados como casos (cociente de medias conducta riesgosa/ilegal = 2.0; IC del 95% 1.1 - 3.6, $p = 0.02$; cociente de medias funcionamiento financiero/académico = 2.3; IC del 95% = 1.6 - 3.3, $p < 0.001$; y cociente de medias funcionamiento social = 2.2; IC del 95% = 1.5 - 3.3, $p < 0.001$). En relación con los sujetos de comparación psiquiátrica, los casos de DMDD no presentaron resultados más adversos en la conducta riesgosa/ilegal (cociente de medias = 1.2; IC del 95% = 0.7 - 2.3, $p = 0.45$) ni en los indicadores financieros/académicos (cociente de medias = 1.2; IC del 95% = 0.8 - 1.8, $p = 0.34$), pero exhibieron resultados sociales marginalmente más precarios (cociente de medias = 1.5; IC del 95% = 1.0 - 2.3, $p = 0.06$).

estrategia terapéutica óptima y los resultados del tratamiento a largo plazo en estos niños. Finalmente, las inquietudes acerca de la carencia de una base empírica están siendo abordadas rápidamente con estudios epidemiológicos básicos disponibles antes de la publicación del DSM-5 y también con estudios exhaustivos previos de la desregulación severa del estado de ánimo y la irritabilidad crónica (2-4,9,19,20).

Un análisis crítico de este nuevo trastorno respaldado empíricamente indica que el DMDD es simplemente una nueva categoría para los niños con depresión y trastorno negativista desafiante comórbidos (9). El motivo por el cual el DMDD puede estudiarse en muestras existentes estriba en que los criterios pueden derivarse casi por completo de los criterios sintomáticos de aquellos dos trastornos (*i.e.*, estado afectivo irritable/irascible persistente enfatizado por accesos de cólera). Por lo tanto, ¿es necesario proponer una nueva categoría o basta con señalar que este grupo de comorbilidades constituye una entidad de interés? Esta distinción puede ser un tema taxonómico razonable, pero otro criterio de validez radica en la forma en que la entidad diagnóstica contribuye a establecer el pronóstico y la planeación del tratamiento. Nuestros hallazgos sugieren que este

trastorno identifica niños que en algunos casos pueden enfrentar un pronóstico más adverso que los niños con otros trastornos psiquiátricos frecuentes.

Es importante señalar varias potenciales limitaciones. El estudio Great Smoky Mountains no es representativo a nivel nacional; en comparación con la población de los EUA, el estudio representa en exceso a la población amerindia y representa insuficientemente a la población de raza negra. Los índices de pobreza en los niños que participaron en el Estudio Great Smoky Mountains son ligeramente más elevados que los que se observan en los EUA en cohortes de edad similar. A pesar de estas salvedades, los índices de prevalencia de trastornos frecuentes y los patrones de comorbilidad derivados de estos ensayos son similares a los de otros estudios demográficos epidemiológicos (21-23). A la fecha, no existe ningún estudio longitudinal de salud mental infantil nacionalmente representativo que haya utilizado entrevistas psiquiátricas de referencia. De este modo, los estudios epidemiológicos longitudinales geográficamente limitados como el presente han sido una fuente importante de información respecto a la etiología, la fenomenología y el curso evolutivo de la psicopatología infantil.

El estudio trató de minimizar los sesgos de recuerdo y olvido concentrando las entrevistas en los tres meses inmediatamente anteriores a la entrevista. Al mismo tiempo, los individuos pueden haber satisfecho los criterios de DMDD fuera de nuestra ventana de evaluación. En la medida en que los casos no fueron identificados, nuestros resultados subestiman el efecto a largo plazo del DMDD. Finalmente, los criterios de diagnóstico se aplicaron *post hoc* utilizando los síntomas del trastorno negativista desafiante y de los trastornos depresivos, puesto que el diagnóstico no había sido propuesto al momento de las entrevistas. Por tanto, no se recabó información adicional acerca de esta constelación de síntomas en particular fuera del ámbito del trastorno negativista desafiante y los trastornos depresivos (*v.gr.*, incapacidades y uso de servicios).

Conclusiones

El trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador es un trastorno nuevo en el DSM-5 y no hay duda de que la investigación sobre la irritabilidad se ha incrementado dramáticamente en el curso de la última década, pero los niños con esta constelación de síntomas siempre nos han acompañado (24). Caspi y colaboradores (5) describieron a los niños con altos niveles de rabietas como “avanzando en sentido contrario al mundo” y documentaron su movilidad social descendente y vidas sociales turbulentas. Nuestro análisis sugiere que este pronóstico sombrío incluye un incremento en los problemas de salud, aflicción emocional continua, presiones económicas y aislamiento social. En la mayoría de los niños, el desarrollo proporciona una serie constante de oportunidades de recuperación y rehabilitación (25), pero en el caso de los niños con DMDD, la acumulación de disfunciones precoces puede perpetuar un periodo vitalicio de oportunidades limitadas y bienestar comprometido. Por definición, los niños con estado de ánimo irritable persistente enfatizado por frecuentes accesos de cólera –independientemente de cómo se denomine a este conglomerado de síntomas–, deben representar una prioridad para el desarrollo de la atención clínica y el tratamiento.

Recibido el 14 de septiembre de 2013; revisiones recibidas el 25 de noviembre de 2013 y el 9 de enero de 2014; aceptado el 16 de enero de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13091213). Del Center for Developmental Epidemiology, Duke University Medical Center, Durham, N.C.; el Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham; y la University of North Carolina at Chapel Hill. Dirigir la correspondencia al Dr. Copeland (william.copeland@duke.edu).

La Dra. Shanahan ha recibido apoyo mediante subvenciones otorgadas por el NIMH (MH094605 y MH058144). El Dr. Angold ha recibido apoyo del NIMH y del National Institute on Drug Abuse. La Dra. Costello ha recibido financiamiento del NIH, así como apoyo para recopilación de datos y un salario de 1993 a la fecha. La investigación aquí presentada fue subvencionada por el NIMH (MH080230, MH63970, MH63671, MH48085, MH075766), el National Institute on Drug Abuse (DA/MH11301, DA011301, DA016977, DA011301), NARSAD (premio para investigadores jóvenes otorgado al Dr. Copeland) y la William T. Grant Foundation.

Los autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Referencias

- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS: Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:430-437
- Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, Egger HL, Angold A, Pine DS, Leibenluft E: Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60:991-997
- Stringaris A, Cohen P, Pine DS, Leibenluft E: Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1048-1054
- Leibenluft E, Cohen P, Gorrindo T, Brook JS, Pine DS: Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:456-466
- Caspi A, Elder G Jr, Bern D: Moving against the world: life-course patterns of explosive children. *Dev Psychol* 1987; 23:308-313
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A: Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:837-844
- Angold A, Prendergast M, Cox A, Harrington R, Simonoff E, Rutter M: The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *Psychol Med* 1995; 25:739-753
- Angold A, Costello EJ: The Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:39-48
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ, Egger H: Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170:173-179
- Egger HL, Erkanli A, Keeler G, Potts E, Walter BK, Angold A: Test-retest reliability of the Preschool Age Psychiatric Assessment (PAPA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:538-549
- Angold A, Erkanli A, Copeland W, Goodman R, Fisher PW, Costello EJ: Psychiatric diagnostic interviews for children and adolescents: a comparative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:506-517
- SAS Institute: SAS/STAT Software, version 9. Cary, NC, SAS Institute, 2004
- Angold A, Costello EJ: A test-retest reliability study of childreported psychiatric symptoms and diagnoses using the Child and Adolescent Psychiatric Assessment (CAPA-C). *Psychol Med* 1995; 25:755-762
- Dalaker J, Naifah M: Poverty in the United States: 1997. Washington, DC, US Department of Commerce, 1993, pp 60-201
- Parens E, Johnston J, Carlson GA: Pediatric mental health care dysfunction disorder? *N Engl J Med* 2010; 362:1853-1855
- Axelson D, Birmaher B, Findling R, Fristad M, Kowatch R, Youngstrom E, Arnold E, Goldstein B, Goldstein T, Chang K, Delbello M, Ryan N, Diler R: Concerns regarding the inclusion of temper dysregulation disorder with dysphoria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1257-1262
- Stringaris A: Irritability in children and adolescents: a challenge for DSM-5. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:61-66
- Taylor E: Child Psychology and Psychiatry, in Diagnostic Classification: Current Dilemmas and Possible Solutions. Oxford, UK, John Wiley & Sons, 2011, pp 223-228
- Stringaris A, Zavos H, Leibenluft E, Maughan B, Eley TC: Adolescent irritability: phenotypic associations and genetic links with depressed mood. *Am J Psychiatry* 2012; 169:47-54
- Leibenluft E: Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011; 168:129-142
- Jaffee SR, Harrington H, Cohen P, Moffitt TE: Cumulative prevalence of psychiatric disorder in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:406-407
- Bernstein DP, Cohen P, Velez CN, Schwab-Stone M, Siever LJ, Shinsato L: Prevalence and stability of the DSM-III-R personality disorders in a community-based survey of adolescents. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1237-1243
- Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, Rojas M, Brook J, Streuning EL: An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence I: age- and genderspecific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34:851-867
- Rutter M, Lebovici S, Eisenberg L, Sneznenskij AV, Sadoun R, Brooke E, Lin TY: A tri-axial classification of mental disorders in childhood: an international study. *J Child Psychol Psychiatry* 1969; 10:41-61
- Copeland W, Shanahan L, Miller S, Costello EJ, Angold A, Maughan B: Outcomes of early pubertal timing in young women: a prospective population-based study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1218-1225

Orientación Clínica: Resultados del Trastorno de Desregulación del Estado de Ánimo Perturbador en la Edad Adulta

Los niños con el nuevo diagnóstico de trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador del DSM-5 son más propensos a convertirse en jóvenes adultos con trastornos de ansiedad o depresivos, problemas generalizados de salud, conductas riesgosas o ilegales, problemas financieros o disfunción social. Copeland y colaboradores reportan que también experimentan resultados más adversos que los niños o adolescentes con otros trastornos psiquiátricos en términos de problemas de salud y diagnósticos psiquiátricos comórbidos en las etapas iniciales de la edad adulta. En su editorial de la versión de la revista en inglés (pág. 607), McGough diferencia el trastorno de desregulación del estado de ánimo perturbador del trastorno bipolar en la infancia con base en la irritabilidad no episódica en cuyos mecanismos cerebrales puede, en última instancia, encontrarse la clave para un tratamiento efectivo.

RIVOTRIL®

Clonazepam
Reg. Núm. 81988 SSA y 82115 SSA



EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD



1. NOMBRE COMERCIAL
Rivotril®

2. NOMBRE GENÉRICO
Clonazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN
Comprimidos

Cada comprimido contiene:
Clonazepam 0.5 mg y 2 mg
Excipiente cbp 1 comprimido

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Anticonvulsivante

Rivotril® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con y sin agorafobia.

Rivotril® está indicado como medicamento de primera línea en ausencias típicas (petit mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas (síndrome de caída).

Rivotril® está indicado como agente de segunda línea en espasmos infantiles (síndrome de West).

Rivotril® está indicado como medicamento de tercera línea en convulsiones tónico-clónicas (gran mal), convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias.

5. CONTRAINDICACIONES

Rivotril® no deberá utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula, o en aquellos con insuficiencia respiratoria o hepática grave.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Deberá tenerse mucho cuidado al utilizar Rivotril® en pacientes con ataxia espinal o cerebral, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (ej. cirrosis hepática).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril® con alcohol o/y depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del Rivotril® incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver interacciones medicamentosas y de otro género).

Antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas

Rivotril® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Para precauciones en relación al uso de Rivotril® en niños ver uso pediátrico

La dosis de Rivotril® deberá ajustarse cuidadosamente a los requerimientos individuales en pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilepticos) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como todos los fármacos de su tipo, Rivotril® puede modificar las reacciones del paciente (ej. habilidad para conducir, comportamiento en el tráfico) dependiendo de la dosis, administración y susceptibilidad individual.

Los fármacos anticonvulsivantes como Rivotril® no deberán ser suspendidos de manera abrupta en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del médico, deba reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, deberá hacerse de manera gradual.

Deberá mantenerse bajo estricta supervisión a los pacientes con una historia de depresión y/o intentos de suicidio.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria

En pacientes con porfiria el clonazepam debe emplearse con precaución, ya que puede tener un efecto porfirigénico.

Dependencia

El uso de las benzodiacepinas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es particularmente pronunciada en pacientes predispuestos con una historia de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse tras un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se suspende de manera abrupta. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden ir asociadas a la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Como el riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento -aún si es de corta duración- deberá terminarse reduciendo gradualmente la dosis diaria.

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria

Aún al tomarlo de acuerdo con las indicaciones, el clonazepam puede enlentecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

Deberá evitarse conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas totalmente o al menos durante los primeros días del tratamiento. La decisión a este respecto deberá tomarla el médico que atiende al paciente y deberá estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en la dosis involucrada.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

De los estudios pre-clínicos no puede excluirse que el clonazepam posea la posibilidad de producir malformaciones congénitas. A partir de evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar a partir de los reportes epidemiológicos publicados qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de la aparición de defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, ya sean genéticos o la misma condición de epilepsia, puedan ser más importantes que la terapia con fármacos en la generación de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, sólo se deberá administrar este fármaco a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el feto.

Durante el embarazo, sólo se podrá administrar Rivotril® si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas de Rivotril® en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonia, depresión respiratoria leve y mala alimentación en el neonato. Deberá tenerse en mente que tanto el embarazo por sí mismo como la suspensión abrupta del medicamento pueden provocar la exacerbación de la epilepsia.

A pesar de que se ha encontrado que el ingrediente activo de Rivotril® pasa a la leche materna únicamente en pequeñas cantidades, las madres bajo tratamiento con este fármaco no deberán amamantar a sus hijos. Si existe una indicación absoluta para Rivotril®, deberán dejar de amamantar.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastorno de pánico

La información de 3 estudios clínicos placebo-control incluyendo 477 pacientes en total con tratamiento activo se presenta en la siguiente tabla. Se incluyen los eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1 Eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Evento Adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a <2 mg/día (%) (n=129)	2 a <3 mg/día (%) (n=113)	>3 mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15.6	42.6	58.4	54.9
Dolor de cabeza	24.8	13.2	15.9	21.3
Infección en vías respiratorias altas	9.5	11.6	12.4	11.9
Fatiga	5.8	10.1	8.8	9.8
Influenza	7.1	4.7	7.1	9.4
Depresión	2.7	10.1	8.8	9.4
Vértigo	5.4	5.4	12.4	8.9
Irritabilidad	2.7	7.8	5.3	8.5
Insomnio	5.1	3.9	8.8	8.1
Ataxia	0.3	0.8	4.4	8.1
Pérdida de equilibrio	0.7	0.8	4.4	7.2
Náusea	5.8	10.1	9.7	6.8
Coordinación anormal	0.3	3.1	4.4	6.0
Sensación de mareo	1.0	1.6	6.2	4.7
Sinusitis	3.7	3.1	8.0	4.3
Falta de concentración	0.3	2.3	5.3	3.8

Desórdenes del sistema inmune: se han reportado reacciones alérgicas y algunos casos de anafilaxia con el empleo de benzodiacepinas.

Desórdenes endocrinos: se han reportado casos aislados de desarrollo reversible de las características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Desórdenes psiquiátricos: se ha observado incapacidad para concentrarse, inquietud, confusión y desorientación. Puede presentarse depresión en los pacientes tratados con Rivotril®, pero también podría estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

Desórdenes del Sistema Nervioso: somnolencia, reacción retardada, hipotonia muscular, vértigo, ataxia. Dichos efectos adversos pueden ser relativamente frecuentes y usualmente son pasajeros y generalmente desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o durante la reducción de la dosis. Éstos pueden prevenirse parcialmente al incrementar la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas pueden ocurrir desórdenes reversibles como disartria, menor coordinación de los movimientos y desórdenes en el andar (ataxia) y nistagmo.

Con dosis terapéuticas de benzodiacepinas puede presentarse amnesia anterógrada. El riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.

Con ciertas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Desórdenes oculares: pueden presentarse particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis mayores, desórdenes reversibles de la visión (diplopia).

Desórdenes cardíacos: se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

Desórdenes del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino: puede presentarse depresión respiratoria, particularmente en la administración intravenosa del clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como una regla, este efecto puede evitarse con el ajuste cuidadoso de la dosis a los requerimientos individuales.

En lactantes y niños pequeños, Rivotril® puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto debe prestarse atención particular para mantener la seguridad de las vías aéreas.

Desórdenes gastrointestinales: en casos raros se ha reportado náusea y síntomas epigástricos.

Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo: En casos raros puede presentarse urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida pasajera del cabello, cambios en la pigmentación.

Desórdenes musculoesqueléticos y en el tejido conectivo: debilidad muscular, mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

Desórdenes renales y urinarios: en casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

Desórdenes en el sistema reproductivo y mama: en casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: fatiga (cansancio, letargo), mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento. También se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (ver desórdenes psiquiátricos).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento: se ha reportado un mayor riesgo en caídas y fracturas en ancianos que utilizan benzodiazepinas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. Pero agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste durante la combinación del tratamiento.

El clonazepam per se no es inductor de las enzimas que participan en su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sertralina y fluoxetina no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede causar ocasionalmente petit mal status epilepticus. Pueden acentuarse los efectos de sedación, respiración y hemodinámicos cuando el Rivotril® es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso de alcohol en pacientes que se encuentran en tratamiento con Rivotril® (ver precauciones).

En terapias combinadas con medicamentos de acción central deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para obtener el efecto óptimo.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis por 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento arriba de la dosis estudiada de 300 mg/kg/día.

Los estudios de genotoxicidad donde se utilizó un sistema bacterial in vitro o activación metabólica mediada por el hospedero, no indicaron responsabilidad genotóxica por clonazepam.

Estudios para la determinación de fertilidad y funcionamiento reproductivo general en ratas, mostraron una reducción de la tasa de embarazos y detenerada sobrevivencia de crías a dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

No se observaron efectos adversos maternos o embrio-fetales en ratones ni en ratas después de la administración de clonazepam oral durante la organogénesis a dosis de 20 ó 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios de conejos en los que se emplearon dosis de clonazepam superiores a los 20 mg/kg/día se observó una incidencia baja – no relacionada con la dosis– y con un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternón fusionado y defectos de extremidades).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis estándar en epilepsia

La dosis de Rivotril® debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, tolerancia al medicamento y la edad del paciente. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración de las dosis bajas diaria a los adultos en el estado inicial del tratamiento.

Como regla general, Rivotril® se administra como una terapia de fármaco único, en dosis bajas, para casos nuevos y no resistentes a la terapia.

Una dosis oral única de Rivotril® comienza a tener efecto dentro de los primeros 30-60 minutos y se mantiene efectiva durante 6-8 horas en niños y 8-12 horas en adultos.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al principio de la terapia, es esencial comenzar el tratamiento con Rivotril® a dosis bajas y aumentar la dosis diaria progresivamente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

En lactantes y niños hasta los 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso), la dosis inicial es de 0.01-0.03 mg/kg diarios, administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis se deberá incrementar a no más de 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance ya sea una dosis diaria de mantenimiento de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal diario, hasta que las convulsiones estén controladas o que tras el aumento, se excluyan los efectos indeseados. La dosis diaria máxima para niños es de 0.2 mg/kg de peso corporal y no deberá excederse.

Basados en dosis establecidas para niños hasta de 10 años y para adultos, se puede hacer la siguiente recomendación para niños entre 10 y 16 años: La dosis inicial es de 1-1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual de mantenimiento (usualmente de 3-6 mg/día).

La **dosis inicial para adultos** no deberá exceder los 1.5 mg/día, dividida en 3 dosis. La dosis podrá incrementarse en 0.5 mg cada tres días hasta que se controlen adecuadamente las convulsiones o bien los efectos secundarios impidan otro aumento. La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 3-6 mg por día. La dosis terapéutica máxima para adultos es de 20 mg al día y no deberá excederse.

La dosis diaria deberá dividirse en 3 dosis iguales. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor deberá administrarse antes de retirarse a dormir. El nivel de dosis de mantenimiento se alcanza con mayor facilidad tras 1-3 semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la cantidad diaria puede administrarse como una dosis única en la noche.

Antes de agregar Rivotril® a un régimen anticonvulsivante preexistente, deberá tomarse en cuenta que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede resultar en un aumento de efectos adversos.

Tratamiento en trastorno del Pánico

Adultos: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es 0.25 mg, 2 veces al día (0.5 mg/día).

Después de 3 días puede incrementarse a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Deberá hacerse titulaciones subsiguientes a intervalos de 3 días hasta que se haya controlado el trastorno de pánico o hasta el límite por efectos adversos.

La dosis usual de mantenimiento es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez que se ha alcanzado la dosis estable, los pacientes deben iniciar con una dosis única al día, preferentemente a la hora de dormir.

Duración del tratamiento: el tratamiento de mantenimiento se recomienda por al menos 12-24 meses y en algunos casos de manera indefinida.

Después de un año de respuesta gradual debe intentarse la interrupción, con un seguimiento estrecho del paciente. Los pacientes reincidentes deberán comenzar nuevamente con la terapia.

El tratamiento deberá discontinuarse gradualmente, disminuyendo la dosis en 0.25 mg cada 3 días hasta que el fármaco se haya retirado por completo.

Instrucciones Especiales de Administración

Epilepsia y Desorden del Pánico

Rivotril® tabletas de 0.5 mg y 2 mg se pueden dividir en mitades iguales (o en cuartos, las de 2 mg) para facilitar la dosificación.

Ancianos: Se debe tomar particular cuidado durante el aumento de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal no han sido estudiadas, sin embargo basado en consideraciones farmacocinéticas no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática no han sido estudiadas. No se tiene información disponible sobre la influencia de la enfermedad hepática en la farmacocinética de clonazepam.

Epilepsia

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o varios agentes antiepilépticos, en cuyo caso deberá ajustarse la posología de cada fármaco para lograr el efecto óptimo.

Como con todos los agentes antiepilépticos, el tratamiento con Rivotril® no podrá detenerse abruptamente, pero deberá reducirse por etapas (ver Efectos Secundarios).

Trastorno de pánico

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico en niños no ha sido estudiado.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

Si estos fármacos se toman solos, ocasionalmente ocurre areflexia, apnea, coma, hipotensión y depresión respiratoria, pero son raramente serios. Si ocurre coma, usualmente ésta dura pocas horas pero el efecto puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los síntomas pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC.

La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lanexat®), un antagonista de las benzodiazepinas. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes que se les administró flumazenil (Lanexat®) requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. Flumazenil (Lanexat®) debe utilizarse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lanexat®).

ADVERTENCIA

El antagonista de benzodiazepinas Lanexat® (flumazenil) no está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en dichos pacientes puede provocar convulsiones.

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 100 comprimidos de 2 mg en envase de burbuja e instructivo.

Caja con 30 comprimidos de 0.5 mg en envase de burbuja e instructivo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.

Basilea, Suiza

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**
GENERA ANSIEDAD