



# 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 dosis<sup>1</sup>
- Una de las benzodiazepinas más seguras<sup>2</sup>
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia<sup>2,3</sup>
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente<sup>4</sup>



REFERENCIAS:  
1. Crevoisier C, 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



Patrones de Expresión Prenatal de Genes Asociados a Trastornos Neuropsiquiátricos  
Rebecca Birnbaum, M.D. *et al.* 6

Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad por Separación, Ansiedad Generalizada y Ansiedad Social en Jóvenes  
Justin Mohatt, M.D. *et al.* 15

Resultados de Salud en la Vida Adulta Vinculados con la Victimización por Hostigamiento en la Infancia: Evidencia de una Cohorte Longitudinal Británica de Nacimientos con un Seguimiento de Cinco Décadas  
Ryu Takizawa, M.D., Ph.D. *et al.* 23

Detección del Riesgo de Violencia en Veteranos de las Fuerzas Armadas: Validez Predictiva de una Herramienta Clínica Breve  
Eric B. Elbogen, Ph.D. *et al.* 30

Agosto 2014  
Volumen 2 • Número 10

Official Journal of the  
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

[ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)





**Lexotan®**  
bromazepam







Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es  
**EMOCIONANTE**

Con **Lexotan®** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación<sup>1</sup>

**CONTROL** de las alteraciones somáticas por ansiedad como:<sup>2,3</sup>

-  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](mailto: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-09141708-AA

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

*Director Médico - CAIYRAD*

*Representante Regional - AMESAD*

---

## Artículos

- 6 **Patrones de Expresión Prenatal de Genes Asociados a Trastornos Neuropsiquiátricos. *Prenatal Expression Patterns of Genes Associated With Neuropsychiatric Disorders.***  
Rebecca Birnbaum, Andrew E. Jaffe,  
Thomas M. Hyde, Joel E. Kleinman,  
Daniel R. Weinberger.
- 15 **Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad por Separación, Ansiedad Generalizada y Ansiedad Social en Jóvenes. *Treatment of Separation, Generalized, and Social Anxiety Disorders in Youths.***  
Justin Mohatt, Shannon M. Bennett,  
John T. Walkup.
- 23 **Resultados de Salud en la Vida Adulta Vinculados con la Victimización por Hostigamiento en la Infancia: Evidencia de una Cohorte Longitudinal Británica de Nacimientos con un Seguimiento de Cinco Décadas. *Adult Health Outcomes of Childhood Bullying Victimization: Evidence From a Five-Decade Longitudinal British Birth Cohort.***  
Ryu Takizawa, Barbara Maughan,  
Louise Arseneault.
- 30 **Detección del Riesgo de Violencia en Veteranos de las Fuerzas Armadas: Validez Predictiva de una Herramienta Clínica Breve. *Screening for Violence Risk in Military Veterans: Predictive Validity of a Brief Clinical Tool.***  
Eric B. Elbogen, Michelle Cueva, H. Ryan Wagner,  
Shoba Sreenivasan, Mira Brancu,  
Jean C. Beckham, Lynn Van Male.
-

# 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. Éstos 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 hipertrofia 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 limfotrofe en el SGT.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Vía de Administración:

### 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 benzodiazepínicos. 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, antidepressivos 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:  
F. 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

**E**l reporte de Birnbaum y cols. –observacional, descriptivo, analítico y transversal–, sobre genes que pueden identificarse desde el segundo trimestre del embarazo al estar sobreexpresados permitirían predecir la futura aparición de trastornos neuropsiquiátricos. El ensayo, llevado a cabo con microcortes de corteza frontal en restos de individuos de diferentes edades, hasta los 80 años, *postmórtem*, permitió identificar tres trastornos: autismo, discapacidad intelectual y trastornos sindrómicos del desarrollo neurológico. No hubo elementos suficientes para identificar otras patologías como lo que pudiera esperarse en el caso de la esquizofrenia.

Múltiples estudios de los miembros de la American Psychiatric Association enfocan sus objetivos en la búsqueda de mayores y más claros procesos etiológicos. En el área de tratamiento, el reporte de Mohatt y cols., apoyado con la presentación de un caso clínico, nos da la pauta de cómo utilizar o no la psicofarmacología en niños y adolescentes. A través de una revisión bibliográfica, muestra que la utilización de algunos medicamentos, aun algunos que no han sido aceptados por la FDA, pueden ayudar, de acuerdo a la evidencia científica, en trastornos como la ansiedad por separación generalizada y la social, especialmente cuando se combinan con psicoterapia cognitivo conductual.

Los estudios realizados sobre actividades en donde la violencia está presente de diversos modos son, cada vez más, motivo de evaluación. En la presente edición se presentan los resultados de dos de tales ensayos donde los temas son el *bullying* y la violencia en veteranos de guerra. En el primero, Takizawa y cols. presentan un análisis a partir de los datos obtenidos del Estudio Británico Nacional de Desarrollo Infantil que les permitió construir una cohorte retrospectiva de 50 años de personas nacidas durante una semana en el año de 1958. A través de regresiones logísticas ordinales y lineales con datos de 7,771 participantes que habían sido víctimas de hostigamiento a los 7 y 11 años se les evaluó posteriormente a los 23 y a los 50 años; se tomaron en cuenta criterios de valoración intermedios a los 45 años consistentes en depresión, tendencias suicidas, ansiedad y alcoholismo. El estudio determinó que sí existe una relación directamente proporcional entre el *bullying* u hostigamiento y una mayor incidencia de trastornos por ansiedad, ideas suicidas y pobres expectativas en el trabajo, en la calidad de vida y en las relaciones afectivas e interpersonales, en personas adultas después de la cuarta década de la vida.

El estudio de Elbogen y cols. también se relaciona con la violencia y se efectuó aplicando un cuestionario VIO-SCAN (escrutinio de violencia y evaluación de necesidades) a 1,090 soldados que habían estado en combate en Irak y Afganistán con el objetivo fundamental de evaluar el riesgo de acciones violentas en veteranos de las fuerzas armadas. VIO-SCAN toma en consideración cinco factores de predicción: condición económica, experiencias en relación al combate, uso de bebidas alcohólicas, antecedentes penales y sentimientos de estrés e ira postraumáticos. Las conclusiones del estudio son que, a pesar de no constituir una evaluación integral del desarrollo de los veteranos de guerra, la herramienta sí permitía identificar grupos y personas con mayor riesgo.

Deseamos que la presente selección de artículos contribuya a una mejor y más informada toma de decisiones que redunde en el bienestar de los pacientes.

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](http://www.psychiatry.org) • correo electrónico: [apa@psych.org](mailto:apa@psych.org)



## MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

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

## ASAMBLEA

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

## OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

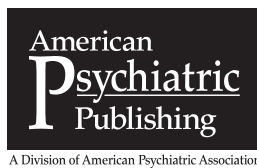
**Director General y Director Médico** Saul Levin, M.D., M.P.A.

## 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](http://ajp.psychiatryonline.org)

## Patrones de Expresión Prenatal de Genes Asociados a Trastornos Neuropsiquiátricos

Rebecca Birnbaum, M.D.

Andrew E. Jaffe, Ph.D.

Thomas M. Hyde, M.D., Ph.D.

Joel E. Kleinman, M.D., Ph.D.

Daniel R. Weinberger, M.D.

**Objetivo:** Los trastornos del desarrollo neurológico presumiblemente involucran eventos que ocurren durante el desarrollo cerebral. Los autores plantearon la hipótesis de que los trastornos neuropsiquiátricos considerados etiológicamente relacionados con el desarrollo están vinculados con genes de susceptibilidad cuya expresión es relativamente elevada durante la vida fetal (*i.e.*, se expresan diferencialmente).

**Método:** Los autores investigaron sistemáticamente la presencia de un enriquecimiento en la expresión prenatal de genes de susceptibilidad, en conjuntos de genes compuestos relacionados con seis trastornos neuropsiquiátricos en el transcriptoma "BrainCloud" basado en micromatrices de la corteza prefrontal dorsolateral.

**Resultados:** Utilizando un umbral de cambio fetal/posnatal log<sub>2</sub> veces de 0.5, se encontró que los genes relacionados con los trastornos síndromicos del desarrollo neurológico ( $N = 31$  genes,  $p = 3.37 \times 10^{-3}$ ), la discapacidad intelectual ( $N = 88$  genes,  $p = 5.53 \times 10^{-3}$ ) y el trastorno del espectro autista ( $N = 242$  genes,  $p = 3.45 \times 10^{-4}$ ) presentaban un enriquecimiento relativamente abundante de transcritos prenatales en comparación con el transcriptoma general. Los genes que se vincularon

con la esquizofrenia en estudios de asociación del genoma completo no mostraron un patrón de expresión preferentemente fetal ( $N = 106$  genes,  $p = 0.46$ ), ni tampoco lo hicieron los genes vinculados con la esquizofrenia por secuenciación del exoma ( $N = 212$  genes,  $p = 0.21$ ), pero ciertos genes específicos en el interior de regiones con variaciones en el número de copias asociados a la esquizofrenia mostraron un enriquecimiento relativamente abundante de transcritos prenatales, en tanto que los genes asociados a la esquizofrenia por medio de metanálisis exhibieron un enriquecimiento funcional en cuanto a algunos procesos del desarrollo neurológico. Por contraste, los genes relacionados con trastornos neurodegenerativos mostraron una subexpresión significativa durante la vida fetal ( $N = 46$  genes,  $p = 1.67 \times 10^{-3}$ ).

**Conclusiones:** Los autores encontraron evidencia de un relativo enriquecimiento prenatal de genes que presumiblemente inducen la susceptibilidad a trastornos síndromicos del desarrollo neurológico, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista. Estudios futuros de asociación a nivel del transcriptoma deberán evaluar otras regiones en adición a la corteza frontal dorsolateral, en otros puntos temporales e incorporar más análisis de secuenciación del ARN.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:758-767)

Los trastornos psiquiátricos de inicio en la edad adulta se consideran, cada vez más, como procesos que se originan en el desarrollo neurológico, al menos en parte. Por ejemplo, las hipótesis que vinculan el desarrollo neurológico con la esquizofrenia, introducidas y desarrolladas en los años ochenta, planteaban que en las etapas precoces de la vida ocurre una alteración patológica y que, tras un periodo de latencia, cuando el cerebro madura en las fases iniciales de la edad adulta, activa los sistemas neurales comprometidos y, en concurrencia con la complejidad ambiental, la alteración se vuelve clínicamente manifiesta, lo cual deriva en los síntomas que constituyen el síndrome de esquizofrenia de inicio en la edad adulta (1).

El modelo de esquizofrenia asociado al desarrollo neurológico ha cobrado considerable impulso y ha adquirido fundamentos probatorios desde que se propuso por primera vez. Diferentes versiones del modelo de desarrollo neurológico han sostenido que los distintos periodos temporales del desarrollo cerebral son especialmente críticos en la patogénesis: *v.gr.*, eventos prenatales o posnatales (2) o el refinamiento sináptico en la adolescencia (3). La evidencia epidemiológica de lesiones prenatales asociadas a un incremento en la frecuencia de la esquizofrenia incluye la exposición a deficiencias nutricionales (4) y las infecciones maternas (5). Las anomalías físicas menores en la región craneofacial y en las extremidades observadas en pacientes con esquizofrenia sugieren una alteración prenatal en el desarrollo del ectodermo (6). La evidencia de lesiones perinatales

incluye la asociación de complicaciones obstétricas con la esquizofrenia, las cuales derivan en un incremento hasta del doble en la frecuencia del trastorno, con una variación en la magnitud del efecto en función del tipo de complicación obstétrica (7,8) y de los genes asociados al riesgo de esquizofrenia que potencialmente interactúan con las complicaciones obstétricas (9,10). En los niños que subsecuentemente desarrollan esquizofrenia, las anomalías motoras (11), las anomalías sociales (12) y las deficiencias cognitivas (13,14) se encuentran presentes mucho antes del inicio de la sintomatología psicótica. En modelos con animales, las alteraciones prenatales y neonatales del desarrollo cortical derivan en el surgimiento de anomalías en diversas conductas cognitivas y relacionadas con la dopamina, así como anomalías farmacológicas glutamatérgicas-gabaérgicas que no se manifiestan sino hasta fases incipientes de la vida adulta (15-17). Al nivel celular, los procesos alterados de maduración posnatal que se sugiere desempeñan un papel en la patogénesis incluyen la maduración de las interneuronas GABAérgicas, la poda de sinapsis glutamatérgicas, la maduración de las proyecciones dopaminérgicas y la diferenciación y mielinización de los oligodendrocitos (18).

Sin embargo, a pesar de la creciente acumulación de evidencia circunstancial de una patogénesis relacionada con el desarrollo neurológico, aún no se ha podido encontrar una explicación celular o molecular definitiva de la neurobiología de un proceso patogénico precoz. Evidencia molecular emergente sugiere que el análisis



de los patrones de expresión temporal de los genes asociados a la esquizofrenia puede proporcionar información acerca de la relación de la patogénesis con el desarrollo neurológico; en varios genes vinculados con la esquizofrenia, los transcritos empalmados alternativamente que se expresan con relativa abundancia en el cerebro fetal en proceso de desarrollo pueden de hecho contribuir diferencialmente al mecanismo de riesgo que subyace a la asociación clínica (19). A la fecha se han demostrado transcritos empalmados alternativamente que se expresan prenatalmente y se asocian a variantes alélicas de riesgo de esquizofrenia en múltiples genes candidatos a inductores de esquizofrenia, entre ellos DISC1, neuregulina 1, neuregulina 3, GAD1, ZNF804A y KCNH2 (20-25). Asimismo, algunos grupos han reportado que los genes vinculados con la esquizofrenia por medio de secuenciación del exoma de variantes raras *de novo* son enriquecidos prenatalmente en abundancia de transcritos (26,27).

Más ampliamente, fuera del ámbito exclusivo de la esquizofrenia, otros trastornos psiquiátricos se han implicado con etiologías relacionadas con el desarrollo. Las complicaciones obstétricas pueden ser un antecedente, o factor de riesgo, de trastornos psiquiátricos distintos a la esquizofrenia (28). El trastorno del espectro autista (TEA) y la discapacidad intelectual ya son clasificados como trastornos del desarrollo neurológico en la literatura clínica y de investigación (29) y su inicio clínico en la lactancia o la primera infancia implica especialmente una anomalía precoz del desarrollo.

De modo que una hipótesis interesante sugiere que un trastorno neuropsiquiátrico cuya etiología se considera relacionada con el desarrollo se asocia a genes que se expresan preferentemente en el periodo fetal, es decir, a genes que son transcripcionalmente más activos o abundantes (*i.e.*, que son regulados diferencialmente) en el periodo prenatal en comparación con el periodo posnatal. Asimismo, los genes expresados preferentemente en el periodo fetal son propensos a verse enriquecidos en cuanto a las funciones que en estudios previos de expresión génica han sido vinculadas con el desarrollo cerebral en el feto: desarrollo y diferenciación neural, guía axonal, factores de transcripción y actividad de regulación génica (30,31). Esto implicaría que los factores relacionados con la regulación génica en el cerebro fetal en desarrollo son críticos para la asociación genética con un fenotipo asociado al desarrollo.

El presente estudio investigó de manera sistemática diversos genes de riesgo, en conjuntos de genes compuestos relacionados con un trastorno neuropsiquiátrico específico, a fin de determinar la presencia de transcritos que se expresan preferencialmente en el periodo fetal a nivel del transcriptoma de la corteza prefrontal dorsolateral. Aquí reportamos los patrones de expresión prenatal de genes de susceptibilidad vinculados con cuatro trastornos neuropsiquiátricos que se considera presentan componentes relacionados con el desarrollo en su patogénesis: trastornos síndromicos del desarrollo neurológico, trastorno del espectro autista (TEA), discapacidad intelectual y esquizofrenia, así como un grupo de trastornos que se considera no se originan primordialmente en el desarrollo: los trastornos neurodegenerativos. También incluimos genes relacionados con el trastorno afectivo bipolar en el presente análisis.

## Método

### Asignación de la Serie de Genes

Con base en una revisión bibliográfica, los genes de susceptibilidad se clasificaron en seis trastornos neuropsiquiátricos y, con base en evidencia genética discrepante, en 12 conjuntos de genes (ver el suplemento de datos que acompaña a la edición en Internet de este artículo donde se presenta la metodología para la asignación del conjunto de genes). Posteriormente, los conjuntos de genes se exploraron en la base de datos pública de la expresión génica de la corteza prefrontal humana a lo largo del ciclo vital, descrita en BrainCloud (32) (<http://braincloud.jhmi.edu/> y datos accesibles en la base de datos en NCBI GEO, clave GSE30272). Como describieron Colantuoni y

colaboradores (32), se extrajo ARN de 269 muestras de corteza prefrontal dorsolateral humana *post mortem* que abarcaban desde la vida fetal ( $N = 38$  muestras fetales) hasta los 80 años y se analizó en micromatrices bicolores especiales utilizando un ARN de referencia compuesto por una combinación de todas las muestras en cada matriz, reportándose hibridación en 30,176 sondas.

### Métodos Estadísticos

Se efectuó una regresión lineal con cada una de las 30,176 sondas, asignando a la expresión génica el carácter de variable dependiente continua, como una función de una variable binaria de la etapa "fetal", incluyendo variables indirectas como variables de ajuste a fin de dar cuenta de posibles efectos del lote y otras variaciones técnicas y biológicas indeseables.

Más formalmente, el modelo estadístico fue

$$y_{ij} = \alpha_i + \beta_j X_j^{fetal} + \sum \gamma SV + \epsilon_{ij}$$

en lo que se refiere a la sonda  $i \in [1, \dots, 30,176]$  y el sujeto  $j \in [1, \dots, 269]$ , con la variable indicador  $X_j^{fetal} \in \{0,1\}$  y la serie de variables indirectas  $SV(SV_1, \dots, SV_{30})$ . Dicho modelo de regresión generó un "efecto fetal" ( $\beta_j$ ), el cambio log2 veces de la abundancia de transcritos prenatales *versus* posnatales, con cada sonda en la micromatriz.

A continuación se evaluó cada conjunto de genes mediante una prueba de rangos con signo de Wilcoxon a fin de determinar si la distribución del efecto fetal del conjunto difería significativamente del transcriptoma completo de la corteza prefrontal dorsolateral, utilizando el procedimiento estadístico reducido de un efecto fetal por gen.

La significancia de los genes incluidos en cada serie de genes con al menos un transcrito expresado preferentemente durante el periodo fetal se evaluó mediante una prueba de proporción binomial, en comparación con las proporciones de fondo en el genoma, a niveles crecientes de severidad de los efectos fetales en la escala log2: 0.5, 1.0, y 1.5 (es decir, incrementos de 1.4 veces, dos veces y 2.8 veces en una escala no log2).

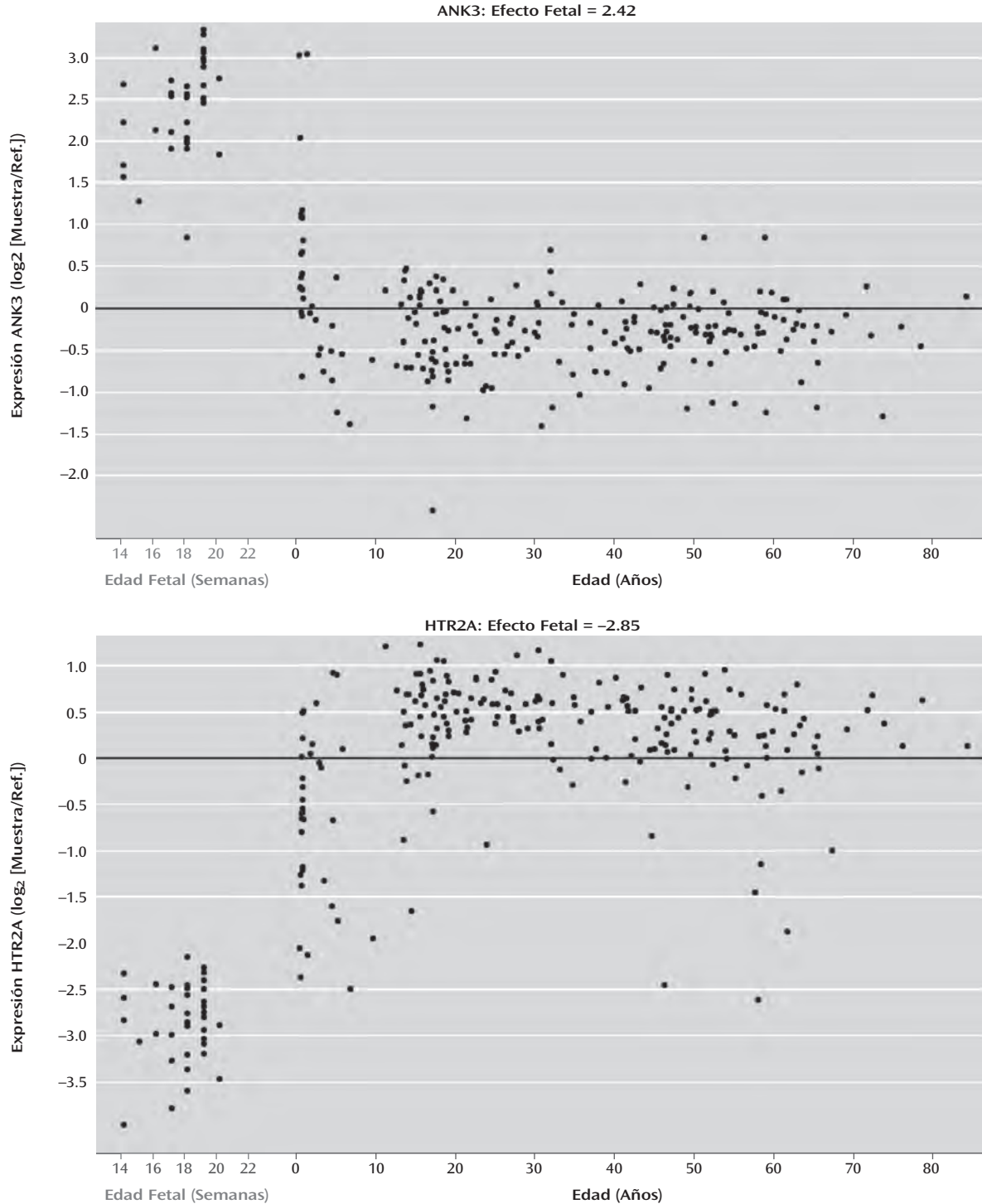
## Resultados

### Análisis del Efecto Fetal

Como ejemplo de la medida del "efecto fetal", la Figura 1 ilustra los patrones de expresión de dos genes en el desarrollo neurológico a lo largo de todo el ciclo vital, ANK3 y HTR2A. ANK3 se expresa preferentemente en el periodo fetal, en tanto que HTR2A se encuentra relativamente subexpresado fetalmente, con efectos fetales de 2.42 y -2.85, respectivamente. A través del transcriptoma, mediante el uso de 30,176 sondas que mapearon 17,677 genes, el 43% de los genes expresó un transcrito con un efecto fetal superior a cero ( $p < 0.05$ ). El 25% de los genes expresó un transcrito con un efecto fetal superior a 0.5 y el 12% de los genes expresó un transcrito con un efecto fetal superior a 1. Todas las sondas con un cambio fetal posnatal log2 veces superior a 0.5 mostraron un valor  $p$  inferior a 0.05 (excepto por dos sondas). Ver la Tabla S1 en el suplemento en Internet para las listas de cada gen en un conjunto de genes y su "efecto fetal"; es decir, el cambio en log2 veces o el coeficiente de regresión calculado.

Las pruebas de proporción binomial (Tabla 1) revelan una expresión preferentemente fetal y estadísticamente significativa en los siguientes grupos de genes relacionados con enfermedad: trastornos síndromicos del desarrollo neurológico ( $N = 31$  genes, 52% de genes con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 3.37 \times 10^{-3}$ ); discapacidad intelectual ( $N = 88$  genes, 40% de genes con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 5.53 \times 10^{-3}$ ) y TEA ( $N = 242$  genes, 36% de genes con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 3.45 \times 10^{-4}$ ). Por contraste, como se ilustra en los gráficos de densidad y las pruebas de Wilcoxon en la Figura 2, encontramos una *subexpresión* fetal estadísticamente significativa en los trastornos neurodegenerativos ( $N = 46$  genes, el valor  $p$  unilateral correspondiente a la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en dirección negativa fue de  $9.96 \times 10^{-4}$ ). La disociación entre la relativa sobreexpresión fetal en los genes relacionados con la discapacidad intelectual, los trastornos síndromicos del desarrollo neurológico y

FIGURA 1. Efecto Fetal en Cada Gen en lo Individual Calculado en Todos los Genes que Expresan un Transcrito en la Corteza Prefrontal Dorsolateral<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Se ilustran dos ejemplos. El efecto fetal es log2 veces el cambio posnatal frente al estado prenatal o el coeficiente de regresión.  $N = 269$  muestras de control (incluidas 38 muestras fetales). El eje de las  $x$  representa el curso del tiempo; la etapa fetal se expresa en semanas y la etapa posnatal en años. Gráficos obtenidos de la aplicación BrainCloud (<http://braincloud.jhmi.edu/>).

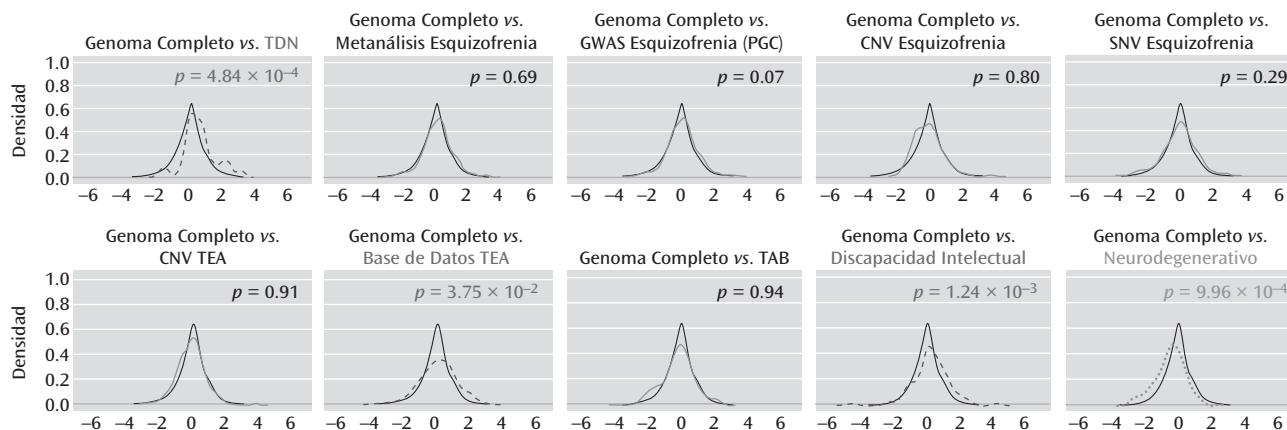
los TEA y la relativa subexpresión fetal de los genes vinculados con trastornos neurodegenerativos en las etapas tardías de la vida proporcionan un respaldo conceptual a la presente estrategia.

Los genes vinculados con la esquizofrenia por medio de metanálisis no mostraron diferencias significativas frente al genoma en términos de expresión fetal global relativa ( $N = 36$  genes, 22% de los genes

TABLA 1. Efecto Fetal por Conjunto de Genes y Prueba Binomial<sup>a</sup>

Conjunto de Genes	N de Genes	N de Genes Mapeados con una Sonda	% de Genes en el Conjunto de Genes con Efecto Fetal > 0	<i>p</i>	% de Genes en el Conjunto de Genes con Efecto Fetal > 0.5	<i>p</i> (Bilateral)	% de Genes en el Conjunto de Genes con Efecto Fetal > 1	<i>p</i>	% de Genes en el Conjunto de Genes con Efecto Fetal > 1.5	<i>p</i>
Genoma Completo		17,678	43		25		12		5	
Trastornos del desarrollo neurológico	33	31	65	1.13E-02	52	3.37E-03	23	1.50E-01	16	9.64E-02
Esquizofrenia (SRF) Metanálisis	40	36	42	8.95E-01	22	6.57E-01	8	4.57E-01	3	3.87E-01
Esquizofrenia (PGC) GWAS	132	106	50	1.13E-01	29	4.58E-01	15	3.21E-01	6	8.02E-01
Esquizofrenia CNV	154	113	41	6.58E-01	26	9.29E-01	11	6.94E-01	4	7.09E-01
Esquizofrenia SNV/INDEL	240	212	48	1.54E-01	29	2.06E-01	15	1.75E-01	6	7.47E-01
CNV TEA	216	176	41	5.57E-01	23	5.60E-01	9	2.30E-01	3	2.11E-01
Base de datos TEA	262	242	49	4.58E-02	36	3.45E-04	19	4.06E-03	11	2.98E-03
Trastorno bipolar GWAS	146	123	38	3.00E-01	24	8.15E-01	11	8.95E-01	6	7.95E-01
Discapacidad intelectual	94	88	56	1.46E-02	40	5.53E-03	22	2.50E-02	13	3.70E-02
<b>Trastornos neurodegenerativos</b>	<b>59</b>	<b>46</b>	<b>28</b>	<b>2.90E-02</b>	<b>11</b>	<b>1.67E-03</b>	<b>4</b>	<b>1.37E-02</b>	<b>0</b>	
Superposición entre todas las categorías		62	45	7.03E-01	31	3.61E-01	16	3.50E-01	11	1.26E-01
Esquizofrenia/TEA Superposición CNV		73	45	6.74E-01	26	8.87E-01	8	2.71E-01	4	6.55E-01

<sup>a</sup> Porcentaje de genes dentro de cada conjunto de genes que se expresan preferentemente en el periodo fetal por grado creciente de severidad del efecto fetal: 0.5, 1.0 y 1.5. Se presentan los valores *p* bilaterales correspondientes a las pruebas de proporción binomial. El sombreado indica una elevación significativa en comparación con el genoma y las negritas indican un decremento significativo en comparación con el genoma. TEA = Trastorno del Espectro Autista; CNV (*Copy Number Variant*) = Variación en el Número de Copias; SNV (*Single Nucleotide Variant*) = Variación de un Solo Nucleótido; INDEL (*Short Insertion/Deletion*) = Inserción/Delección Corta; GWAS (*Genome-Wide Association Study*) = Estudio de Asociación del Genoma Completo; SRF (*Schizophrenia Research Forum*) = Foro de Investigación de la Esquizofrenia; PGC (*Psychiatric Genomics Consortium*) = Consorcio de Genómica Psiquiátrica.

FIGURA 2. Gráfico de Densidad del Efecto Fetal por Conjunto de Genes y Prueba de Rangos con Signo de Wilcoxon<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Los números representan la densidad del efecto fetal en cada conjunto de genes en comparación con el efecto fetal en el genoma completo. El eje de las *x* corresponde al efecto fetal o coeficiente de regresión (prenatal en comparación con posnatal) y el eje de las *y* corresponde a la densidad. La línea negra indica el genoma y cada línea de color indica la serie de genes. La línea - - - - indica un incremento significativo, la línea ..... indica un decremento significativo y la línea gris (por defecto) indica que no existe ninguna diferencia significativa del efecto fetal en el conjunto de genes en comparación con el transcriptoma. Se muestran los valores *p* unilaterales correspondientes a la prueba de rangos con signo de Wilcoxon de cada conjunto de genes, elevación en la dirección positiva en el lado superior derecho y decremento en la dirección negativa en el lado superior izquierdo. TDN = Trastornos del Desarrollo Neurológico.

con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 0.66$ ) ni tampoco lo hicieron los genes de una serie de reportes de estudios de asociación del genoma completo (GWAS – *Genome-Wide Association Study*) consignados por Ripke y colaboradores en 2011 (33) y 2013 (34) ( $N = 106$  genes, 29% de los genes con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 0.46$ ). Los genes vinculados con la esquizofrenia por medio del análisis de las variaciones en el número de copias (CNV – *Copy Number*

*Variant*) tampoco mostraron diferencias significativas en comparación con el genoma en la expresión fetal relativa ( $N = 113$  genes, el valor *p* unilateral correspondiente a la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en la dirección positiva fue de 0.80) ni tampoco lo hicieron los genes vinculados con la esquizofrenia por medio de la secuenciación del exoma y variantes raras de un solo nucleótido *de novo* o inserciones/delecciones cortas ( $N = 212$  genes, el valor *p*



unilateral de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en la dirección positiva fue de 0.29).

Los genes ubicados en el interior de locus vinculados con TEA por medio del análisis de CNV no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa, ni elevación ni decremento en la expresión fetal relativa, en comparación con el genoma ( $N = 176$  genes, el valor  $p$  unilateral de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en la dirección positiva fue de 0.91, en tanto que en la dirección negativa fue de 0.09). El conjunto de genes asociado al trastorno bipolar por medio de GWAS tampoco fue significativamente diferente al genoma en cuanto a abundancia de expresión prenatal ( $N = 123$  genes, 24% con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 0.82$ ). Además, el conjunto de genes con traslape en las categorías de diagnóstico (la lista aparece en la Tabla S2 en el suplemento de datos en Internet) no mostró diferencias significativas frente al genoma en términos de abundancia de expresión prenatal ( $N = 62$  genes, 31% con un efecto fetal superior a 0.5,  $p = 0.36$ ).

#### **Análisis Funcional de Genes Enriquecidos Prenatalmente**

El análisis del enriquecimiento del conjunto de genes se llevó a cabo en el subconjunto de genes enriquecidos prenatalmente de cada conjunto de genes (definidos como genes con un efecto fetal superior a 0.5), en comparación con el universo de fondo de todos los genes expresados en el cerebro (ver Tabla S3 en el suplemento de datos en Internet para una lista de términos significativos de ontología genética [GO – *Gene Ontology*]). Los conjuntos de genes que mostraron patrones de expresión preferencialmente fetales mostraron un enriquecimiento en lo que toca a múltiples funciones pertinentes al desarrollo celular y neurológico precoz. Por ejemplo, los genes relacionados con trastornos síndromicos del desarrollo neurológico se encontraban enriquecidos ampliamente para la “generación de neuronas” (GO:0048699) y para el “desarrollo de sistemas” (GO:0048731), en tanto que los genes vinculados con discapacidad intelectual se encontraban enriquecidos para el “desarrollo del sistema nervioso central” (GO:0007417) y “organización de la proyección celular” (GO:0030030).

Los genes de la base de datos de TEA mostraron el enriquecimiento más significativo de todos los conjuntos de genes correspondientes a múltiples procesos del desarrollo neurológico, entre ellos la “neurogénesis” (GO:0022008), la “axogénesis” (GO:0007409) y el “desarrollo neuronal” (GO:0048666). El grupo de genes asociados a la esquizofrenia por medio de metanálisis se encontraba enriquecido en lo que atañe a múltiples procesos del desarrollo, entre ellos el “desarrollo del sistema nervioso” (GO:0007399) y “diferenciación neuronal” (GO:0048468), entre otros.

La investigación funcional ulterior de los genes enriquecidos prenatalmente consistió en un análisis de coexpresión, el cual determinó cuáles genes se coexpresan durante el segundo trimestre con un gen asociado a una enfermedad y enriquecido prenatalmente. Como se reporta en la Tabla S4 en el suplemento de datos en Internet, si bien algunos genes revelaron patrones de expresión aislados, otros parecieron coexpresarse con numerosos genes en el segundo trimestre, lo cual indica una potencial concordancia o coregulación funcional.

Para determinar potenciales interacciones entre los genes enriquecidos prenatalmente, la Figura S1 en el suplemento de información en Internet ilustra las redes con los puntajes más altos en el análisis mediante el programa informático “*Ingenuity Pathway Analysis*” de los genes enriquecidos prenatalmente en el conjunto de genes de la base de datos de TEA y de los genes enriquecidos prenatalmente en los conjuntos de datos combinados de esquizofrenia (asociación por medio de GWAS, CNV y variaciones de un solo nucleótido) acompañadas por una selección de las anotaciones funcionales de ciertos genes en lo individual. Las redes mostraron algunas interacciones potenciales dignas de mención y candidatas, por ejemplo, el complejo Proteasoma 26s en el TEA y el complejo NF- $\kappa$ B en la esquizofrenia.

#### **Análisis Secundario de Regiones con CNV**

Efectuamos un análisis secundario *post hoc* en genes vinculados con esquizofrenia y TEA ubicados en regiones con CNV, bajo la presunción de que estas amplias regiones involucran una multiplicidad de genes, algunos de los cuales pueden mostrar un patrón de expresión preferentemente fetal y, por lo tanto, ser patogénicamente más importantes (Tablas 2, 3, 4 y ver Tabla S5 en el suplemento en Internet). Dentro de los locus afectados por CNV vinculadas con esquizofrenia y TEA, ciertos genes de hecho se expresaron preferentemente en el periodo fetal, y uno o dos genes en cada locus exhibieron un efecto fetal comparativamente superior.

En el locus 1q21.1, PRKAB2 (efecto fetal = 1.39) y BCL9 (efecto fetal = 2.02), fueron los más abundantes en el periodo prenatal en comparación con su abundancia en transcritos posnatales. La delección de un solo gen en 2p16.3, NRXN1, también común a la esquizofrenia y el autismo, demostró un efecto fetal de 1.31. En el locus 15q13.3, CHRNA7 mostró un efecto fetal superior al de otros genes (0.83), seguido por MTMR15 (efecto fetal = 0.50). En la región 16p11.2, PAGR1/C16orf53 (efecto fetal = 1.29) y PPP4C (efecto fetal = 1.29) fueron los de mayor abundancia relativa en el periodo fetal. Finalmente, en la región 22q11.21, CDC45L (efecto fetal = 3.89) y HIC2 (efecto fetal = 2.32) fueron los más destacados en abundancia fetal relativa, acompañados por ZNF74 (efecto fetal = 1.70). Ver la Tabla S5 en el suplemento de datos en Internet para una lista de los genes dentro de cada locus con CNV asociadas a esquizofrenia y TEA, respectivamente, a fin de permitir la comparación de genes con un locus CNV dado relacionado con la enfermedad.

#### **Análisis Secundario de Genes de la Base de Datos de TEA**

En vista de que los genes de la base de datos SFARI ASD presentaban discrepancias en materia de evidencia genética, biología funcional ( $N = 29$  genes), asociación genética ( $N = 110$  genes) y variantes raras aisladas ( $N = 103$  genes), llevamos a cabo un análisis secundario a fin de determinar si un subgrupo impulsaba el efecto fetal. De hecho, en tanto que los dos primeros grupos no mostraron diferencias significativas frente al genoma en el efecto fetal, el conjunto de genes con variantes raras aisladas mostró diferencias significativamente superiores en comparación con el genoma completo ( $N = 103$  genes, el valor  $p$  unilateral de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en la dirección positiva fue de  $4.75 \times 10^{-7}$ ) y un 15% de los genes presentó un efecto fetal superior a 1.5 ( $p = 0.007$ ).

Puesto que la mayoría de nuestros genes candidatos eran variantes de secuencia con base en estudios de asociación clínica, examinamos una serie adicional de genes vinculados con TEA del estudio de Voineagu y colaboradores (35), quienes identificaron genes expresados diferencialmente entre sujetos de casos y controles de autismo en el adulto y también identificaron redes de coexpresión génica ponderada vinculada con TEA. Encontramos que el módulo M12, del cual se reportó se encontraba subexpresado en muestras de autismo y cuyo gen característico (*eigengene*) se correlacionaba con el estado de enfermedad, mostró índices de subexpresión sumamente significativos en muestras fetales en comparación con la expresión fetal del genoma completo ( $N = 273$  genes,  $p = 1.59 \times 10^{-34}$ ). Es importante observar que únicamente 18 de los genes en el módulo M12 reportado se superponen en nuestra lista combinada de 418 genes candidatos a un papel en el desarrollo del TEA y queda por determinarse la candidatura a etiología del TEA entre los genes restantes en el módulo M12.

#### **Análisis Secundario de Genes Vinculados con la Esquizofrenia por Medio de Secuenciación del Exoma de Variantes Raras de un Solo Nucleótido**

En razón de la posibilidad de que hubiese hallazgos discrepantes entre reportes previamente publicados de enriquecimiento prenatal de

**TABLA 2. Genes en el Interior de Regiones con Variaciones en el Número de Copias (CNV) Asociadas a Esquizofrenia y Trastorno del Espectro Autista (TEA)<sup>a</sup>**

Locus con CNV Vinculados con TEA y Esquizofrenia				
Locus	Tipo de CNV	Gen	Efecto Fetal	p
1q21.1	Dup/Del	NBPF13P	n/d	
		<b>PRKAB2</b>	1.39	8.97E-57
		FM05		
		CHD1L	n/d	
		<b>BCL9</b>	2.02	2.50E-63
		ACP6	n/d	
		GJA5	0.25	2.82E-03
		GJA8	-0.49	1.40E-09
		GPR89B	n/d	
		GPR89C	n/d	
		PDZK1P1	n/d	
		NBPF8	n/d	
		NBPF24	n/d	
		NBPF11	n/d	
		NBPF10	n/d	
		2p16.3	Dup/Del	<b>NRXN1</b>
15q13.3	Del/Dup	CHRFAM7A	-1.54	5.29E-32
		ARHGAP11B	n/d	
		MTMR15	0.50	1.10E-12
		MTMR10	n/d	
		TRPM1	n/d	
		MIR211	n/d	
		KLF13	-0.53	2.04E-09
		OTUD7A	-0.96	6.01E-21
		<b>CHRNA7</b>	0.83	4.76E-08
16p11.2	Del/Dup	SPN	0.15	7.88E-04
		QPRT	-0.86	3.41E-22
		C16orf54	-0.01	9.09E-01
		ZG16	n/d	
		KIF22	0.22	4.67E-04
		MAZ	-0.06	7.63E-02
		PRRT2	-0.57	3.02E-13
		<b>PAGR1 (C16orf53)</b>	1.29	1.49E-51
		MVP	-1.16	3.84E-28
		CDIPT	-0.59	9.04E-32
		SEZ6L2	-1.44	1.83E-42
		<b>ASPHD1</b>	0.74	1.69E-15
		KCTD13	0.16	1.68E-02
		TMEM219	-0.95	1.04E-47
		<b>TAOK2</b>	0.50	7.67E-07
		HIRIP3	0.16	2.33E-02
		INO80E	-0.03	4.98E-01
		DOC2A	-0.64	3.67E-30
		C16orf92	n/d	
		<b>FAM57B</b>	-0.64	3.67E-30
ALDOA	0.32	1.08E-06		
<b>PPP4C</b>	1.29	1.69E-49		
TBX6	-0.78	1.59E-18		
YPEL3	-0.95	1.35E-39		
GDPD3	0.24	2.03E-05		
MAPK3	-1.22	2.91E-55		
CORO1A	-0.97	5.34E-40		

continúa

**TABLA 2. Genes en el Interior de Regiones con Variaciones en el Número de Copias (CNV) Asociadas a Esquizofrenia y Trastorno del Espectro Autista (TEA)<sup>a</sup> (continuación)**

Locus con CNV Vinculados con TEA y Esquizofrenia						
Locus	Tipo de CNV	Gen	Efecto Fetal	p		
22q11.21	Del/Dup	DGCR6	-0.73	2.53E-31		
		PRODH	-1.01	6.36E-17		
		<b>DGCR5</b>	0.65	4.41E-13		
		DGCR9	-0.60	3.13E-10		
		<b>DGCR10</b>	0.56	3.37E-05		
		DGCR2	-0.73	2.09E-28		
		DGCR11	0.00	9.72E-01		
		DGCR14	0.45	1.60E-07		
		TSSK2	-0.55	9.14E-08		
		GSC2	n/d			
		<b>SLC25A1</b>	0.48	2.19E-15		
		<b>CLTCL1</b>	0.48	2.19E-15		
		HIRA	0.58	9.08E-24		
		MRPL40	-0.50	1.74E-13		
		C22orf39	n/d			
		UFD1L	0.25	5.60E-07		
		<b>CDC45L</b>	3.89	1.59E-68		
				CLDN5	n/d	
				SEPT5		
				GP1BB	n/d	
				TBX1	-0.70	6.57E-25
				GNB1L	-0.25	1.14E-04
				C22orf29	0.07	1.70E-01
				TXNRD2	-0.84	9.34E-41
				COMT	-0.28	2.66E-07
				<b>ARVCF</b>	0.57	4.53E-21
				C22orf25	-1.47	8.40E-63
				MIR185	n/d	
				<b>DGCR8</b>	0.82	1.92E-09
				MIR3618	n/d	
				MIR1306	n/d	
		TRMT2A	-0.40	1.14E-08		
		RANBP1	0.40	4.51E-16		
		ZDHH8	-0.16	4.09E-04		
		RTN4R	-0.81	5.47E-18		
		MIR1286	n/d			
		DGCR6L	-0.74	4.76E-32		
		TMEM191B	n/d			
		RIMBP3	n/d			
		<b>ZNF74</b>	1.57	2.05E-62		
		SCARF2	-0.17	2.92E-03		
		KLHL22	0.38	5.11E-16		
		MED15	-0.49	1.36E-21		
		<b>PI4KA</b>	0.50	2.81E-08		
		<b>SERPIND1</b>	0.74	2.23E-09		
		SNAP29	-0.69	6.90E-19		
		CRKL	0.05	3.49E-01		
		AIFM3	n/d			
		<b>LZTR1</b>	0.56	1.98E-22		
		THAP7	-0.13	7.74E-04		
		P2RX6	0.16	2.00E-03		
		SLC7A4	-0.83	1.97E-26		
		<b>HIC2</b>	2.32	1.97E-26		

<sup>a</sup> Los genes con un efecto fetal superior a 0.5 aparecen en negritas y los genes con un efecto fetal superior a 1 aparecen sombreados; los genes sin sondas en la micromatriz están indicados como n/d. CNV (Copy Number Variant) = Variación en el Número de Copias.

**TABLA 3.** Otros Locus con CNV Vinculados con la Esquizofrenia<sup>a</sup>

Locus	Tipo de CNV	Genes	Efecto Fetal	p
1q21.1	Del	HFE2	0.09	4.82E-01
		<b>TXNIP</b>	0.86	2.33E-09
		POLR3GL	0.05	2.97E-01
		ANKRD34A	-0.98	5.24E-33
		<b>LIX1L</b>	1.38	6.15E-59
		<b>RBM8A</b>	0.90	2.48E-37
		GNRHR2	-0.49	3.85E-07
		PEX11B	-0.70	1.44E-36
		ITGA10	n/d	
		ANKRD35	-0.61	2.04E-14
		PIAS3	0.07	1.46E-01
		NUDT17	-0.30	3.23E-08
		POLR3C	0.19	6.81E-05
		RNF115	0.08	2.06E-01
		CD160	-0.49	1.18E-15
		PDZK1	0.23	3.52E-02
GPR89A	n/d			

<sup>a</sup> Los genes con un efecto fetal superior a 0.5 aparecen en negritas y los genes con un efecto fetal superior a 1 aparecen sombreados; los genes sin sondas en la micromatriz están indicados como n/d. CNV (*Copy Number Variant*) = Variación en el Número de Copias.

transcritos de genes vinculados con la esquizofrenia por medio de la secuenciación del exoma y el presente análisis, analizamos más ampliamente el subconjunto de genes reportado recientemente por Gulsuner y colaboradores (27). En tanto que Gulsuner y cols. reportan que los genes asociados a la esquizofrenia por medio de la secuenciación del exoma de variantes raras se expresan durante el periodo fetal, en dicho reporte no se describió una expresión prenatal relativa y diferencialmente incrementada, lo cual constituye el ámbito de la presente investigación. Por lo tanto, utilizamos los datos públicamente disponibles de la secuenciación de ARN de BrainSpan (36) a fin de evaluar la expresión de 52 de los genes reportados por Gulsuner y cols. en muestras fetales (N = 17) y posnatales (N = 18) de la corteza prefrontal dorsolateral y encontramos que sólo 21 de los 52 genes exhibieron una media más elevada de lecturas de expresión fetal por kilobase de transcritos por millón (RPKM – *Reads Per Kilobase of Transcript Per Million*); es decir, el 40% se expresó preferencialmente en el periodo fetal, lo cual corrobora los datos de nuestra micromatriz en cuanto a la ausencia de un patrón de expresión fetal preferencial en este subconjunto de genes.

**Discusión**

En el presente análisis, calculamos un efecto fetal para cada gen expresado en el transcriptoma de la corteza frontal dorsolateral mediante la comparación de la expresión génica en el segundo trimestre del desarrollo fetal con la expresión posnatal y, posteriormente, mediante la comparación de los conjuntos de genes asociados a la enfermedad con el genoma en toda su extensión. La pregunta principal que planteamos fue si los genes presuntamente vinculados con trastornos conductuales del desarrollo neurológico mostrarían un efecto fetal relativamente positivo, *i.e.*, expresión preferente fetal en comparación con la expresión posnatal.

Nuestro hallazgo de un enriquecimiento prenatal de la expresión de genes asociados a trastornos síndromicos del desarrollo neurológico y a la discapacidad intelectual puede interpretarse como un control positivo. Es probable que los trastornos síndromicos del desarrollo neurológico y la discapacidad intelectual tengan una causalidad patogénica fetal; los trastornos síndromicos del desarrollo neurológico

**TABLA 4.** Otros Locus con CNV Asociados al Trastorno del Espectro Autista<sup>a</sup>

Locus	Tipo de CNV	Gen	Efecto Fetal	p		
3p14.1	Del	SUCLG2	-0.60	1.49E-16		
		FAM19A1	n/d			
		FAM19A4	n/d			
		C3orf64				
		MIR3136	n/d			
		TMF1	0.24	1.03E-01		
		<b>UBA3</b>	1.38	2.01E-56		
		ARL6IP5	-1.02	4.03E-40		
		LMOD3	-0.35	6.50E-03		
		<b>FRMD4B</b>	1.78	1.97E-34		
		MITF	0.17	3.79E-02		
		7q11.23	Dup	FZD9	-0.41	3.34E-05
				BAZ1B	0.15	9.52E-03
				BCL7B	0.21	1.84E-03
				TBL2	0.17	9.66E-03
				MLXIPL	n/d	
<b>VPS37D</b>	0.81			8.78E-26		
DNAJC30	0.20			5.41E-04		
WBSCR22	-0.37			2.77E-14		
STX1A	-1.52			5.20E-49		
MIR4284	n/d					
ABHD11	0.04			6.41E-01		
CLDN3	-0.27			3.53E-06		
CLDN4	0.02			8.86E-01		
WBSCR27	-0.29			2.74E-02		
WBSCR28	0.19			1.21E-02		
ELN	-0.03			7.20E-01		
LIMK1	-0.50	2.58E-10				
MIR590	n/d					
LAT2	-1.22	5.75E-15				
<b>RFC2</b>	0.83	3.10E-39				
CLIP2	0.18	7.63E-03				
<b>GTF2IRD1</b>	1.68	1.64E-68				
GTF2I	n/d					
7q31.1	Del/Dup	DOCK4	0.12	1.67E-01		
8p23.3	Dup	DLGAP2	-2.22	1.96E-66		
9p24.3	Del/Dup	FOXD4	n/d			
		<b>CBWD1</b>	0.52	2.04E-13		
		C9orf66	-0.38	2.01E-07		
		DOCK8	-1.52	4.19E-18		
10q11.23-21.1	Dup	PRKG1	n/d			
		MIR605	n/d			
		CSTF2T	0.39	1.29E-06		
		DKK1	0.01	9.12E-01		
		MBL2	0.23	2.37E-02		
12q24.31	Dup	TMEM120B	n/d			
		RHOF	-1.58	1.67E-63		
		<b>SETD1B</b>	1.30	6.47E-58		
		HPD	-0.12	9.20E-02		
		PSMD9	0.18	1.09E-02		
		WDR66	-0.58	5.32E-10		

<sup>a</sup> Los genes con un efecto fetal superior a 0.5 aparecen en negritas y los genes con un efecto fetal superior a 1 aparecen sombreados; los genes sin sondas en la micromatriz están indicados como n/d. CNV (*Copy Number Variant*) = Variaciones en el Número de Copias.



pueden ser evidentes al momento del nacimiento y las deficiencias intelectuales a menudo se manifiestan en la lactancia o en la primera infancia. En cambio, el hallazgo contrastante de una subexpresión significativa de los genes relacionados con trastornos neurodegenerativos guarda congruencia con un inicio en etapas más avanzadas de la vida y con un incremento en la expresión de genes vinculados con la enfermedad precediendo o en concurrencia con fenómenos de gliosis, apoptosis y otros procesos celulares característicos de la degeneración neurológica. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones de nuestra estrategia, entre las cuales figuran la imprecisión y el bajo nivel de resolución biológica de los sondeos de expresión génica en tejido cerebral *post mortem* con base en matrices de oligonucleótidos (ver más adelante), nuestros resultados positivos en ambos extremos del espectro de los trastornos del desarrollo neurológico agregan credibilidad al presente enfoque.

#### **Expresión Prenatal de Genes Asociados al TEA**

Los genes con variantes raras de un solo nucleótido que fueron vinculadas con el TEA demostraron un patrón acusado de expresión preferentemente fetal. Sin embargo, este hallazgo debe contemplarse en el contexto de la heterogeneidad fenotípica de los casos reportados de TEA, puesto que los diferentes estudios utilizaron criterios distintos para caracterizar el TEA, algunos estudios incluyeron formas sindrómicas del TEA o deficiencias intelectuales de magnitud variable. No obstante, en la lista actual de genes presumiblemente candidatos a un papel en la etiología del TEA, existe un patrón global de expresión preferentemente fetal en comparación con el genoma, como sería previsible en genes que contribuyen a la patogenia de un fenotipo clínico presente en la primera infancia.

#### **Expresión Prenatal de Genes Relacionados con Esquizofrenia**

Los presentes hallazgos no respaldan firmemente una causalidad patogénica fetal específica en el conjunto combinado de genes asociados a la esquizofrenia por medio de GWAS, análisis de CNV o secuenciación del exoma de variantes raras, al menos no una causalidad que se reflejaría en una expresión fetal diferencial. Sin embargo, consideramos que es importante ponderar varias observaciones al interpretar estos resultados.

En el caso de los genes involucrados en estudios de asociación del genoma completo, para el análisis se seleccionaron genes múltiples en la región de desequilibrio de la unión de un polimorfismo asociado de un solo nucleótido. La probable inclusión excesiva de genes en locus asociados a enfermedades (aunque no verdaderos genes de riesgo) puede haber disminuido las probabilidades de observar un patrón global de expresión fetal. Dentro de cada locus con CNV vinculado con esquizofrenia (o TEA), uno o dos genes mostraban un enriquecimiento prenatal abundante, lo cual sugiere que pueden haber sido particularmente pertinentes a una potencial patogénesis fetal. Por ejemplo, en la región 22q11.2, CDC45L mostró una abundancia fetal relativa especialmente alta, la segunda más alta entre todos los genes en el presente análisis. Dicho gen codifica la proteína CDC45, la cual forma un complejo requerido para la activación del ADN helicasa y es esencial para la replicación del ADN (37). En 16p11.2, PAGR1 (C16orf53) se expresó preferencialmente en el periodo fetal y la evidencia reciente sugiere que este gen modula la inducción de otros genes mediada por el receptor de glucocorticoides (38).

De manera global, los análisis de enriquecimiento de los conjuntos de genes confirmaron la funcionalidad crítica de los genes que se expresan preferentemente en el periodo fetal y están relacionados con trastornos sindrómicos del desarrollo neurológico, discapacidad intelectual y TEA. Los resultados también sugieren que los genes vinculados con la esquizofrenia por medio de metanálisis presentan un enriquecimiento para procesos del desarrollo neurológico, lo cual potencialmente sustenta un mecanismo patogénico de la esquizofrenia.

#### **Investigaciones Futuras del Transcriptoma**

En virtud de que el presente análisis constituye una evaluación cuantitativa de genes que se expresan preferentemente en el periodo fetal, otras investigaciones deberán considerar asimismo una evaluación cualitativa de genes específicos en lo individual, las posibles variaciones en los empalmes y la actividad transcripcional fetal, así como las repercusiones de genes específicos en los procesos celulares y, consecuentemente, en los trastornos neuropsiquiátricos. Dentro de cada serie de genes puede existir una diferencia cualitativa en la expresión fetal, *v.gr.* corte y empalme o actividad de una región 3' no traducida, que invalide la significancia de una medida global cualitativa.

Es importante considerar los modelos patogénicos del desarrollo neurológico más allá de un simple efecto patogénico fetal. Por ejemplo, un gen asociado a una enfermedad puede ejercer su efecto patogénico en diversos puntos temporales. Alternativamente, el trastorno puede ser heterogéneo con diferentes subtipos fenotípicos de etiología variable, de modo que un subtipo puede presentar un mecanismo patogénico fetal, en tanto que otro subtipo puede exhibir un mecanismo patogénico diferente. Además, los genes pueden ser factores patogénicos en trastornos como la esquizofrenia, pero no necesariamente encontrarse sobrerregulados diferencialmente: pueden encontrarse reprimidos en el desarrollo programado, actuar a niveles bajos en la curva de gradientes o actuar por medio de otra modalidad de acción reguladora en el desarrollo fetal. También puede favorecerse un papel patógeno de los genes en el desarrollo fetal por el simple hecho de expresarse a cualquier nivel en el desarrollo fetal.

El presente análisis comparó la expresión prenatal con la posnatal, pero no exploró más ampliamente el desarrollo cronológico de picos y valles específicos ni tendencias posnatales específicas. Estudios previos a nivel del transcriptoma con muestras fetales *post mortem*, incluidos los de Johnson y colaboradores (30) y Kang y colaboradores (31) han demostrado que los transcriptomas regionales son regulados por el desarrollo. Por tal motivo, una evaluación refinada regular en determinados puntos temporales del desarrollo en otras regiones diferentes a la corteza prefrontal dorsolateral puede derivar en un conocimiento funcional y ontológico más amplio de un gen en lo individual, un grupo de genes o un conjunto de genes coexpresados.

Desde una perspectiva metodológica, nuestro análisis *post mortem* puede haber sido sujeto de efectos de confusión por los cambios en la heterogeneidad celular (las muestras posnatales son pobladas de manera creciente por células gliales, en tanto que las muestras prenatales son predominantemente neuronales) y la integridad del ARN (más alta calidad en las muestras prenatales que en las posnatales). Si bien el problema de la composición celular merece investigarse más ampliamente, el presente análisis incluyó ajustes por el número de integridad del ARN (RIN – *RNA Integrity Number*) al considerar a los “genes de control negativo” asociados al RIN. Finalmente, la plataforma de la micromatriz se ve limitada por el diseño *a priori* de la sonda, la cual puede no incluir la presencia de transcritos fetales patógenos y empalmados alternativamente; los análisis futuros de secuenciación de ARN contarán con la ventaja de que permitirán investigar transcritos nuevos aún no caracterizados. Por lo tanto, los resultados del presente estudio, si bien son sugerentes, deben ser vistos como preliminares en la exploración de los aspectos del desarrollo de la genética psiquiátrica. En vista de que la etiología poligénica y del desarrollo de la esquizofrenia y otros trastornos neuropsiquiátricos se está corroborando de manera creciente y a medida que aumenta la esperanza depositada en el diagnóstico y la terapéutica basados en genes, será crítico considerar un componente fetal en la patogénesis de dichos males, puesto que mucho antes la aparición de síntomas perceptibles, la expresión intrauterina de genes asociados a la enfermedad puede tener implicaciones terapéuticas y profilácticas.

Recibido el 3 de noviembre de 2013; revisión recibida el 28 de enero de 2014; aceptado el 21 de febrero de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111452). Del Lieber Institute for Brain Development, Baltimore, y los Departments of Psychiatry, Neurology, Neuroscience y el Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, EUA. Correspondencia: Dr. Weinberger (drweinberger@libd.org).

La Dra. Birnbaum recibe apoyo mediante la subvención NIH T32, 5T32MH015330-36. Los autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

## Referencias

- Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669
- Murray RM, Lewis SW: Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:681-682
- Feinberg I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982;1983-1983; 17:319-334
- Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, Gorman JM: Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:25-31
- Brown AS: Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatry* 2011; 2:63
- Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS: Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007; 89:72-85
- Lewis SW, Murray RM: Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987; 21:413-421
- Geddes JR, Lawrie SM: Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167:786-793
- Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF; Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders: Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:797-802
- Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, Weinberger DR: Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 2008; 13:873-877
- Walker EF: Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:453-480
- Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A: Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 1994; 309:699-703
- Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M: Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1328-1335
- Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ: Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165:579-587
- Lipska BK, Weinberger DR: Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1993; 75:213-222
- Lodge DJ, Grace AA: Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009b; 204:306-312
- Lavin A, Moore HM, Grace AA: Prenatal disruption of neocortical development alters prefrontal cortical neuron responses to dopamine in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1426-1435
- Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A: Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci* 2009; 32:485-495
- Kleinman JE, Law AJ, Lipska BK, Hyde TM, Ellis JK, Harrison PJ, Weinberger DR: Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains. *Biol Psychiatry* 2011; 69:140-145
- Nakata K, Lipska BK, Hyde TM, Ye T, Newburn EN, Morita Y, Vakkalanka R, Barenboim M, Sei Y, Weinberger DR, Kleinman JE: DISC1 splice variants are upregulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:15873-15878
- Tan W, Wang Y, Gold B, Chen J, Dean M, Harrison PJ, Weinberger DR, Law AJ: Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *J Biol Chem* 2007; 282:24343-24351
- Kao WT, Wang Y, Kleinman JE, Lipska BK, Hyde TM, Weinberger DR, Law AJ: Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:15619-15624
- Hyde TM, Lipska BK, Ali T, Mathew SV, Law AJ, Metitiri OE, Straub RE, Ye T, Colantuoni C, Herman MM, Bigelow LB, Weinberger DR, Kleinman JE: Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci* 2011; 31:11088-11095
- Tao R, Cousijn H, Jaffe AE, Burnet P, Philip WJ, Edwards F, Eastwood S, Shin JH, Lane T, Walker MA, Maher BJ, Weinberger DR, Harrison P, Hyde TM, Kleinman JE: A novel transcript fetally regulated by the psychosis risk SNP rs1344706, and alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *JAMA Psychiatry* (in press)
- Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, Sambataro F, Yang F, Mattay V, Lipska BK, Hyde TM, Song J, Rujescu D, Giegling I, Mayilyan K, Proust MJ, Soghoyan A, Caforio G, Callicott JH, Bertolino A, Meyer-Lindenberg A, Chang J, Ji Y, Egan MF, Goldberg TE, Kleinman JE, Lu B, Weinberger DR: A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med* 2009; 15:509-518
- Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Boone B, Woodruff S, Sun Y, Levy S, Gogos JA, Karayiorgou M: De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet* 2012; 44:1365-1369
- Gulsuner S, Walsh T, Watts AC, Lee MK, Thornton AM, Casadei S, Rippey C, Shahin H, Nimgaonkar VL, Go RC, Savage RM, Swerdlow NR, Gur RE, Braff DL, King MC, McClellan JM; Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS); PAARTNERS Study Group: Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell* 2013; 154:518-529
- Buka SL, Fan AP: Association of prenatal and perinatal complications with subsequent bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 39:113-119, discussion 160-161
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- Johnson MB, Kawasawa YI, Mason CE, Krsnik Z, Coppola G, Bogdanović D, Geschwind DH, Mane SM, State MW, Sestan N: Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis. *Neuron* 2009; 62:494-509
- Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, Sousa AM, Pletikos M, Meyer KA, Sedmak G, Guenel T, Shin Y, Johnson MB, Krsnik Z, Mayer S, Fertuzinhos S, Umlauf S, Lisgo SN, Vortmeyer A, Weinberger DR, Mane S, Hyde TM, Huttner A, Reimers M, Kleinman JE, Sestan N: Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 2011; 478:483-489
- Colantuoni C, Lipska BK, Ye T, Hyde TM, Tao R, Leek JT, Colantuoni EA, Elkahloun AG, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE: Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature* 2011; 478:519-523
- Ripke S; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium: Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011; 43:969-976
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins AL, Crowley JJ, Fromer M, Kim Y, Lee SH, Magnusson PK, Sanchez N, Stahl EA, Williams S, Wray NR, Xia K, Bettella F, Borglum AD, Bulik-Sullivan BK, Cormican P, Craddock N, de Leeuw C, Durmishi N, Gill M, Golimbet V, Hamshere ML, Holmans P, Hougaard DM, Kendler KS, Lin K, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Neale BM, O'Neill FA, Owen MJ, Milovancevic MP, Posthuma D, Powell J, Richards AL, Riley BP, Ruderfer D, Rujescu D, Sigurdsson E, Silagadze T, Smit AB, Stefansson H, Steinberg S, Suvisaari J, Tosato S, Verhage M, Walters JT, Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia Consortium; Levinson DF, Gejman PV, Kendler KS, Laurent C, Mowry BJ, O'Donovan MC, Owen MJ, Pulver AE, Riley BP, Schwab SG, Wildenauer DB, Dudbridge F, Holmans P, Shi J, Albus M, Alexander M, Campion D, Cohen D, Dikeos D, Duan J, Eichhammer P, Godard S, Hansen M, Lerer FB, Liang KY, Maier W, Mallet J, Nertney DA, Nestadt G, Norton N, O'Neill FA, Papadimitriou GN, Ribble R, Sanders AR, Silverman JM, Walsh D, Williams NM, Wormley B; Psychosis Endophenotypes International Consortium; Arranz MJ, Bakker S, Bender S, Bramon E, Collier D, Crespo-Facorro B, Hall J, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Lawrie S, Lewis CM, Lin K, Linszen DH, Mata I, McIntosh A, Murray RM, Ophoff RA, Powell J, Rujescu D, Van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Wiersma D; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P, Barroso I, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin AP, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Spencer CC, Band G, Bellenguez C, Freeman C, Hellenenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Pearson RD, Strange A, Su Z, Vukcevic D, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Tashakkori-Ghanbaria A, Waller MJ, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Barroso I, Deloukas P, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin AP, McCarthy MI, Spencer CC, Bramon E, Corvin AP, O'Donovan MC, Stefansson K, Scolnick E, Purcell S, McCarrroll SA, Sklar P, Hultman CM, Sullivan PF:

- Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45:1150-1159
35. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH: Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011; 474:380-384
36. Allen Institute for Brain Science: BrainSpan: Atlas of the Developing Human Brain, 2011. <http://www.brainspan.org/>
37. Kang YH, Galal WC, Farina A, Tappin I, Hurwitz J: Properties of the human Cdc45/Mcm2-7/GINS helicase complex and its action with DNA polymerase epsilon in rolling circle DNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:6042-6047
38. Zhang Z, Sun Y, Cho YW, Chow CC, Simons SS Jr: PA1 protein, a new competitive decelerator acting at more than one step to impede glucocorticoid receptor-mediated transactivation. *J Biol Chem* 2013; 288:42-58

## Revisiones y Panorámicas

### Mecanismos de la Enfermedad Psiquiátrica

# Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad por Separación, Ansiedad Generalizada y Ansiedad Social en Jóvenes

Justin Mohatt, M.D.

Shannon M. Bennett, Ph.D.

John T. Walkup, M.D.

Los trastornos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y ansiedad social son frecuentes y restringen la funcionalidad de los niños y adolescentes. Los trastornos de ansiedad con inicio en la infancia a menudo persisten al llegar a la edad adulta y colocan a los jóvenes en riesgo de padecer trastornos psiquiátricos futuros, entre ellos trastornos del estado de ánimo y trastornos relacionados con el uso de sustancias. La comorbilidad es frecuente en los trastornos de ansiedad en la infancia y los estudios están tomándolo en consideración de manera creciente cuando evalúan los tratamientos potenciales. Los estudios existentes respaldan una variedad de tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos para los trastornos de ansiedad en la infancia. La evidencia

más consistente respalda el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y la terapia cognitivo-conductual (TCC). Se ha encontrado que el tratamiento combinado con ISRS y TCC es más efectivo que cualquiera de los dos por separado. La detección y el tratamiento precoz de los trastornos de ansiedad en la infancia pueden prevenir el deterioro sustancial en el curso del desarrollo de un niño, así como la acumulación de incapacidad funcional. El tratamiento temprano también puede prevenir el desarrollo posterior de padecimientos psiquiátricos en la edad adulta. Los autores examinan la bibliografía acerca del tratamiento y presentan el caso de un adolescente que es llevado a consulta para evaluación tras años de ansiedad no tratada.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:741-748)

**E**l trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social (o fobia social) se encuentran entre las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en los niños y adolescentes (1,2). Se inician a una edad más temprana que otros trastornos psiquiátricos de interiorización (2), están vinculados con un deterioro funcional significativo y tienden a persistir en la edad adulta (3-6). En términos generales, gran parte de la psicopatología de la edad adulta puede presentarse en primer término en la infancia y en la adolescencia; así, los trastornos que inician en la infancia anticipan trastornos en la adolescencia (7-10) y los problemas y diagnósticos tanto en la infancia como en la adolescencia predicen trastornos en la vida adulta (3,11-13). Los trastornos de ansiedad que se presentan en la infancia (3) colocan a los niños y adolescentes en riesgo de trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos relacionados con el uso de sustancias y conducta perturbadora en el futuro (3,4,7).

Los trastornos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y angustia social son un grupo heterogéneo de trastornos con síntomas que se superponen (*v.gr.*, síntomas somáticos, problemas de sueño y conducta de evitación). Con frecuencia son comórbidos (14-16) y muestran una respuesta positiva al tratamiento con terapia cognitivo-conductual (TCC) y antidepresivos (16). En consecuencia, muchos estudios de trastornos de ansiedad con inicio en la infancia, incluidos los estudios de tratamiento, agrupan juntos a niños y adolescentes con estos tres trastornos y evalúan los efectos del tratamiento sobre el grado de severidad general de la ansiedad.

Existe bibliografía creciente y sustancial que respalda el uso de tratamientos psicosociales y psicofarmacológicos para los trastornos de ansiedad en la infancia. La detección precoz de la ansiedad juvenil y la aplicación de la base de evidencia son críticas para abordar adecuada y efectivamente la ansiedad antes de que los niños con ansiedad desarrollen problemas secundarios y disfunción que



se proyecten a la edad adulta. A continuación, examinaremos primero la evidencia actual con respecto a las farmacoterapias y posteriormente las intervenciones psicosociales, concentrándonos en la TCC.

## Farmacoterapia

Existe evidencia sustancial de la eficacia de los antidepresivos para la ansiedad por separación, la ansiedad generalizada y la ansiedad social en niños y adolescentes desde los seis años de edad, aunque en la actualidad ningún medicamento cuenta con la aprobación de la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) de los EUA para este uso. A pesar de las implicaciones de la aprobación de la FDA en términos de seguridad y eficacia, el proceso de la FDA para autorizar indicaciones no refleja la base de evidencia existente, ni su evolución, en lo referente a los trastornos de ansiedad en la infancia. Es importante señalar que un medicamento no recibirá la autorización para una nueva indicación cuando ni el fabricante ni la FDA dan trámite al proceso completo para la aprobación por parte de esta última. En consecuencia, los médicos que desean practicar medicina basada en la evidencia en niños con trastornos de ansiedad tendrán que prescribir fuera de las indicaciones aprobadas.

Se han efectuado numerosos estudios a corto plazo, doble ciegos, controlados con placebo, en los que se ha evaluado el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y ansiedad social con inicio en la infancia, ya sea aislados o combinados. La inclusión de pacientes con una combinación de dichos trastornos concuerda con hallazgos que indican que los trastornos de ansiedad concurrentes son más bien la regla que la excepción. Los estudios de pacientes con una combinación de estos trastornos normalmente son iniciados por el investigador. Debido a que la FDA generalmente no aprueba los estudios de trastornos concurrentes, los estudios patrocinados por la industria normalmente se concentran en un trastorno primario de ansiedad específico, pero permiten la concurrencia de síntomas de otros trastornos de ansiedad. Dadas las tasas de comorbilidad entre los trastornos de ansiedad en la infancia, tiene sentido examinar en primer lugar los estudios que han incluido pacientes con trastornos de ansiedad concurrentes.

## Farmacoterapia para Trastornos de Ansiedad Concurrentes

El estudio más grande y riguroso de trastornos de ansiedad comórbidos a la fecha es el Estudio Multimodal de Ansiedad Infantil/Adolescente (CAMS – *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study*) (16), el cual comparó sertralina (hasta 200 mg/día), tabletas de placebo, TCC y su combinación a lo largo de 12 semanas en 488 niños de siete a 17 años que presentaban trastorno de ansiedad por separación, de ansiedad generalizada y/o de ansiedad social. Se permitió a los participantes ingresar con comorbilidades como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (si estaba siendo manejado adecuadamente con medicamentos estimulantes), trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta y distimia. La TCC más sertralina resultó superior a la TCC sola y a sertralina sola ( $p < 0.001$ , tamaño del efecto = 0.86). La TCC sola (tamaño del efecto = 0.31) y sertralina sola (tamaño del efecto 0.45) mostraron una efectividad equivalente y todos los tratamientos activos resultaron superiores a placebo ( $p < 0.001$ ). Sertralina fue por lo general bien tolerada y no se encontró ninguna diferencia

estadística en las tasas de eventos adversos entre los grupos con sertralina y placebo. No se encontró ninguna evidencia de eventos adversos relacionados con daños en ninguno de los participantes.

Antes de CAMS, el Grupo de Estudio de la Ansiedad de la Unidad de Investigación sobre Psicofarmacología Pediátrica completó uno de los primeros estudios multicéntricos doble ciegos controlados con placebo iniciados por el investigador (17), en el que se comparó fluvoxamina (hasta 300 mg/día) contra placebo en 128 niños de seis a 17 años con trastornos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y/o ansiedad social. Los participantes pudieron ingresar con trastorno negativista desafiante y distimia comórbidos. Al cabo de ocho semanas con el tratamiento examinado, los participantes en el grupo con fluvoxamina mostraron tasas estadísticamente superiores de respuesta (definida como una mejora  $< 4$  en el puntaje de la Escala de Impresión Clínica Global) frente a aquellos en el grupo con placebo (76% y 29%, respectivamente;  $p < 0.01$ ). Los eventos adversos fueron por lo general leves y los más frecuentes fueron el malestar abdominal y un incremento en el nivel de actividad en el grupo con fluvoxamina que en el grupo con placebo. En un estudio subsecuente de seguimiento abierto de seis meses (18), los beneficios del tratamiento se mantuvieron en el 94% de los participantes.

El primer estudio monocéntrico controlado con asignación aleatoria iniciado por el investigador (19) comparó fluoxetina (20 mg/día) contra placebo a lo largo de 12 semanas en 74 niños de siete a 17 años con trastorno de ansiedad por separación, de ansiedad generalizada y/o de ansiedad social. Se permitió el ingreso de participantes con TDAH, trastorno por estrés posttraumático, trastorno negativista desafiante, trastorno conductual y distimia comórbidos. El grupo con fluoxetina mostró una tasa de respuesta significativamente superior (61%) frente al grupo con placebo (35%) al llegar a la novena semana del estudio. Los efectos secundarios reportados fueron mínimos y el dolor abdominal resultó más frecuente en el grupo con fluoxetina (44%) que en el grupo con placebo (22%). La desinhibición de la conducta resultó más frecuente en el grupo con fluoxetina ( $N = 7$ ) que en el grupo con placebo ( $N = 4$ ), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las ganancias terapéuticas se mantuvieron en un seguimiento abierto de un año.

## Farmacoterapia para Trastornos Individuales

La mayoría de los estudios de trastornos de ansiedad en la infancia no han incorporado participantes con trastornos de ansiedad concomitantes. Todos los estudios de medicamentos diferentes a los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) para los trastornos de ansiedad en la infancia han evaluado exclusivamente su eficacia para el tratamiento de trastornos individuales. Muchos de los estudios que han evaluado el tratamiento de trastornos individuales son ensayos a gran escala patrocinados por la industria y otros son estudios más pequeños iniciados por el investigador.

### *Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)*

Varios estudios han evaluado medicamentos para la fobia social en la infancia. En un estudio controlado con asignación aleatoria (20), 80 niños de siete a 17 años con fobia social fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de 12 semanas con fluoxetina (hasta 40 mg/día), placebo o Terapia de Efectividad Social para Niños. Los niños atendidos con la terapia de efectividad social exhibieron la tasa de respuesta más elevada (72.7%), en tanto que aquellos que

fueron tratados con fluoxetina presentaron una tasa de respuesta más alta que los niños en el grupo con placebo (30.1% en comparación con 6.3%).

Un estudio multicéntrico y doble ciego a gran escala de 16 semanas de paroxetina (hasta 50 mg/día) patrocinado por la industria en 322 niños y adolescentes de ocho a 17 años con fobia social (21) mostró tasas de respuesta más elevadas en el grupo con paroxetina (77.6%) que en el grupo con placebo (38.3%). El medicamento fue en términos generales bien tolerado y se registró insomnio, emesis y disminución del apetito con mayor frecuencia en el grupo con paroxetina que en el grupo con placebo.

Fuera del ámbito de los ISRS, se han efectuado unos cuantos estudios con inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina y otros antidepresivos para tratar los trastornos de ansiedad con inicio en la infancia. Un estudio comparó venlafaxina de liberación prolongada (hasta 225 mg/día) contra placebo en la fobia social en 293 niños y adolescentes de ocho a 17 años a lo largo de 16 semanas (22). La tasa de respuesta resultó superior en el grupo con venlafaxina (56%) en comparación con el grupo bajo placebo (37%). Si bien la mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados –entre ellos náusea, anorexia, pérdida de peso, faringitis y midriasis–, tres participantes en el grupo con venlafaxina desarrollaron ideación suicida de nueva aparición, en comparación con ninguno en el grupo con placebo. Un pequeño ensayo abierto de ocho semanas ( $N = 18$ ) de mirtazapina en niños con fobia social (23) encontró una mejoría en el 56% (10/18) de los participantes. Cuatro de los participantes interrumpieron el tratamiento a causa de efectos adversos, entre ellos fatiga e irritabilidad. También se registró una ganancia ponderal significativa con la medicación. A la fecha no se ha reportado ningún otro ensayo sobre el uso de mirtazapina en niños con ansiedad. Sin embargo, mirtazapina es un antidepresivo con características singulares; se presenta en una formulación de disolución rápida y a dosis bajas ejerce pronunciados efectos sedantes y mejora el apetito, efectos que tienden a decrecer con dosis más altas. Los potenciales beneficios de mirtazapina y su combinación de atributos pueden hacer de este fármaco la elección ideal para el niño con ansiedad que experimenta agitación con los ISRS, que tiene dificultad para deglutir comprimidos (algo que es frecuente en los niños con ansiedad) y presenta inhibición del apetito debido a la ansiedad.

Se considera que el mutismo selectivo, observado más frecuentemente en niños pequeños, está estrechamente vinculado con la fobia social y que constituye una forma más severa de la misma (24). Por lo tanto, la eficacia de los antidepresivos en niños mayores con fobia social proporciona información para la estrategia farmacológica en los niños pequeños con mutismo selectivo y su tratamiento puede considerarse junto con el de la fobia social. Un pequeño estudio abierto de nueve semanas con fluoxetina (hasta 60 mg/día) (25) demostró una mejora sintomática entre el 76% de los 12 participantes con mutismo selectivo, con una correlación inversa entre la respuesta y la edad. Un pequeño estudio doble ciego de investigación de casos únicos ( $N = 5$ ) de 16 semanas de tratamiento con sertralina (26) mostró una mejora no significativa en el grupo con sertralina. Sin embargo, dos de los cinco participantes dejaron de satisfacer los criterios de mutismo selectivo al cabo de 10 semanas con sertralina (a 100 mg/día) y un tercer participante se encontraba asintomático 20 semanas tras la conclusión del estudio. Un pequeño estudio controlado ( $N = 15$ ) de dos semanas con fluoxetina en niños con mutismo selectivo (27) encontró una mejoría con el tratamiento con fluoxetina tras una ausencia de respuesta con placebo, pero la diferencia, basada en la mejoría global calificada por el médico, no fue estadísticamente significativa (tamaño del efecto = 0.21). La prueba se vio limitada por el pequeño tamaño de muestra y la corta duración.

### **Trastorno de Ansiedad Generalizada**

A la fecha, únicamente cuatro estudios han evaluado el tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada en la infancia. Dos estudios doble ciegos controlados con placebo de ocho semanas patrocinados por la industria (28) evaluaron venlafaxina de liberación prolongada (hasta 225 mg/día) en niños de seis a 17 años de edad con trastorno de ansiedad generalizada. Los datos combinados de los 320 participantes identificaron tasas de respuesta más elevadas en el grupo con venlafaxina (68%) que en el grupo con placebo (47%). Venlafaxina fue en términos generales bien tolerada. Los eventos adversos más frecuentes fueron astenia, dolor, anorexia y somnolencia. Un pequeño estudio doble ciego iniciado por el investigador ( $N = 22$ ) (29) demostró la eficacia de una dosis fija de sertralina (50 mg/día) en pacientes de cinco a 17 años al cabo de nueve semanas. Un estudio patrocinado por la industria sobre bupiriona en niños y adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada (no publicado, pero descrito brevemente en la ficha de información sobre el producto de bupiriona) no demostró una respuesta superior en el grupo con bupiriona en comparación con el grupo bajo placebo; las tasas de respuesta tanto al fármaco activo como a placebo fueron elevadas.

### **Rechazo Escolar y Trastorno de Ansiedad por Separación**

Si bien el rechazo escolar no es un trastorno reconocido por el DSM, es una preocupación frecuente de padres que acuden con sus hijos a consulta para evaluación, se observa a menudo en el contexto de los trastornos de ansiedad de inicio en la infancia y ha sido examinado en niños con trastorno de ansiedad por separación. Uno de los primeros estudios sobre el tratamiento psicofarmacológico, el cual también fue de los primeros ensayos en comparar la medicación con la psicoterapia (30), asignó al azar a una pequeña muestra ( $N = 35$ ) de niños con rechazo escolar a un ensayo de seis semanas con imipramina (hasta 200 mg/día) o placebo con o sin tratamiento conductual. La asistencia a la escuela mejoró en un mayor número de niños en el grupo con imipramina (81%) que en el grupo con placebo (47%). Todos los niños en el grupo con imipramina reportaron sentirse mucho mejor al cabo de seis semanas en comparación con el 21% de aquellos en el grupo con placebo ( $p < 0.005$ ). Un intento subsecuente por duplicar este estudio en niños con trastorno de ansiedad por separación (31) no encontró ningún beneficio con imipramina. En un estudio que comparó la TCC más imipramina con la TCC más placebo en 24 adolescentes deprimidos con rechazo escolar (32), la combinación de TCC más imipramina resultó superior a la TCC más placebo ( $p < 0.001$ ) al cabo de ocho semanas. Un estudio doble ciego controlado con placebo que comparó clomipramina (hasta 75 mg/día) con placebo en 51 jóvenes con rechazo escolar a lo largo de 12 semanas (33) no encontró ninguna diferencia entre grupos. En un estudio doble ciego controlado con placebo de ocho semanas de 24 niños y adolescentes con rechazo escolar (34) que comparó imipramina (hasta 275 mg/día) con alprazolam (hasta 4 mg/día) y placebo, no se encontraron diferencias entre grupos.

### **Intervenciones Psicosociales**

Muchos pacientes no responden a la medicación por sí sola y la evidencia sugiere que la combinación de antidepresivos con TCC puede resultar más poderosa que cualquiera de las intervenciones aisladas (16). Además, los síntomas más leves de ansiedad pueden no justificar el uso de medicación y el riesgo asociado de efectos secundarios. Algunos padres y niños se muestran reticentes a considerar el uso de medicamentos a pesar de la severidad de los

síntomas. En razón de dichas consideraciones, es importante comprender el nivel de la evidencia que respalda las intervenciones psicosociales, así como las teorías subyacentes y los componentes de los tratamientos comúnmente utilizados. Es sumamente útil comprender estos conceptos para los médicos que tratan niños con trastornos de ansiedad, incluso si otro médico se está haciendo cargo de la terapia. Esto favorece una comunicación efectiva entre proveedores en situaciones de tratamiento dividido y proporciona un lenguaje común para la comunicación con los niños y los padres.

Se ha encontrado que la TCC es cuando menos tan efectiva para los trastornos pediátricos de ansiedad como la farmacoterapia convencional (16). Se han propuesto y se están estudiando estrategias psicodinámicas para abordar la ansiedad de inicio en la infancia (35), pero a la fecha, pocos estudios empíricos han demostrado un beneficio favorable de la psicoterapia psicodinámica en jóvenes con ansiedad (36,37). La TCC es el tratamiento con la base de evidencia más amplia para los trastornos pediátricos de ansiedad y por tanto es centro de atención en la presente revisión.

### TCC

Docenas de estudios han demostrado la eficacia de la TCC para los trastornos pediátricos de ansiedad (38,39). Citando estos fundamentos empíricos, los parámetros de la práctica clínica para la ansiedad de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente enfatizan la importancia de la TCC como una primera línea de tratamiento para la ansiedad de leve a moderada en los jóvenes (40). La TCC para la ansiedad pediátrica utiliza diversas estrategias de intervención, entre ellas la psicoeducación, el entrenamiento de relajación, la reestructuración cognitiva, la resolución de problemas, la exposición gradual y la prevención de las recaídas (41,42). Típicamente, la duración del tratamiento es breve (10 a 16 sesiones de 50 minutos a intervalos semanales) y enfatiza la importancia de las tareas en casa o las actividades fuera del consultorio.

El objetivo de la psicoeducación consiste en que el paciente adquiera un mejor conocimiento de la fenomenología de la ansiedad y las bases teóricas de la TCC. La relación entre conocimientos, experiencias somáticas y conductas en situaciones que provocan ansiedad es enfatizada como un modelo para entender la TCC. Las estrategias de reestructuración cognitiva ayudan al paciente a identificar los sesgos cognitivos inducidos por la ansiedad que derivan en una valoración irreal, poco constructiva o imprecisa de las situaciones que provocan ansiedad, con el objetivo de utilizar evidencia objetiva para elaborar una valoración más útil o realista o un "pensamiento de afrontamiento". Las estrategias de relajación, como la respiración profunda o la relajación muscular progresiva, son utilizadas para manejar síntomas somáticos como el malestar gastrointestinal, la tensión muscular, la taquicardia y la dificultad para conciliar el sueño. Se instruye a los pacientes practicar estas habilidades entre sesiones a fin de mejorar su capacidad para tolerar y regular las incomodidades afectivas.

La terapia de exposición es el ingrediente más "activo" y la intervención más efectiva en la TCC. La exposición involucra un reencuentro gradual y sistemático con los estímulos y situaciones que provocan ansiedad. Normalmente se construye una jerarquía de exposiciones, permitiendo que el paciente califique retos de potencial exposición en una escala de uno a diez, creando un orden jerárquico desde el más sencillo o que provoca menos ansiedad hasta el más desafiante y que provoca el máximo nivel de ansiedad. El paciente participa en la tarea de exposición, a menudo con ayuda del terapeuta, uno de los padres u otra

persona de su confianza como apoyo. El objetivo de cada tarea de exposición consiste en experimentar ansiedad u otra emoción desagradable y permanecer en la situación el tiempo necesario para dominar la tolerancia a la angustia, habituarse a la ansiedad y descubrir que el resultado temido no sucederá. Las tareas de exposición suelen repetirse con el objeto de experimentar un decremento en la ansiedad y un incremento en el dominio. Las tareas de exposición pueden incluir la exposición imaginal (recrear mentalmente la experiencia temida), narrativa (escribir sobre una situación que provoca ansiedad) o la exposición en vivo (confrontación real con el estímulo o situación temidos). La exposición puede incluir la observación de fotografías o videos de los estímulos antes de finalizar la tarea en vivo. También puede incluir material emocional más general, como una canción o una escena de una película que evoque una emoción desagradable, pero sin ser necesariamente específica a los síntomas del paciente. A menudo, posteriormente se pide al paciente que reflexione sobre la experiencia de la exposición, que refiera lo que aprendió y que califique el cambio en la ansiedad en el transcurso de la práctica. Se asignan tareas a ser practicadas en casa y, con el tiempo, los beneficios de la exposición normalmente se generalizan a otros contextos potencialmente generadores de ansiedad. El tratamiento concluye con una revisión de las habilidades aprendidas, las tareas de exposición dominadas y la identificación de potenciales desencadenantes futuros a fin de mantener los beneficios del tratamiento y prevenir la recaída.

Están disponibles varios manuales publicados que ofrecen una visión estructurada de la administración de la TCC. El programa *The Coping Cat* ("El Gato que se las Arregla") (43), una estrategia de TCC bien establecida para el tratamiento de trastornos pediátricos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y ansiedad social que fue utilizado en el estudio CAMS, consta de los siguientes componentes terapéuticos: identificación de sentimientos y síntomas somáticos, reestructuración de pensamientos negativos en un "diálogo interno de afrontamiento", relajación, resolución de problemas, auto-observación y auto-refuerzo, terapia de exposición gradual y puesta en práctica de habilidades. Los esfuerzos más recientes en la investigación clínica han adoptado un abordaje transdiagnóstico, utilizando la TCC para mejorar la regulación de las emociones a través de todos los trastornos de ansiedad y depresivos (44). La TCC de grupo, como la forma utilizada en la Terapia de Efectividad Social para Niños (20), también ha demostrado eficacia, aunque estudios adicionales pueden ayudar a esclarecer qué niños se beneficiarían más con las intervenciones en grupo o individuales.

A pesar de la fuerte evidencia en favor de la TCC como un tratamiento efectivo para la ansiedad infantil, no todos los niños mejoran y algunos sólo responden parcialmente. Además, aún se carece de investigaciones sobre la TCC en niños menores de siete años. Los niños pueden presentar resultados más precarios de la TCC cuando sus padres están experimentando psicopatologías propias que deterioran su capacidad para apoyar el tratamiento de sus hijos (45-47). Por ejemplo, la ansiedad parental puede obstaculizar que los padres faciliten y den seguimiento a las tareas de exposición del niño hasta el final. Por lo tanto, la inclusión de la educación y capacitación parental en el tratamiento del niño y/o la referencia de los padres para su propio tratamiento de la salud mental, pueden mejorar los resultados clínicos del niño (46).

La educación y la capacitación familiar en la TCC deben incluir el conocimiento de los patrones de refuerzo positivo y negativo que a menudo mantienen los síntomas de ansiedad y las conductas que restringen la funcionalidad del niño. El acomodo de la familia a los síntomas de ansiedad del niño, en la forma de

## La ansiedad de larga duración en un estudiante de preparatoria interfiere en su desempeño académico.

### Caso Clínico

“Jon” es un estudiante de preparatoria de 17 años que fue traído a la clínica por sus padres debido a que les preocupaban sus cambios de humor, un descenso en su rendimiento académico y un aislamiento social creciente. Este es su primer contacto con profesionales de la salud mental, aunque se habían detectado en el pasado problemas de ansiedad y falta de atención.

En la primera consulta, Jon refiere sentirse abrumado y que no está funcionando bien. Este año, el agravamiento de la ansiedad se debe a que no sabe si será capaz de mantener el ritmo de las exigencias del 11° grado, así como si será seleccionado y logrará ser admitido en la universidad adecuada, lo cual lo tiene muy desanimado y no sabe cómo enfrentará todo esto. A pesar de que históricamente sus habilidades académicas han sido de muy buen nivel, la preocupación acerca de su desempeño académico le está dificultando iniciar sus tareas escolares por las tardes, lo cual genera una espiral de ansiedad a medida de que Jon se percata de que mientras más deja pasar el tiempo, más difícil le será concluirlos.

Jon no experimentó problemas de atención cuando era más joven y refiere que aún puede enfocarse y concentrarse en actividades que disfruta, como la lectura de novelas, pero cuando tiene tareas escolares que son complicadas o cuando tiene que trabajar bajo presión, a menudo se queda en blanco. En consecuencia, le toma más tiempo aprender cosas y se siente inseguro en cuanto a su nivel de conocimientos.

Aunque siempre fue tímido, cuando era niño pudo hacer algunos amigos. Encuentra más difícil desenvolverse en la vida social de la preparatoria y le produce aprensión ir a la escuela. Siente que sus antiguos amigos han “avanzado” y evita la mayoría de las situaciones sociales a menos que esté muy familiarizado con las personas involucradas. Los fines de semana pasa la mayor parte de su tiempo en casa; rara vez tiene planes y prefiere permanecer solo en su cuarto dedicado a los medios sociales y jugando juegos de computadora.

Jon reporta sentirse desanimado con respecto a sus circunstancias, pero no realmente deprimido. Es capaz de pasarla bien cuando no se encuentra presionado, pero con su trabajo escolar y la presión constante de las decisiones respecto a la universidad, no experimenta muchos momentos de alivio. Le cuesta trabajo creer que esta situación mejorará cuando entre a la universidad y le preocupa que, sin el apoyo de sus padres, pudiera no ser capaz de salir adelante.

De acuerdo con sus padres, Jon cumplió a tiempo con todas las etapas de un desarrollo normal. Como lactante, la mayor parte del tiempo la pasaba feliz y tranquilo, pero le costaba trabajo estar alejado de sus padres. Más adelante, se volvió demasiado dependiente, pero como su madre se quedaba en casa, nunca tuvo que separarse de ella para ir a la guardería.

Al iniciar el segundo grado, Jon comenzó a resistirse a salir de casa para ir a la escuela; cada mañana era una lucha en la que lloraba y suplicaba no ir y a veces sus padres tenían que llevarlo a rastras a la escuela. Las noches previas a los días de clases, especialmente las de los domingos y los lunes, frecuentemente se quejaba de dolores de cabeza o estómago. Al día siguiente, a menudo terminaba en la enfermería escolar refiriendo dolencias físicas, llamando a sus padres y pidiendo que lo llevaran a casa. Por la noche le daba miedo estar solo en su habitación y le costaba trabajo conciliar el sueño. Sus padres se turnaban para recostarse con él hasta

que se quedaba dormido. Esta conducta menguó en el transcurso del segundo grado, lo cual atenuó la preocupación de sus padres, aunque volvió a presentarse brevemente al inicio del tercer, cuarto y quinto grados escolares. Fuera de la escuela, a Jon no le gustaba pasar tiempo en las casas de otros niños y prefería que fueran a su casa. A sus padres les encantaba que los otros niños acudieran a su casa, puesto que esto hacía que Jon se sintiera más cómodo y les permitía conocer mejor a sus amigos.

Los padres de Jon recuerdan que, en torno a los 11 años, comenzó a preocuparse exageradamente por varias otras cosas distintas a estar alejado de ellos, a plantear preguntas frecuentemente y a buscar seguridad y tranquilidad. Ya desde el quinto grado, le preocupaba tener un desempeño escolar suficientemente satisfactorio para ingresar a la universidad y temía que si no obtenía buenos resultados en cada una de sus tareas escolares, no sería capaz de conseguir un empleo cuando creciera. A menudo parecía tenso y sumamente irritable. Frecuentemente se distraía de sus tareas, le costaba trabajo terminar a tiempo sus deberes en clase y batallaba con los exámenes contra reloj. Con frecuencia tenía dificultades para conciliar el sueño y salía de su habitación en repetidas ocasiones, ostensiblemente para buscar algo de beber o ir al baño. Sus padres respondían tratando de hacerle la carga más ligera, a menudo haciendo por él la mayoría de sus tareas escolares cuando estaba demasiado abrumado o hablando con sus maestros para pedir más tiempo para cumplir con las tareas o reducciones en la carga de trabajo. Tanto en la escuela como fuera de ella, Jon se encontraba tenso casi todo el tiempo y no parecía disfrutar las cosas plenamente debido a que le preocupaban muchas otras cosas. Antes de ir la escuela, salir de viaje o enfrentar nuevas experiencias, no era raro que refiriera sentirse enfermo. Muchos días dejó de asistir a clases debido a dolores de estómago o por no “sentirse bien”. Sus padres lo llevaban con regularidad al pediatra, generalmente para escuchar que no existía ningún problema médico. Ellos siguieron ajustando su vida doméstica en un esfuerzo por hacerla menos estresante para Jon. Trataban de reducir su nivel de exigencia cuando se presentaban situaciones estresantes. Esta estrategia era útil a corto plazo, pero su ansiedad volvía a surgir y se generalizaba a más situaciones con el paso del tiempo.

Una evaluación neuropsicológica a los 12 años de edad identificó un CI verbal por encima del promedio con puntajes más precarios en el desempeño. El psicólogo advirtió que Jon presentaba ansiedad, especialmente con las pruebas cronometradas y las matemáticas y encontró que al eliminar los límites de tiempo de las pruebas de desempeño Jon se relajaba considerablemente y podía desempeñarse más adecuadamente. El psicólogo también notó que con el incremento en el grado de dificultad de los temas de las pruebas, Jon se “daba por vencido” prematuramente sin asumir los retos. El psicólogo recomendó reducir las expectativas relacionadas con el desempeño escolar y ampliar el tiempo de los exámenes, pero también un poco de “amor severo” a fin de presionar a Jon a tener éxito.

Con el inicio de la pubertad y el ingreso a la secundaria, las ansiedades sociales adquirieron más relevancia. Jon recuerda haber deseado convivir con sus compañeros, pero sentirse temeroso e inadecuado en situaciones sociales. Constantemente se sentía cohibido y temía ser juzgado o cometer algún error. Le aterraba hablar con las chicas y nunca salió con alguna a pesar de sentirse atraído por ellas. Sentía como si no tuviera idea acerca de qué decir y le pre-

*Continúa*

ocupaba cometer algún tipo de error catastrófico del que pudieran burlarse los demás. Si veía a sus compañeros fuera de la escuela, los evitaba activamente y nunca asistió a fiestas. Sus miedos derivaron en un aislamiento social creciente a lo largo de la secundaria, el cual se proyectó hacia el bachillerato.

El pediatra de Jon estuvo al tanto de sus problemas de ansiedad a lo largo de buena parte de su infancia y su estrategia consistió en tratar de ayudarlo a adquirir confianza en sí mismo y en sugerir que lo más probable era que Jon los superaría con la edad. Alentó a los padres a ofrecerle un apoyo firme en casa y a tratar de relajarse al interactuar con él. Cuando sus padres plantearon sus preocupaciones respecto a su ansiedad y su desempeño en la preparatoria, el pediatra opinó que Jon se encontraba deprimido y lo refirió a uno de los pocos psiquiatras especializados en niños y adolescentes en la ciudad.

### Tratamiento

El psiquiatra, Dr. Y, comenzó con una evaluación exhaustiva y luego habló con Jon y sus padres acerca del largo historial de síntomas de ansiedad de Jon. El Dr. Y observó que las dificultades de Jon con la atención y la concentración no se volvieron problemáticas sino hasta que su ansiedad se acrecentó en la preparatoria, a pesar de que los síntomas de ansiedad estuvieron presentes a lo largo de la mayor parte de su desarrollo. El Dr. Y diagnosticó a Jon con trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada. También hizo notar su historial de síntomas de ansiedad por separación. Recomendó medicación para tratar la ansiedad, lo cual, explicó, con el tiempo podría incrementar la comodidad de Jon con sus compañeros y ayudarlo a hacer frente a las exigencias escolares incluso cuando estuviera sintiendo presión. Comenzó a administrársele sertralina a una dosis inicial de 25 mg/día, a ser incrementada a 150 mg/día en el transcurso del primer mes, y se acordó una cita a una semana a fin de valorar la respuesta inicial de Jon y cualquier efecto secundario. El Dr. Y también recomendó que la familia concertara una cita con un psicólogo en una clínica cercana a fin de iniciar una terapia cognitivo-conductual (TCC) para reforzar el tratamiento farmacológico. Explicó que la TCC ayudaría a Jon a disminuir su tendencia a evitar situaciones incómodas o generadoras de ansiedad con sus compañeros y en la escuela.

Jon y sus padres se reunieron con el Dr. Z. para una consulta inicial de la TCC. El Dr. Z les explicó detalladamente los mecanismos de la ansiedad, incluido el papel de los síntomas físicos de ansiedad que presentaba Jon. Les explicó la conexión entre estas sensaciones físicas y la tendencia de Jon a evitar las situaciones que las provocaban, como las interacciones sociales. Le pidió a Jon que describiera los pensamientos que lo asaltaban en la escuela y las interacciones sociales, como “si fallo en este examen, no voy poder entrar a la universidad”, “voy a hacer el ridículo” y “a nadie realmente le interesa mi compañía”. El Dr. Z describió el papel de dichos pensamientos en el ciclo de la ansiedad y la evitación. Explicó que la terapia implicaría la puesta en práctica de estrategias para el manejo de los pensamientos y sentimientos relacionados con ansiedad, pero que el objetivo más importante consistiría en abatir las conductas de evitación y retirada que han mantenido dichos síntomas. Le pidió a Jon y a sus padres elaborar una lista de las situaciones frecuentes con las que Jon tiene problemas o está evitando y explicó que Jon se sometería a exposiciones con el terapeuta o a tareas fuera del

consultorio, como preguntar direcciones a un extraño o entablar una conversación superflua con alguien en la parada del autobús. El objetivo de cada exposición consistía en fortalecer la confianza de Jon en situaciones incómodas y obtener evidencia de que los resultados temidos (v.gr., “se van a burlar de mí”) no se materializarían. Explicó que con el tiempo Jon podría sentirse cómodo con estas prácticas, así como en su vida cotidiana, pero que el objetivo global era que fuera capaz de funcionar y participar en sus actividades cotidianas incluso si sentía ansiedad.

Durante las primeras sesiones con el Dr. Z Jon aprendió a identificar patrones frecuentes de pensamientos poco constructivos relacionados con la ansiedad, como presuponer que los peores resultados posibles sucederían y no apreciar cuando las cosas salían bien y a revalorar las situaciones que provocan ansiedad de manera más provechosa y realista. A las cuatro semanas, una revisión de la lista de las situaciones que Jon estaba evitando o sobrellevando con gran angustia indicó que muchas de ellas se ubicaban en niveles altos en la escala de ansiedad, de modo que analizaron cómo dividir algunas de las situaciones en pasos más sencillos. Debido a que Jon tenía a evitar la práctica de las tareas de exposición en casa, el Dr. Z trabajó con sus padres para ayudarles a apoyar el trabajo en la terapia, aun cuando esto constituía un reto. Gradualmente, Jon fue capaz de llevar a cabo las exposiciones de forma más independiente y comenzó a seleccionar tareas crecientemente desafiantes tanto en las sesiones como fuera de ellas.

A medida que la dosis de sertralina de Jon se fue incrementando a lo largo del primer mes, inicialmente experimentó algo de cefalea y malestar estomacal, pero estos efectos secundarios se resolvieron dentro unos cuantos días tras cada incremento de dosis. Jon reportó que sintió que la intensidad de su ansiedad había disminuido al cabo de un par de semanas con la medicación, aunque aún experimentaba muchos pensamientos de ansiedad y conductas de evitación. Sentirse menos tenso le ayudó a enfrentar las tareas en su TCC, aunque no sin cierto malestar. En el curso de las primeras ocho semanas con sertralina y TCC, percibió un decremento gradual en su ansiedad, aunque no la erradicación de los pensamientos y sentimientos de ansiedad.

Al cabo de 12 semanas con la combinación de TCC y sertralina, Jon y sus padres reportaron que se encontraba mucho mejor. Si bien seguía presentando patrones de pensamientos de ansiedad, contaba con mayor destreza para reconocerlos como tales, confrontarlos y superarlos. Era capaz de asistir a la escuela sin sentirse incómodo. Había comenzado a hacer algunos nuevos amigos, aunque esto le seguía pareciendo difícil, puesto que los grupos ya estaban bien establecidos y él seguía tendiendo a dudar de sí mismo en las situaciones sociales. Reportó sentirse más esperanzado respecto al futuro y en términos generales más tranquilo.

En este punto, los padres de Jon preguntaron al Dr. Y cuánto tiempo necesitaría Jon permanecer con la medicación. El Dr. Y explicó que el objetivo para los próximos meses consistiría en mantener, solidificar y construir sobre los avances que Jon había logrado hasta ese momento. Como parte de este proceso, debería permanecer con la medicación por un mínimo de 12 meses y posteriormente podrían considerar tratar de suprimirla gradualmente.

Jon continuó en TCC, reduciendo en el curso del tiempo la frecuencia de las citas y finalmente concluyó la terapia, con la opción de regresar cuando fuera necesario para sesiones de refuerzo. Siguió trabajando con el Dr. Y para manejar sus medicamentos.



atención a las conductas de ansiedad (refuerzo positivo externo) o el apoyo de las conductas de evasión (refuerzo negativo externo), se asocian a índices más elevados de severidad de los síntomas, resultados terapéuticos más precarios y mayores niveles de deterioro funcional (48). Por ejemplo, cuando un niño permanece en casa en vez de ir a la escuela a causa de la ansiedad, el alivio de la ansiedad que experimenta es un ejemplo de un refuerzo negativo externo (promovido por los padres) que puede agravar la ansiedad y la evasión a largo plazo. Cuando uno de los padres proporciona atención, apoyo y consuelo en respuesta a los síntomas de ansiedad del niño, este refuerzo positivo externo puede mantener inadvertidamente el patrón de conducta de ansiedad. La evaluación funcional y la intervención identifican estos patrones de refuerzo poco constructivos y capacitan a los padres para poner más atención en el dominio de la conducta valerosa y disminuir el establecimiento de los síntomas de ansiedad.

## Conclusiones

En el caso de Jon, el paciente descrito en la viñeta, la identificación y el tratamiento más precoz de sus síntomas de ansiedad habrían prevenido la incapacidad acumulada que se aprecia en su historia –aislamiento social, fracaso escolar y desmoralización–. Sus padres habrían sido instruidos y dotados de estrategias parentales para evitar el establecimiento de la ansiedad, lo cual devino en un reforzamiento positivo externo (*i.e.*, aumento de la atención y la confortación paternal frente a la ansiedad) y un reforzamiento negativo (*i.e.*, facilidades para evitar situaciones generadoras de ansiedad, como no ir a jugar a las casas de otros niños) de sus síntomas. Jon habría aprendido estrategias para relajarse ante la ansiedad y formas de reconocer y enfrentar sus pensamientos de ansiedad. A través de exposiciones dirigidas, habría aprendido habilidades de tolerancia a la angustia y habría observado que los resultados temidos no se materializarían. El tratamiento farmacológico podría haber atenuado sus síntomas de ansiedad, “bajando el volumen” de su ansiedad, haciendo de este modo más fácil someterse a la TCC, persistir frente a las tareas de exposición difíciles y mantener los beneficios del tratamiento.

Jon desarrolló habilidades limitadas de afrontamiento y adaptación a lo largo de su desarrollo a causa de los síntomas de ansiedad, lo cual lo colocó en riesgo de fracaso en la transición a las etapas iniciales de la edad adulta. Incluso con una farmacoterapia efectiva y una TCC dirigida a los trastornos de ansiedad, esta carencia de habilidades de afrontamiento y adaptación persistirá como una barrera que requiere una intervención terapéutica dirigida específica. Una intervención más precoz podría haber evitado el desarrollo de estas deficiencias acumuladas, haciendo el tratamiento mucho más sencillo.

La identificación y el tratamiento precoz de los trastornos de ansiedad de inicio en la infancia son críticos para prevenir una incapacidad futura y evitar la situación ilustrada por el caso de Jon. Existe evidencia abrumadora que respalda la eficacia de la farmacoterapia, particularmente los antidepresivos, y la TCC para los trastornos de ansiedad de inicio en la infancia. Asimismo, la evidencia apoya fuertemente el uso de un ISRS y TCC en combinación cuando ambos se encuentren disponibles. La demora del tratamiento coloca al paciente en mayor riesgo de deterioro significativo de por vida, persistencia de los síntomas y desarrollo de otros padecimientos psiquiátricos.

Medical College/New York Presbyterian Hospital, Nueva York, EUA. Correspondencia: Dr. Mohatt (jum9071@med.cornell.edu).

El Dr. Walkup ha recibido apoyo mediante subvenciones y honorarios como conferenciante de la Tourette Syndrome Association, ha prestado sus servicios como consultor en el diseño de estudios para Shire y recibe regalías de Oxford University Press y Guilford Press. Los demás autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

## Referencias

- Costello EJ, Egger HL, Angold A: The developmental epidemiology of anxiety disorders: phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005; 14:631–648
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593–602
- Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y: The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:56–64
- Woodward LJ, Fergusson DM: Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:1086–1093
- 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
- Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, He JP, Koretz D, McLaughlin KA, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Merikangas KR: Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:372–380
- Bittner A, Egger HL, Erkanli A, Costello EJ, Foley DL, Angold A: What do childhood anxiety disorders predict? *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48:1174–1183
- Cohen P, Cohen J, Brook J: An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence, II: persistence of disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34:869–877
- Foley DL, Pickles A, Maes HM, Silberg JL, Eaves LJ: Course and short-term outcomes of separation anxiety disorder in a community sample of twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1107–1114
- Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB: Predictors of panic attacks in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:207–214
- Bittner A, Goodwin RD, Wittchen HU, Beesdo K, Höfler M, Lieb R: What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *J Clin Psychiatry* 2004; 65:618–626
- Hofstra MB, Van der Ende J, Verhulst FC: Pathways of self-reported problem behaviors from adolescence into adulthood. *Am J Psychiatry* 2002; 159:401–407
- Stein MB, Fuetsch M, Müller N, Höfler M, Lieb R, Wittchen HU: Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:251–256
- Angold A, Costello EJ, Erkanli A: Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:57–87
- Kendall PC, Brady EU, Verduin TL: Comorbidity in childhood anxiety disorders and treatment outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:787–794
- Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, Ginsburg GS, Rynn MA, McCracken J, Waslick B, Iyengar S, March JS, Kendall PC: Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359:2753–2766
- Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001; 344:1279–1285
- Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Fairbanks J, Klein R, Davies M, Sweeney M, Abikoff H, Hack S, Klee B, Bergman RL, Lynn D, McCracken J, March J, Gammon P, Vitiello B, Ritz L, Roper M; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group: Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:175–188
- Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, Bridge J, Heo J, Brent DA: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:415–423
- Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak S: SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1622–1632
- Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, Gee M, Davy K, Machin A: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1153-1162
22. March JS, Entusah AR, Rynn MA, Albano AM, Tourian KA: A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1149-1154
  23. Mrakotsky C, Masek B, Biederman J, Raches D, Hsin O, Forbes P, de Moor C, DeMaso DR, Gonzalez-Heydrich J: Prospective open-label pilot trial of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. *J Anxiety Disord* 2008; 22:88-97
  24. Black B, Uhde TW: Psychiatric characteristics of children with selective mutism: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:847-856
  25. Dummit ES 3rd, Klein RG, Tancer NK, Asche B, Martin J: Fluoxetine treatment of children with selective mutism: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:615-621
  26. Carlson JS, Kratochwill TR, Johnston HF: Sertraline treatment of 5 children diagnosed with selective mutism: a single-case research trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9:293-306
  27. Black B, Uhde TW: Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:1000-1006
  28. Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR: Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2007; 164:290-300
  29. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K: Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2008-2014
  30. Gittelman-Klein R, Klein D: Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25:204-207
  31. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A: Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:21-28
  32. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, Crosby RD, Kushner MG, Thuras PD, Last CG: Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:276-283
  33. Berney T, Kolvin I, Bhate SR, Garside RF, Jeans J, Kay B, Scarth L: School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry* 1981; 138:110-118
  34. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM: Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:773-781
  35. Muratori F, Picchi L, Bruni G, Patarnello M, Romagnoli G: A two-year follow-up of psychodynamic psychotherapy for internalizing disorders in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:331-339
  36. Silver G, Shapiro T, Milrod B: Treatment of anxiety in children and adolescents: using child and adolescent anxiety psychodynamic psychotherapy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013; 22:83-96
  37. Abbass AA, Rabung S, Leichsenring F, Refseth JS, Midgley N: Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: a meta-analysis of short-term psychodynamic models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:863-875
  38. James AC, James G, Cowdrey FA, Soler A, Choke A: Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD004690
  39. Silverman WK, Pina AA, Viswesvaran C: Evidence-based psychosocial treatments for phobic and anxiety disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008; 37:105-130
  40. Connolly SD, Bernstein GA: Work Group on Quality Issues: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:267-283
  41. Kendall PC, Panichelli-Mindel SM: Cognitive-behavioral treatments. *J Abnorm Child Psychol* 1995; 23:107-124
  42. Velting ON, Setzer NJ, Albano AM: Update on the advances in assessment and cognitive-behavioral treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Prof Psychol Res Pr* 2004; 35:42-54
  43. Kendall PC: *The Coping Cat Workbook*. Ardmore, Pa, Workbook Publishing, 1990
  44. Trosper SE, Buzzella BA, Bennett SM, Ehrenreich JT: Emotion regulation in youth with emotional disorders: implications for a unified treatment approach. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2009; 12:234-254
  45. Berman SL, Weems CF, Silverman WK, Kurtines WM: Predictors of outcome in exposure-based cognitive-behavioral treatments for phobic and anxiety disorders in children. *Behav Ther* 2000; 31:713-731
  46. Cobham VE, Dadds MR, Spence SH: The role of parental anxiety in the treatment of childhood anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66:893-905
  47. Kendall PC, Hudson JL, Gosch E, Flannery-Schroeder E, Suveg C: Cognitive-behavioral therapy for anxiety disordered youth: a randomized clinical trial evaluating child and family modalities. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:282-297
  48. Lebowitz ER, Woolston J, Bar-Haim Y, Calvocoressi L, Dauser C, Warnick E, Scahill L, Chakir AR, Shechner T, Hermes H, Vitulano LA, King RA, Leckman JF: Family accommodation in pediatric anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2013; 30:47-54

### **Orientación Clínica: Tratamiento de Trastornos de Ansiedad en Jóvenes**

Tanto la terapia cognitivo-conductual (TCC) como los antidepresivos con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son tratamientos efectivos para los trastornos de ansiedad por separación, ansiedad generalizada y ansiedad social en niños y adolescentes. La combinación de la TCC y un ISRS es superior a cualquiera de ellos por separado. La comorbilidad de los trastornos de ansiedad en niños es la regla y no la excepción. Mohatt *et al.* subrayan la importancia de la intervención precoz en los trastornos de ansiedad infantiles para prevenir un deterioro en el desarrollo y la acumulación de incapacidad funcional. La educación y el entrenamiento de la familia pueden abatir el reforzamiento de la ansiedad y la evitación, pero los padres y madres con sus propios trastornos de ansiedad u otra psicopatología pueden requerir tratamiento por separado.

# Resultados de Salud en la Vida Adulta Vinculados con la Victimización por Hostigamiento en la Infancia: Evidencia de una Cohorte Longitudinal Británica de Nacimientos con un Seguimiento de Cinco Décadas

Ryu Takizawa, M.D., Ph.D.

Barbara Maughan, Ph.D.

Louise Arseneault, Ph.D.

**Objetivo:** Los autores examinaron los resultados en la edad adulta intermedia derivados de la victimización por hostigamiento (*bullying*) en la infancia.

**Método:** Los datos se obtuvieron del Estudio Británico Nacional de Desarrollo Infantil, una cohorte prospectiva de 50 años de los nacimientos registrados en una semana de 1958. Los autores efectuaron regresiones logísticas ordinales y lineales con los datos de 7,771 participantes cuyos padres reportaron exposición al hostigamiento a los siete y a los 11 años de edad y que participaron en evaluaciones de seguimiento entre los 23 y los 50 años. Los criterios de valoración incluyeron las tendencias suicidas y diagnósticos de depresión, trastornos de ansiedad y dependencia del alcohol a los 45 años de edad; malestar psicológico y estado general de salud a los 23 y los 50 años y funcionamiento cognitivo, nivel socioeconómico, relaciones sociales y bienestar a los 50 años.

**Resultados:** Los participantes que fueron víctimas de hostigamiento en la infancia presentaron niveles elevados de malestar psicológico a los 23 y a los 50 años. Las víctimas de hostigamiento frecuente mostraron tasas más altas de depresión (razón de

momios = 1.95, IC del 95% = 1.27 - 2.99), de trastornos de ansiedad (razón de momios = 1.65, IC del 95% = 1.25 - 2.18) y de tendencias suicidas (razón de momios 2.21, IC del 95% = 1.47 - 3.31) que los participantes no victimizados. Los efectos fueron similares a los observados en sujetos ubicados en instituciones de asistencia pública o en hogares sustitutos y a los de un índice de adversidades múltiples en la infancia y siguieron siendo significativos después de controlar por factores correlativos conocidos de la victimización por hostigamiento. La victimización por hostigamiento en la infancia se asoció a una carencia de relaciones sociales, dificultades económicas y percepción de una calidad de vida deficiente a los 50 años.

**Conclusiones:** Los niños que son víctimas de hostigamiento —y especialmente aquellos que son hostigados frecuentemente—, continúan en riesgo de una amplia variedad de consecuencias negativas en los ámbitos social, de salud y económico casi cuatro décadas tras la exposición. Las intervenciones deben reducir la exposición al hostigamiento en la infancia y minimizar los efectos a largo plazo en el bienestar de las víctimas; dichas intervenciones deberán arrojar luz sobre los procesos causales.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:777-784)

Evidencia creciente confirma ahora que ser objeto de hostigamiento (*bullying*) en la infancia pone en riesgo el bienestar de las víctimas jóvenes y contribuye al desarrollo de problemas de salud mental en etapas incipientes de la vida (1). Las víctimas de hostigamiento no sólo presentan altos índices de síntomas de ansiedad y depresión en la infancia y la adolescencia, sino que también muestran índices elevados de autoagresión (2,3), ideas suicidas e intentos de suicidio (4) y síntomas psicóticos (5,6). La victimización por hostigamiento se asocia a resultados precarios en los niños, independientemente de los efectos de problemas previos de ajuste, así como de factores de confusión de naturaleza genética y familiar (7), lo cual indica un efecto mediado por el ambiente sobre el desarrollo de problemas de salud mental en la infancia. Como resultado, la victimización por hostigadores es considerada crecientemente, junto con los malos tratos y el abandono de menores, como una forma de maltrato en la infancia (8).

Sin embargo, a la fecha se sabe relativamente poco acerca de las consecuencias del hostigamiento a largo plazo, puesto que pocos estudios con mediciones de la victimización por hostigamiento en la infancia han rastreado a los participantes hasta la vida adulta. Un estudio prospectivo a nivel nacional de cohortes de nacimientos de Finlandia (9) reveló que las niñas que fueron

víctimas de hostigamiento frecuente en la infancia presentaron tasas más elevadas de intentos de suicidio y de suicidios consumados hasta los 25 años de edad y fueron más propensas a haber recibido tratamiento psiquiátrico en condiciones de hospitalización y a haber utilizado medicamentos psiquiátricos (10). En el caso de los participantes masculinos, las víctimas juveniles mostraron niveles más elevados de trastornos de ansiedad entre los 18 y los 23 años (11) y mayor riesgo de tabaquismo intenso, pero no de ebriedad frecuente, al llegar a los 18 años (12). La información de los resultados en adultos jóvenes en dichos estudios fue recabada de registros del ejército y de expedientes hospitalarios, de modo que pudiera subestimar los niveles globales de malestar. Esta limitación se abordó recientemente en un estudio poblacional de los Estados Unidos (13) que utilizó mediciones prospectivas del hostigamiento entre los nueve y los 16 años y mediciones repetidas de los resultados psiquiátricos hasta los 25 años. Las víctimas de hostigamiento y especialmente las víctimas que también hostigaron a otros exhibieron tasas elevadas de depresión y trastornos de ansiedad al inicio de la edad adulta. Sin embargo, no experimentaron un incremento en el riesgo de trastorno de personalidad antisocial ni de trastornos relacionados con el uso de sustancias.

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha examinado hasta ahora si los efectos adversos del hostigamiento persisten más allá de los primeros años de la edad adulta. Para extender los resultados previos a la edad adulta intermedia, así como a otros ámbitos del funcionamiento en el adulto, investigamos los resultados de la victimización por hostigamiento en la infancia utilizando datos de un seguimiento prospectivo de 50 años de una cohorte británica de nacimientos. Analizamos las asociaciones entre ser hostigado a los 7 y a los 11 años de edad y el malestar psicológico y el estado general de salud tanto en los primeros años de la edad adulta (a los 23 años) como de nuevo en la edad adulta intermedia (50 años). También examinamos las asociaciones entre el hostigamiento en la infancia y los diagnósticos psiquiátricos en la edad adulta intermedia a los 45 años y el funcionamiento cognitivo a los 50 años. Adicionalmente, con el objeto de poder contar con una visión más integral del funcionamiento en las etapas intermedias de la edad adulta, investigamos los resultados socioeconómicos, las relaciones sociales y el bienestar a los 50 años. Todos los análisis fueron controlados por una serie de factores de confusión de la infancia que se sabe están relacionados con el hostigamiento. Finalmente, para obtener una perspectiva comparativa de la fortaleza de las asociaciones entre la victimización por hostigamiento y los resultados en la vida adulta, comparamos los efectos estimados del hostigamiento con los efectos sobre los resultados en la vida adulta vinculados con la exposición a otras formas de adversidad en la infancia.

## Método

### Participantes

Los datos se obtuvieron del Estudio Nacional de Desarrollo Infantil (*National Child Development Study*), específicamente del estudio de la Cohorte Británica de Nacimientos (*British Birth Cohort study*) de 1958 (14). Se recabó información sobre el 98% de todos los nacimientos registrados durante una semana de 1958 en Inglaterra, Escocia y Gales (17,638 participantes). Los seguimientos subsiguientes tuvieron lugar a los 7, 11 y 16 años en la infancia y a los 23, 33, 42, 45 y 50 años en la vida adulta. Durante las encuestas de la infancia, la muestra se incrementó con 920 hijos de inmigrantes al Reino Unido que nacieron en la semana del estudio, para un total de 18,558 miembros en la cohorte. Reportamos acerca de los datos recabados de los contactos en la infancia a los 7 y a los 11 años de edad y de los contactos de seguimiento en la edad adulta a los 23, a los 45 y a los 50 años. Tras una descripción completa del estudio a los participantes, se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la entrevista clínica a los 45 años de edad. La aprobación ética fue otorgada por el Comité Multicéntrico Suroriental de Ética en la Investigación.

### Evaluación del Hostigamiento

La exposición al hostigamiento se evaluó por medio de entrevistas a los padres cuando los participantes tenían 7 y 11 años. A cada edad, se preguntó a los padres si nunca, a veces o frecuentemente su hijo/a había sido víctima de hostigamiento por parte de otros niños. Combinamos las respuestas de ambas entrevistas ( $N = 11,872$ ) a fin de crear un indicador de tres niveles de exposición al hostigamiento en la infancia: 0 = nunca hostigado (nunca, tanto a los 7 como a los 11 años); 1 = hostigado ocasionalmente (a veces a cualquier edad); y 2 = hostigado frecuentemente (frecuentemente a cualquier edad o a veces en ambas edades). Cuando sólo estuvo disponible una entrevista con los padres ( $N = 2,511$  a los 7 años;  $N = 1,563$  a los 11 años), se utilizaron las respuestas de dicha entrevista, lo cual proporcionó evaluaciones del hostigamiento en el 86% de los miembros de la cohorte.

Se ha demostrado que los reportes de victimización por hostigamiento de madres e hijos se vinculan de igual manera con problemas emocionales y conductuales (15). Aunque el nivel de acuerdo entre los informantes suele ser bajo (16,17), esto sugiere que ambos informantes ofrecen una perspectiva única y significativa sobre la victimización por hostigamiento.

### Factores de Confusión en la Infancia

El coeficiente intelectual (CI) en la infancia se evaluó a los 11 años mediante una prueba normalizada de capacidad general de 80 incisos (18).

Las escalas de los problemas de conductas de interiorización y exteriorización en la infancia fueron derivadas de las calificaciones de los maestros en las Guías de Ajuste Social de Bristol (19) (precursoras de calificaciones conductuales más recientes) a los 7 y a los 11 años. Dichas escalas muestran una confiabilidad adecuada y son predictivas de morbilidad psiquiátrica en la vida adulta (20). Utilizamos la media de los puntajes entre los 7 y los 11 años cuando ambas mediciones estuvieron disponibles ( $N = 12,781$ ) y las mediciones de una sola edad para el resto de la muestra ( $N = 3,522$ ). La clase social de la familia en la infancia se clasificó con base en la ocupación del padre cuando el niño tenía siete años y se estratificó como profesional/gerencial/técnica, otra no manual calificada, manual calificada y manual no calificada (21). La adversidad en la infancia se evaluó a partir de reportes tanto prospectivos como retrospectivos. Prospectivamente, en el contacto a la edad de 11 años, los padres y cuidadores reportaron si el niño había estado alguna vez bajo el cuidado de la autoridad local o de algún voluntariado. Además, la información recabada de padres y maestros se utilizó para crear una escala de ocho incisos de bajo nivel de involucramiento parental, la cual incluyó indicadores de la apariencia física del niño y de las actividades de los padres con el niño a los 7 y a los 11 años (22). Retrospectivamente, a los 45 años de edad, los participantes llenaron un cuestionario de 16 incisos con respecto a su exposición a una variedad de adversidades en la infancia, entre ellas: pobreza, salud mental de los padres, problemas de drogas o alcoholismo, conflictos familiares, maltratos físicos y abuso sexual (23). Agrupamos las respuestas en aquellas que reportaron ninguna (47%), una (25%) y dos o más adversidades (28%).

### Resultados en la Vida Adulta

El malestar psicológico a los 23 y a los 50 años se midió con una versión de nueve incisos del Inventario de Malestar, una herramienta ampliamente utilizada para medir bajos niveles anímicos con validez demostrada en esta muestra (24). La confiabilidad interna fue aceptable a ambas edades (23 años,  $\alpha = 0.70$ ; 50 años,  $\alpha = 0.79$ ). Los trastornos depresivos y de ansiedad (semana precedente) se evaluaron a los 45 años utilizando los módulos de depresión y ansiedad del Formulario Modificado de la Entrevista Clínica (25), el cual fue administrado por enfermeras investigadoras capacitadas mediante el uso de entrevistas personales auxiliadas por computadora como parte de una exploración clínica en los domicilios de los participantes. Los diagnósticos se establecieron de conformidad con los algoritmos convencionales de diagnóstico de la CIE-10. Utilizamos medidas sintéticas de 1) los trastornos depresivos (leve, moderado y severo); 2) cualquier trastorno de ansiedad (incluido el trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, fobia social, trastorno de pánico y agorafobia); y 3) cualquier trastorno de ansiedad o depresivo. Las evaluaciones a los 45 años también incluyeron preguntas relacionadas con ideas y planeación suicida, y el AUDIT (26), un cuestionario de escrutinio de 10 incisos diseñado por la Organización Mundial de la Salud, se utilizó para identificar la dependencia leve del alcohol. Los participantes calificaron su estado general de salud (27), a los 23 y a los 50 años, como excelente (un puntaje de uno a los 23 y a los 50 años), precario (un puntaje de 4 a los 23 años y de 5 a los 50 años). Para facilitar las comparaciones a través de la edad, unificamos ambas escalas. Las entrevistas a los 50 años también incluyeron pruebas de la función cognitiva, entre ellas tareas de recuerdo de palabras en las cuales se leyó a los participantes una lista de 10 palabras comunes (*v.gr.*, niño, libro y árbol) y se les pidió recordarlas inmediatamente y al cabo de cinco minutos (28). Utilizamos los resultados de la tarea de recuerdo diferido (rango = 0 - 10). Excluimos de los análisis a cualquiera de los participantes cuando la presencia de otros al momento de las pruebas u otros factores contextuales pudieran haber afectado su desempeño ( $N = 523$ ).

Los datos de las entrevistas a los 50 años también aportaron una variedad de indicadores sociodemográficos en la edad adulta intermedia, entre ellos 1) máximo nivel de escolaridad alcanzado (1 = ninguna formación académica; 2 = niveles de educación media-media superior; 3 = diplomados, formación calificada para docencia o enfermería; 4 = nivel de licenciatura y títulos académicos superiores); 2) situación de pareja actual (vive con una pareja o solo/a); 3) situación laboral actual (empleado o desempleado) en el caso de los participantes en el mercado laboral (*i.e.*, exclusión de los individuos involucrados en actividades de formación académica de tiempo completo o económicamente inactivos); y 4) salario neto semanal actual en libras esterlinas. Los participantes reportaron qué tan frecuentemente se habían reunido con amigos en las últimas dos semanas (1 = en ninguna

ocasión; 4 = más de seis veces) y calificaron el apoyo social con el que contaban (1 = ninguno; 4 = bastante) en diferentes situaciones (*v.gr.*, “Si estuviera usted en cama enfermo ¿qué tanto podría usted contar con que las personas a su alrededor le ayudarían?”). Los participantes también llenaron una versión de 12 incisos de la escala CASP de calidad de vida (los puntajes más altos indican un nivel más alto de bienestar) (29) y dos evaluaciones de 11 puntos de satisfacción con la vida, la primera relacionada con la satisfacción “con la forma en que la vida ha resultado hasta ahora” y la segunda relacionada con “...qué tan (satisfecho) espera usted estar dentro de 10 años”.

### Disminución del Tamaño de la Muestra

El nivel de retención de la muestra en la infancia fue alto (92% a los 7 y 11 años de edad) (14). Las tasas de retención fueron un tanto más bajas en la edad adulta y se contó con datos en el 76% de los participantes elegibles al seguimiento de los 23 años de edad, en el 78% a los 45 años y en el 61% a los 50 años. Adoptamos una estrategia conservadora y reportamos acerca de 7,771 miembros de la cohorte con datos completos sobre victimización por hostigamiento a los 7 y a los 11 años de edad y malestar psicológico a los 23 y a los 50 años. La disponibilidad de datos no estuvo relacionada con la exposición al hostigamiento en la infancia (ver Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña a la edición en Internet del presente artículo), pero fue pronosticada por el género masculino, CI bajo, clase social baja en la infancia, bajo nivel de involucramiento parental y problemas de interiorización y exteriorización. Derivamos pesos de probabilidad inversa (30) a partir de un análisis de regresión logística que predijo la disponibilidad de datos completos sobre hostigamiento en la infancia y malestar psicológico a los 23 y a los 50 años, entre ellos las variables antes descritas. Incluimos estos pesos en todos los análisis.

### Análisis Estadísticos

Examinamos las asociaciones entre la victimización por hostigamiento y las características concurrentes de la infancia por medio de un análisis de varianza y regresiones logísticas ordinales. Utilizamos análisis de regresión logística ordinal para examinar las relaciones entre la victimización por hostigamiento en la infancia y los resultados de salud en la edad adulta y para comparar los efectos con la exposición a otras adversidades en la infancia. Para comprobar su consistencia, todos los análisis se ajustaron por los factores de confusión de la infancia atrás descritos como covariables. Efectuamos análisis ordinales logísticos y de regresión lineal adicionales a

fin de examinar los vínculos entre la victimización por hostigamiento y los índices de nivel socioeconómico, relaciones sociales y calidad de vida en la vida adulta, controlando nuevamente por factores de confusión. Utilizamos estimaciones de varianza consistentes (tipo sándwich) a fin de ajustar los errores estándar de los parámetros estimados para los pesos de las muestras aplicados a las observaciones. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA, versión 11.2 (31).

## Resultados

### Victimización por Hostigamiento en la Infancia

En concordancia con hallazgos contemporáneos, el hostigamiento en la infancia fue relativamente frecuente en esta cohorte de los años cincuenta; poco más de la cuarta parte de los niños (28%) había sido expuesta a hostigamiento ocasional y el 15% había sido hostigado frecuentemente. Los factores correlativos vinculados con la victimización por hostigamiento también resultaron similares a los reportados en cohortes más recientes (Tabla 1). El hostigamiento en la infancia se asoció a la pertenencia al género masculino y al hecho de tener padres con ocupaciones manuales, a un bajo nivel de involucramiento parental y a haber estado bajo el cuidado de instituciones de asistencia pública u hogares sustitutos, así como a reportes retrospectivos de haber experimentado dos o más adversidades en la infancia. Además, los niños que habían sido víctimas de hostigamiento presentaron puntajes de CI más bajos y tasas más elevadas de problemas de interiorización y exteriorización en la infancia que los participantes no victimizados.

### Victimización por Hostigamiento en la Infancia y Resultados de Salud en la Vida Adulta

La victimización por hostigamiento se asoció a resultados de salud más precarios en la vida adulta (Tabla 2). Ser hostigado (ocasional o frecuentemente) se asoció a niveles más altos de malestar psicológico tanto a los 23 como a los 50 años, casi 40 años tras la exposición. El hostigamiento frecuente se vinculó a un

TABLA 1. Asociaciones Entre Ser Hostigado y Características Demográficas de la Infancia<sup>a</sup>

Característica de la infancia	Hostigados a los 7 y los 11 Años						Diferencia entre Grupos	
	Nunca (N = 4,557)		Ocasionalmente (N = 2,128)		Frecuentemente (N = 1,086)			
	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$ (gl = 3)	p
Clase social de los padres							49.17	< 0.001
Profesional/gerencial	1,120	21.7	418	16.8	174	14.3		
Calificado no manual	480	9.8	240	10.3	91	7.6		
Calificado manual	1,906	43.8	905	43.6	517	47.8		
Semicalificado/no calificado manual	1,023	24.7	559	29.3	304	30.2		
Número de adversidades en la infancia							41.05	< 0.001
0	1,901	47.3	777	41.8	364	39.0		
1	988	24.9	453	25.0	235	25.8		
2 o más	1,071	27.8	568	33.2	324	35.2		
Ubicación en institución de asistencia pública u hogar sustituto	99	2.4	65	3.4	40	4.1	7.91	0.048
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	F	p
Bajo nivel de involucramiento parental	1.0	1.3	1.3	1.5	1.4	1.6	33.16	< 0.001
CI en la infancia <sup>b</sup>	44.7	15.0	41.9	15.5	40.2	15.4	44.08	< 0.001
Problemas de interiorización	1.9	0.0	2.0	0.9	2.2	0.9	58.79	< 0.001
Problemas de exteriorización	1.9	0.9	2.0	0.9	2.1	1.0	18.96	< 0.001

<sup>a</sup> Reportamos valores N no ponderados, pero porcentajes, medias y desviaciones estándar ponderados. Todas las diferencias entre grupos se ajustaron por género. La adversidad en la infancia incluyó pobreza, salud mental y problemas de drogas/alcohol de los padres, conflictos familiares y malos tratos físicos y abuso sexual.

<sup>b</sup> Se registró una interacción significativa del género con el estado de hostigamiento exclusivamente en el CI en la infancia. Las diferencias entre grupos fueron significativas en los hombres (F = 12.1, p < 0.001), pero fueron más pronunciadas en las mujeres (F = 37.4, p < 0.001).



TABLA 2. Asociaciones Entre las Experiencias Adversas en la Infancia y los Resultados de Salud en la Vida Adulta<sup>a</sup>

Resultados de Salud en la Edad Adulta	Hostigados a los 7 y a los 11 años				Ubicación en Institución de Asistencia Pública u Hogar Sustituto (N = 204)		Adversidad en la Infancia			
	Ocasionalmente (N = 2,128)		Frecuentemente (N = 1,086)		Razón de Momios	IC del 95%	Una Adversidad (N = 1,676)		≥ 2 Adversidades (N = 1,963)	
	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%			Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%
Malestar psicológico a los 23 años <sup>b</sup>	<b>1.51</b>	1.37 – 1.68	<b>1.82</b>	1.60 – 2.08	<b>1.41</b>	1.07 – 1.85	<b>1.30</b>	1.15 – 1.47	<b>2.14</b>	1.91 – 2.40
Malestar psicológico a los 50 años	<b>1.39</b>	1.26 – 1.54	<b>1.49</b>	1.30 – 1.70	<b>1.59</b>	1.17 – 2.15	<b>1.33</b>	1.19 – 1.50	<b>2.45</b>	2.18 – 2.74
Resultados psiquiátricos a los 45 años										
Depresión o trastornos de ansiedad	<b>1.25</b>	1.01 – 1.55	<b>1.75</b>	1.37 – 2.24	1.48	0.91 – 2.42	1.32	0.99 – 1.76	<b>3.60</b>	2.87 – 4.53
Depresión	1.71	1.19 – 2.47	<b>1.95</b>	1.27 – 2.99	<b>2.14</b>	1.03 – 4.45	1.18	0.70 – 1.98	<b>3.72</b>	2.48 – 5.58
Cualquier trastorno de ansiedad	1.14	0.89 – 1.47	<b>1.65</b>	1.25 – 2.18	1.34	0.76 – 2.36	1.32	0.95 – 1.84	<b>3.48</b>	2.69 – 4.51
Tendencias suicidas	1.45	0.99 – 2.12	<b>2.21</b>	1.47 – 3.31	<b>3.25</b>	1.82 – 5.81	<b>1.74</b>	1.05 – 2.89	<b>4.02</b>	2.65 – 6.10
Dependencia del alcohol	1.00	0.67 – 1.48	1.13	0.71 – 1.81	1.40	0.55 – 3.58	1.37	0.84 – 2.23	<b>2.80</b>	1.88 – 4.17
Estado general de salud a los 23 años (puntaje z)	<b>1.33</b>	1.19 – 1.48	<b>1.47</b>	1.28 – 1.69	<b>1.59</b>	1.15 – 2.18	<b>1.16</b>	1.02 – 1.31	<b>1.29</b>	1.15 – 1.46
Estado general de salud a los 50 años (puntaje z)	<b>1.33</b>	1.20 – 1.47	<b>1.63</b>	1.43 – 1.85	<b>1.94</b>	1.43 – 2.62	<b>1.24</b>	1.10 – 1.39	<b>1.57</b>	1.40 – 1.75
Funcionamiento cognitivo a los 50 años <sup>c</sup>	<b>0.81</b>	0.73 – 0.90	<b>0.70</b>	0.61 – 0.90	<b>0.68</b>	0.53 – 0.88	1.05	0.94 – 1.18	0.99	0.89 – 1.11

<sup>a</sup> Los hallazgos significativos se reportan en negritas. Reportamos valores N no ponderados, pero razones de momios ponderadas. Todas las estimaciones de las asociaciones están controladas por género.

<sup>b</sup> Se encontró una interacción significativa del género con la condición de víctima de hostigamiento exclusivamente en el malestar psicológico a los 23 años. Las estimaciones de las asociaciones con la condición de víctima de hostigamiento fueron significativas en los hombres (hostigados ocasionalmente: razón de momios = 1.51, IC del 95% = 1.29 – 1.76; hostigados frecuentemente: razón de momios = 1.61, IC del 95% = 1.33 – 1.95) pero fueron más pronunciadas en las mujeres (hostigadas ocasionalmente: razón de momios = 1.51, IC del 95% = 1.32 – 1.74; hostigadas frecuentemente: razón de momios = 2.07, IC del 95% = 1.73 – 2.48).

<sup>c</sup> Estimaciones de la asociación con el funcionamiento cognitivo ajustadas por el horario de las pruebas (am/pm/tarde), la forma de administración (voz por computadora/entrevistador) y la lista de palabras (a/b/c/d). Se excluyó de los análisis a cualquier participante cuando la presencia de otros al momento de las pruebas o cualquier otro factor contextual pudieran haber afectado el desempeño (N = 523).

riesgo más elevado tanto de depresión como de trastornos de ansiedad a los 45 años, así como a tendencias suicidas. Los niños que fueron hostigados ocasionalmente experimentaron un mayor riesgo de depresión. Por contraste, los niños hostigados no mostraron índices elevados de dependencia del alcohol en la edad adulta intermedia. El incremento en el riesgo de problemas de salud mental en la edad adulta entre los niños hostigados fue de parecida magnitud al de los riesgos que enfrentaron los participantes que habían sido ubicados en instituciones de asistencia pública u hogares sustitutos en la infancia o que reportaron múltiples adversidades en la infancia (Tabla 2). Ser hostigado en la infancia también se relacionó con calificaciones de un estado general de salud deficiente en las autoevaluaciones a los 23 y a los 50 años, así como a un funcionamiento cognitivo precario a los 50 años (Tabla 2).

La victimización por hostigamiento permaneció vinculada a los resultados de salud en la edad adulta tras el ajuste por los efectos de confusión del CI en la infancia, el nivel socioeconómico de los padres, el bajo nivel de involucramiento parental y los problemas tanto de interiorización como de exteriorización en la infancia (Tabla 3). Además, dichas asociaciones con los resultados de salud mental a los 45 años se mantuvieron firmes tras los controles simultáneos por todos los factores de confusión en la infancia y también tras el ajuste adicional por la ubicación en instituciones de asistencia pública u hogares sustitutos y las adversidades en la infancia (Tabla 3).

**Victimización por Hostigamiento en la Infancia y Resultados Socioeconómicos, Relaciones y Bienestar en la Vida Adulta**

Las repercusiones de la victimización por hostigamiento no se limitaron a indicadores de salud en la edad adulta. Los niños que fueron hostigados frecuentemente mostraron niveles de escolaridad más bajos en la edad adulta intermedia y los hombres en el mercado

laboral fueron más propensos a estar desempleados y a ganar menos que sus pares (Tabla 4). Las relaciones sociales en la vida adulta también se vieron afectadas; los niños que fueron hostigados experimentaron mayores riesgos de vivir sin un cónyuge o pareja a los 50 años y fueron menos propensos a contar con acceso a algún apoyo social al caer enfermos. La victimización por hostigamiento también afectó el bienestar en la vida adulta; ser hostigado se asoció a la percepción de una calidad de vida más baja a los 50 años y a un nivel más bajo de satisfacción con la vida hasta el momento. Los miembros de la cohorte que habían sido hostigados frecuentemente también previeron menos satisfacción con la vida en los años por venir. Al controlar por factores de confusión de la infancia, la victimización por hostigamiento se vinculó marginalmente con el desempleo (en los hombres), el salario neto (en los hombres) y con haberse reunido con amigos en las últimas dos semanas. Todas las demás asociaciones permanecieron significativas.

**Discusión**

Dan Olweus (32) fue el primero en examinar los efectos duraderos del hostigamiento al demostrar que víctimas jóvenes de sexo masculino presentaban niveles más altos de depresión y niveles más bajos de autoestima en las fases iniciales de la vida adulta que sus contemporáneos no hostigados. Veinte años después, utilizando datos de una amplia cohorte prospectiva británica de nacimientos, nuestro estudio muestra que el hostigamiento en la infancia conserva asociaciones con resultados precarios de salud mental, física y cognitiva cuando menos hasta la edad adulta intermedia, 40 años tras la exposición. Los efectos fueron modestos, pero análogos a los de otras formas de adversidad en la infancia y siguieron siendo significativos tras el ajuste por factores correlativos establecidos de la victimización por hostigamiento, incluidos los

TABLA 3. Asociaciones Entre el Hostigamiento en la Infancia y los Resultados de Salud Mental en la Vida Adulta Controladas por Factores de Confusión<sup>a</sup>

Resultados de Salud Mental	Control por Todos los Factores de Confusión de la Infancia <sup>b</sup>		Todos los Factores de Confusión de la Infancia más Ubicación en Institución de Asistencia Pública u Hogar Sustituto y Adversidad en la Infancia <sup>b</sup>	
	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%
Malestar psicológico a los 23 años				
Hostigado ocasionalmente	<b>1.38</b>	1.24 – 1.53	<b>1.38</b>	1.23 – 1.55
Hostigado frecuentemente	<b>1.57</b>	1.37 – 1.80	<b>1.51</b>	1.30 – 1.75
Malestar psicológico a los 50 años				
Hostigado ocasionalmente	<b>1.33</b>	1.20 – 1.47	<b>1.29</b>	1.15 – 1.44
Hostigado frecuentemente	<b>1.37</b>	1.19 – 1.56	<b>1.28</b>	1.11 – 1.48
Depresión o trastornos de ansiedad a los 45 años				
Hostigado ocasionalmente	1.14	0.91 – 1.42	1.10	0.88 – 1.38
Hostigado frecuentemente	<b>1.50</b>	1.16 – 1.93	<b>1.40</b>	1.08 – 1.80
Depresión a los 45 años				
Hostigado ocasionalmente	<b>1.56</b>	1.08 – 2.24	<b>1.52</b>	1.05 – 2.19
Hostigado frecuentemente	<b>1.65</b>	1.07 – 2.54	<b>1.54</b>	1.00 – 2.39
Cualquier trastorno de ansiedad a los 45 años				
Hostigado ocasionalmente	1.05	0.81 – 1.35	1.01	0.78 – 1.31
Hostigado frecuentemente	<b>1.42</b>	1.06 – 1.89	<b>1.34</b>	1.01 – 1.80
Tendencias suicidas a los 45 años				
Hostigado ocasionalmente	1.23	0.83 – 1.81	1.19	0.81 – 1.77
Hostigado frecuentemente	<b>1.66</b>	1.09 – 2.52	<b>1.57</b>	1.02 – 2.39

<sup>a</sup> Los hallazgos significativos se reportan en negritas. Todas las estimaciones de asociaciones están controladas por género y factores como se señaló arriba. Ver la Tabla S3 en el suplemento de datos en Internet donde se presentan las estimaciones de las asociaciones controladas por cada factor de confusión de la infancia por separado.

<sup>b</sup> Los factores de confusión incluyen el CI en la infancia, la clase social de los padres, el bajo nivel de involucramiento parental y problemas de interiorización y exteriorización. La adversidad en la infancia incluyó pobreza, salud mental y problemas de drogas/alcohol en los padres, conflictos familiares y malos tratos físicos y abuso sexual.

problemas tanto de interiorización como de exteriorización en la infancia y la exposición a otras formas de adversidad en etapas incipientes de la vida. Asimismo, observamos que la victimización por hostigamiento también se asoció a relaciones sociales precarias, dificultades económicas y percepción de una calidad de vida más baja en la fase intermedia de la edad adulta. Cuarenta años tras la exposición, los individuos que habían sido hostigados en la infancia seguían mostrando secuelas negativas persistentes y generalizadas.

Tres hallazgos merecen mención especial. Primeramente, las estimaciones de las asociaciones entre la victimización por hostigamiento y los resultados en la vida adulta fueron modestas, pero mostraron solidez ante el ajuste por diversos factores de confusión clave. La fortaleza de los vínculos que observamos –con una mayoría de las razones de momios en torno a 1.5– probablemente refleja las cuatro décadas que separaron la exposición al hostigamiento y las evaluaciones de los resultados postreros. Los hallazgos son convincentes al demostrar que la contribución independiente de la victimización por hostigamiento sobrevive las pruebas del tiempo y los efectos de confusión. Por supuesto, es poco probable que el hostigamiento opere de manera aislada para crear las adversidades ocurridas a lo largo de toda la vida. Estudios futuros deberán examinar la victimización por hostigamiento en el contexto de otras formas de maltrato a los menores e identificar los caminos que conducen a resultados negativos en la vida adulta.

En segundo lugar, las asociaciones longitudinales entre la victimización por hostigamiento y los resultados en la vida adulta fueron semejantes a las de la ubicación en instituciones de asistencia pública u hogares sustitutos o de la exposición a adversidades múltiples dentro de la familia. Los efectos a largo plazo de estas formas de adversidad en la infancia han sido documentados ampliamente (33). Nuestros hallazgos sugieren que el hostigamiento deja rastros similares a largo plazo que siguen siendo evidentes una vez consolidada la edad adulta.

En tercer lugar, las repercusiones de la victimización por hostigamiento son generalizadas y afectan varias esferas de la vida de la víctima. El presente estudio es de los primeros en mostrar que el hostigamiento en la infancia influye no sólo en la salud mental de las víctimas, sino también en los resultados sociales y económicos. Hallazgos del estudio de Great Smoky Mountains demostraron que la victimización por hostigamiento en la infancia se asociaba a variaciones en la salud, la solvencia económica y las relaciones sociales a los 25 años de edad (34). Además, nuestros hallazgos indican que el hostigamiento también influyó en el funcionamiento cognitivo posterior, muy por encima de los controles por el CI en la infancia. Quedan por esclarecerse los mecanismos subyacentes a dicha relación. Por un lado, podría reflejar los vínculos entre el maltrato y los problemas cognitivos observados en otros estudios en la infancia (35). Por el otro, es posible que la victimización por hostigamiento contribuya al envejecimiento precoz, como se encontró en la investigación sobre el acortamiento de los telómeros que es contingente en otras formas de maltrato (36,37). Llama la atención que, a semejanza de Copeland y colaboradores (13), nosotros encontramos que la victimización por hostigamiento no se asoció a un incremento en el riesgo de dependencia del alcohol en la vida adulta en la cohorte del Estudio Nacional de Desarrollo Infantil. Las vías de desarrollo que conducen a problemas con el alcohol se inician en la adolescencia y a menudo involucran influencias de otros adolescentes, algo a lo que las víctimas jóvenes de hostigamiento pueden estar menos expuestas dadas sus dificultades con sus coetáneos.

Los mecanismos del desarrollo que equiparan a la victimización por hostigamiento en la infancia en una salud mental, física y cognitiva precaria siguen siendo poco claros. Una posibilidad sería que los malos resultados en materia de salud mental están en función de los síntomas que se desarrollaron en un tiempo más próximo a la exposición al hostigamiento. Los signos no tratados de malestar que aparecen en etapas incipientes de la vida pueden ser precursores tempranos de una vida caracterizada por

**TABLA 4. Asociaciones entre el Hostigamiento en la Infancia y el Nivel Socioeconómico, las Relaciones Sociales y la Calidad de Vida en la Edad Adulta Intermedia<sup>a</sup>**

Resultados en la Edad Adulta Intermedia	Hostigados a los 7 y los 11 Años <sup>a</sup>						Estimaciones de las Asociaciones			
	Nunca (N = 4,557)		Ocasionalmente (N = 2,128)		Frecuentemente (N = 1,086)		Hostigado Ocasionalmente		Hostigado Frecuentemente	
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%
<b>Nivel Socioeconómico a los 50 años</b>										
Máximo nivel de escolaridad							1.00	0.90 – 1.12	<b>0.81</b>	0.71 – 0.93
Ninguna formación académica	658	16.8	376	20.6	272	28.7				
Educación media-media superior	2,267	51.3	1,071	51.9	510	46.7				
Diplomado/docencia/enfermería	656	13.5	275	11.7	130	10.8				
Estudios superiores	976	18.4	406	15.8	174	13.8				
<b>Desempleo<sup>b</sup></b>										
Hombres	61	3.1	34	3.5	26	5.7	0.98	0.61 – 1.57	0.62 <sup>c</sup>	0.37 – 1.03
Mujeres	37	1.9	16	2.3	8	1.6	0.94	0.51 – 1.73	1.48	0.59 – 3.74
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	beta	IC del 95%	beta	IC del 95%
<b>Salario neto (£ por semana)<sup>b</sup></b>										
Hombre	333.9	377.0	317.4	340.4	281.9	336.0	-1.13	-27.1 a 24.9	-27.2 <sup>c</sup>	-59.3 a 4.94
Mujer	203.1	217.4	195.7	202.7	172.2	167.5	4.88	-10.2 a 19.9	-10.3	-27.5 a 6.91
	N	%	N	%	N	%	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%
<b>Relaciones Sociales a los 50 años</b>										
Vive con una pareja	3,718	81.4	1,679	78.6	830	75.5	0.88 <sup>c</sup>	0.76 – 1.01	<b>0.76</b>	0.64 – 0.90
Se reunió con amigos en las últimas dos semanas							0.92	0.83 – 1.02	0.89 <sup>c</sup>	0.78 – 1.01
En ninguna ocasión	758	16.7	395	19.0	204	18.8				
Una o dos veces	2,098	45.8	983	45.0	511	47.2				
Más de tres veces	1,701	37.5	750	35.9	371	34.0				
<b>Apoyo social al caer enfermo en cama</b>										
Ninguno	78	1.7	36	1.7	25	2.3	<b>0.87</b>	0.76 – 0.99	<b>0.74</b>	0.62 – 0.87
Poco	311	6.8	149	7.2	95	9.1				
Hasta cierto punto	537	22.0	290	13.6	157	13.9				
Bastante	3,628	80.5	1,652	77.5	808	74.6				
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Razón de Momios	IC del 95%	Razón de Momios	IC del 95%
<b>Calidad de Vida a los 50 Años<sup>d</sup></b>										
Calidad de vida	26.5	5.6	25.6	5.8	25.3	6.0	<b>0.80</b>	0.72 – 0.89	<b>0.73</b>	0.64 – 0.84
Satisfacción con la vida hasta ahora	7.39	1.77	7.23	1.91	7.03	1.98	0.91 <sup>c</sup>	0.82 – 1.01	<b>0.77</b>	0.68 – 0.88
Satisfacción con la vida prevista, 10 años más tarde	7.74	1.74	7.64	1.86	7.45	2.00	0.98	0.88 – 1.08	<b>0.86</b>	0.75 – 0.99

<sup>a</sup> Reportamos valores *N* no ponderados, pero porcentajes, medias y desviaciones estándar ponderados. Los hallazgos significativos se reportan en negritas. Todas las estimaciones de las asociaciones se ajustaron por género y por todos los factores de confusión en la infancia, excepto por el desempleo y el salario neto (menos el factor del género).

<sup>b</sup> En el presente análisis incluimos exclusivamente a los participantes insertos en el mercado laboral, excluyendo a todos los demás involucrados en actividades de formación académica de tiempo completo o económicamente inactivos (trabajo doméstico, enfermedad, discapacidad, vacaciones prolongadas, etc.). Hombres, *N* = 3,488; Mujeres, *N* = 3,379.

<sup>c</sup> Significativo a nivel de tendencia (*p* < 0.10)

<sup>d</sup> Cada inciso de la escala de calidad de vida se enunció positivamente y se calificó de 1 = a menudo a 4 = nunca. La satisfacción con la vida, hasta el momento y a futuro, se calificó de 0 = completamente insatisfecho a 10 = plenamente satisfecho.

síntomas de ansiedad y depresión. Una segunda posibilidad estriba en que la victimización por hostigamiento genera más maltrato de parte de los coetáneos o los adultos, lo cual forma la primera etapa de un ciclo de victimización que se perpetúa a sí mismo en el curso del tiempo y en diversas situaciones. Estudios anteriores han mostrado que los niños expuestos a la violencia se encuentran en mayor riesgo de una revictimización de este tipo y también de verse sometidos a diversos tipos de violencia (38,39). Finalmente, en concordancia con hipótesis derivadas de las teorías de incrustación biológica del estrés (40), estudios previos han mostrado que la victimización por hostigamiento en la infancia se asocia a una inhibición de la respuesta del cortisol (41) y a superiores niveles de metilación del gen transportador de serotonina (42). Efectos de este tipo podrían constituir otras vías que conducen a la persistencia de resultados negativos en el transcurso de la vida.

Nuestros hallazgos deben interpretarse a la luz de varias limitaciones. En primer lugar, no se mostró a los padres una definición del hostigamiento ni se les instruyó para considerar un periodo de reporte en particular. No obstante, la prevalencia del hostigamiento y sus asociaciones con factores correlativos de la infancia fueron similares a las que se reportan en la actualidad, lo cual sugiere que las ideas respecto al concepto no han cambiado mucho con el paso de los años. En segundo lugar, el Estudio Nacional de Desarrollo Infantil no incluyó preguntas relativas a los propios actos de hostigamiento de los participantes. En consecuencia, no fuimos capaces de identificar a los niños que fueron a la vez víctimas y victimarios. Estudios anteriores sugieren que los vínculos que observamos son parcialmente inducidos por este grupo (13). En tercer lugar, la reducción del tamaño de la muestra del Estudio Nacional de Desarrollo Infantil a lo largo de

cinco décadas de evaluación no fue desdeñable, aunque es poco probable que esto afectara el patrón de nuestros hallazgos; los abandonos no estuvieron relacionados con la victimización por hostigamiento (ver la Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet), además de que controlamos por otros efectos de exclusión selectiva mediante la asignación de pesos en todos los análisis. En cuarto lugar, la depresión y los trastornos de ansiedad evaluados en el Estudio Nacional de Desarrollo Infantil se limitaron a la semana precedente. Esto se ve reflejado por las tasas relativamente bajas de prevalencia de dichos trastornos. Por lo tanto, nuestro estudio no capta un número desconocido de casos con un trastorno psiquiátrico. Sin embargo, las repercusiones de esto en nuestros hallazgos probablemente consistirían en una subestimación de las asociaciones entre la victimización en la infancia y los problemas psiquiátricos en la edad adulta intermedia. En consecuencia, es probable que las conclusiones que reportamos sean una estimación conservadora de las verdaderas relaciones entre la victimización por hostigamiento en la infancia y la psicopatología en la etapa intermedia de la edad adulta. En quinto lugar, si bien controlamos por una amplia variedad de potenciales factores de confusión, queda la posibilidad de que existan otros factores no evaluados en el Estudio Nacional de Desarrollo Infantil que podrían explicar por qué las víctimas jóvenes de hostigamiento enfrentan resultados precarios de salud en etapas posteriores de la vida. Estos factores no medidos limitan las inferencias causales relativas a la victimización por hostigamiento en la infancia. Examinamos otros posibles efectos de confusión, entre ellos las discapacidades físicas, el número de habitantes en el hogar, el orden de nacimiento, dificultades familiares y disputas con los hermanos, pero no incluimos dichas variables en pruebas posteriores debido a que no mantuvieron asociaciones significativas con los resultados en la vida adulta en análisis multivariantes.

## Conclusiones e Implicaciones

Como otras formas de maltrato en la infancia, la victimización por hostigamiento ejerce un efecto generalizado sobre resultados funcionales y de salud incluso hasta la edad adulta intermedia. Además de abatir las conductas de hostigamiento en los primeros años, nuestros hallazgos sugieren que los esfuerzos de las intervenciones deben tratar de minimizar los resultados precarios de salud en las víctimas jóvenes de hostigamiento. Esto puede no sólo detener el sufrimiento de los niños, sino que también puede ayudar a prevenir problemas que persisten en la adolescencia y la vida adulta. Nuestros hallazgos también enfatizan la importancia de adquirir un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes a la persistencia y generalización de las consecuencias de la victimización por hostigamiento en la infancia. Estos mecanismos de riesgo podrían volverse objetivos adecuados para programas de intervención diseñados a fin de revertir los efectos de la adversidad en los primeros años de vida más adelante en el transcurso de la existencia. Investigaciones futuras para esclarecer las vías biológicas, conductuales o sociales de la victimización por hostigamiento en la infancia que conducen a resultados negativos en la vida adulta podrían ayudar a desarrollar estrategias efectivas de intervención con el propósito de revertir los efectos que padecen las víctimas jóvenes de hostigamiento y posiblemente modificar el curso de sus trayectorias a largo plazo.

Los autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

El Dr. Takizawa contó con pleno acceso a todos los datos en el estudio, efectuó todos los análisis estadísticos y asume la responsabilidad por la precisión de los análisis de los datos. Los doctores Takizawa, Maughan y Arseneault son responsables del concepto y diseño del estudio, de la interpretación de los datos y de la redacción y revisión del manuscrito en cuanto a la importancia de su contenido intelectual.

Los autores expresan su agradecimiento a todos los participantes en el Estudio Nacional de Desarrollo Infantil de 1958; al Centre for Longitudinal Studies (CLS), Institute of Education, por el uso de dicha información; y al Economic and Social Data Service (ESDS) por facilitar el acceso a los datos. Ni CLS ni ESDS asumen ninguna responsabilidad por el análisis o la interpretación de estos datos. Los autores agradecen también a Charlotte Clark y Stephen Stansfeld por sus consejos acerca del puntaje del Formulario Modificado de la Entrevista Clínica y a Andrew Pickles por su asesoría en materia estadística.

Financiado por the British Academy (MD120015). El Dr. Takizawa es Miembro de Newton International, financiado de manera conjunta por la Royal Society y la British Academy. La Dra. Arseneault es Miembro de Carrera de la British Academy. Los patrocinadores no participaron en el diseño o la realización del estudio, el análisis o la interpretación de los datos ni en la redacción del artículo y la decisión de someterlo a evaluación para su publicación.

## Referencias

1. Arseneault L, Bowes L, Shakoor S: Bullying victimization in youths and mental health problems: "much ado about nothing"? *Psychol Med* 2010; 40:717-729
2. Fisher HL, Moffitt TE, Houts RM, Belsky DW, Arseneault L, Caspi A: Bullying victimization and risk of self harm in early adolescence: longitudinal cohort study. *BMJ* 2012; 344:e2683
3. Lereya ST, Winsper C, Heron J, Lewis G, Gunnell D, Fisher HL, Wolke D: Being bullied during childhood and the prospective pathways to self-harm in late adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:608-618
4. Herba CM, Ferdinand RF, Stijnen T, Veenstra R, Oldehinkel AJ, Ormel J, Verhulst FC: Victimization and suicide ideation in the TRAILS study: specific vulnerabilities of victims. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49:867-876
5. Schreier A, Wolke D, Thomas K, Horwood J, Hollis C, Gunnell D, Lewis G, Thompson A, Zammit S, Duffy L, Salvi G, Harrison G: Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:527-536
6. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Caspi A: Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011; 168:65-72
7. Arseneault L, Milne BJ, Taylor A, Adams F, Delgado K, Caspi A, Moffitt TE: Being bullied as an environmentally mediated contributing factor to children's internalizing problems: a study of twins discordant for victimization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:145-150
8. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S: Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009; 373:68-81
9. Klomek AB, Sourander A, Niemelä S, Kumpulainen K, Piha J, Tamminen T, Almqvist F, Gould MS: Childhood bullying behaviors as a risk for suicide attempts and completed suicides: a population-based birth cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:254-261
10. Sourander A, Ronning J, Brunstein-Klomek A, Gyllenberg D, Kumpulainen K, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Ristkari T, Tamminen T, Moilanen I, Piha J, Almqvist F: Childhood bullying behavior and later psychiatric hospital and psychopharmacologic treatment: findings from the Finnish 1981 birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1005-1012
11. Sourander A, Jensen P, Rönning JA, Niemelä S, Helenius H, Sillanmäki L, Kumpulainen K, Piha J, Tamminen T, Moilanen I, Almqvist F: What is the early adulthood outcome of boys who bully or are bullied in childhood? the Finnish "From a Boy to a Man" study. *Pediatrics* 2007; 120:397-404
12. Niemelä S, Brunstein-Klomek A, Sillanmäki L, Helenius H, Piha J, Kumpulainen K, Moilanen I, Tamminen T, Almqvist F, Sourander A: Childhood bullying behaviors at age eight and substance use at age 18 among males: a nationwide prospective study. *Addict Behav* 2011; 36:256-260
13. Copeland WE, Wolke D, Angold A, Costello EJ: Adult psychiatric outcomes of bullying and being bullied by peers in childhood and adolescence. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:419-426
14. Power C, Elliott J: Cohort profile: 1958 British birth cohort (National Child Development Study). *Int J Epidemiol* 2006; 35:34-41
15. Shakoor S, Jaffee SR, Andreou P, Bowes L, Ambler AP, Caspi A, Moffitt TE, Arseneault L: Mothers and children as informants of bullying victimization: results from an epidemiological cohort of children. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39:379-387
16. Ronning JA, Sourander A, Kumpulainen K, Tamminen T, Niemelä S, Moilanen I, Helenius H, Piha J, Almqvist F: Cross-informant agreement about bullying and

Recibido el 24 de octubre de 2013; revisión recibida el 20 de enero de 2014; aceptado el 14 de febrero de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101401). Del MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College London y el Department of Neuropsychiatry, de la University of Tokyo Graduate School of Medicine. Dirigir la correspondencia a la Dra. Arseneault (louise.arseneault@kcl.ac.uk).

- victimization among eight-year-olds: whose information best predicts psychiatric caseness 10–15 years later? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44:15–22
17. Wienke Totura CM, Green AE, Karver MS, Gesten EL: Multiple informants in the assessment of psychological, behavioral, and academic correlates of bullying and victimization in middle school. *J Adolesc* 2009; 32:193–211
  18. Douglas JWB: *The Home and the School*. London, MacGibbon & Kee, 1964
  19. Stott DH: *The Social Adjustment of Children*. London, University of London Press, 1969
  20. Clark C, Rodgers B, Caldwell T, Power C, Stansfeld S: Childhood and adulthood psychological ill health as predictors of midlife affective and anxiety disorders: the 1958 British Birth Cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:668–678
  21. Office of Population Censuses and Surveys (OPCS): *Classification of Occupations*. London, HMSO, 1980
  22. Power C, Thomas C, Li L, Hertzman C: Childhood psychosocial adversity and adult cortisol patterns. *Br J Psychiatry* 2012; 201:199–206
  23. Rosenman S, Rodgers B: Childhood adversity in an Australian population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39:695–702
  24. Rodgers B, Pickles A, Power C, Collishaw S, Maughan B: Validity of the Malaise Inventory in general population samples. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; 34:333–341
  25. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G: Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992; 22:465–486
  26. Babor T, Higgins-Biddle J, Saunders J, Monteiro M: *The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2001
  27. Manor O, Matthews S, Power C: Self-rated health and limiting longstanding illness: inter-relationships with morbidity in early adulthood. *Int J Epidemiol* 2001; 30:600–607
  28. Geoffroy MC, Hertzman C, Li L, Power C: Morning salivary cortisol and cognitive function in mid-life: evidence from a population-based birth cohort. *Psychol Med* 2012; 42:1763–1773
  29. Wiggins RD, Netuveli G, Hyde M, Higgs P, Blane D: The evaluation of a self-enumerated scale of quality of life (CASP-19) in the context of research on ageing: a combination of exploratory and confirmatory approaches. *Soc Indic Res* 2008; 89:61–77
  30. Seaman SR, White IR: Review of inverse probability weighting for dealing with missing data. *Stat Methods Med Res* 2013; 22:278–295
  31. StataCorp: *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, Tex, StataCorp LP, 2009
  32. Olweus D: *Bullying at School: What We Know and What We Can Do*. Oxford, Blackwell Publishers, 1993
  33. Odgers CL, Jaffee SR: Routine versus catastrophic influences on the developing child. *Annu Rev Public Health* 2013; 34:29–48
  34. Wolke D, Copeland WE, Angold A, Costello EJ: Impact of bullying in childhood on adult health, wealth, crime, and social outcomes. *Psychol Sci* 2013; 24:1958–1970
  35. Pears K, Fisher PA: Developmental, cognitive, and neuropsychological functioning in preschool-aged foster children: associations with prior maltreatment and placement history. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26:112–122
  36. Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts RM, Danese A, Mill J, Arseneault L, Caspi A: Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry* 2013; 18:576–581
  37. Tyrka AR, Price LH, Kao HT, Porton B, Marsella SA, Carpenter LL: Childhood maltreatment and telomere shortening: preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. *Biol Psychiatry* 2010; 67:531–534
  38. Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA: Poly-victimization: a neglected component in child victimization. *Child Abuse Negl* 2007; 31:7–26
  39. Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA: Re-victimization patterns in a national longitudinal sample of children and youth. *Child Abuse Negl* 2007; 31:479–502
  40. Danese A, McEwen BS: Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 2012; 106:29–39
  41. Ouellet-Morin I, Danese A, Bowes L, Shakoor S, Ambler A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Caspi A, Moffitt TE, Arseneault L: A discordant monozygotic twin design shows blunted cortisol reactivity among bullied children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:574–582, e3
  42. Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Mill J, Arseneault L: Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychol Med* 2013; 43:1813–1823

## Artículo

# Detección del Riesgo de Violencia en Veteranos de las Fuerzas Armadas: Validez Predictiva de una Herramienta Clínica Breve

Eric B. Elbogen, Ph.D.

Michelle Cueva, Ph.D.

H. Ryan Wagner, Ph.D.

Shoba Sreenivasan, Ph.D.

Mira Brancu, Ph.D.

Jean C. Beckham, Ph.D.

Lynn Van Male, Ph.D.

**Objetivo:** La violencia hacia terceros es un problema serio entre un subconjunto de veteranos de las fuerzas armadas. Los autores evaluaron la validez predictiva de una herramienta breve de apoyo a la toma de decisiones para detectar problemas de violencia en los veteranos e identificar potenciales candidatos a una evaluación de riesgo integral.

**Método:** Se recopilaron datos sobre factores de riesgo en una fase inicial y sobre conducta violenta en un seguimiento a un año en dos marcos de muestreo independientes: un sondeo nacional en una muestra aleatoria de 1,090 veteranos de Irak y Afganistán y evaluaciones a profundidad de 197 díadas de

veteranos e informantes colaterales. Los factores de riesgo (carencia de dinero para las necesidades básicas, experiencia en combate, abuso del alcohol, antecedentes de violencia y detenciones, así como ira asociada al trastorno por estrés posttraumático) se eligieron con base en el respaldo empírico de investigaciones publicadas. Se examinaron escalas que miden estos factores de riesgo y para la herramienta de escrutinio se seleccionaron los rubros con la asociación estadística más robusta con los resultados. Se utilizaron análisis de regresión a fin de derivar curvas de eficacia diagnóstica de las sensibilidades y las especificidades, donde el área bajo la curva proporcionó un índice de validez predictiva.



**Resultados:** La herramienta de escrutinio resultante de cinco rubros, denominada Escrutinio de Violencia y Evaluación de Necesidades (VIO-SCAN – *Violence Screening and Assessment of Needs*), arrojó valores del área bajo la curva que oscilaron entre 0.74 y 0.78 en el sondeo nacional y entre 0.74 y 0.80 en las evaluaciones a profundidad, dependiendo del nivel de violencia analizado.

**Conclusiones:** Si bien el VIO-SCAN no constituye una evaluación integral del riesgo de violencia y no

puede reemplazar la toma de decisiones clínicas informada, se confía en que el escrutinio habrá de proporcionar a los médicos un método rápido y sistemático para identificar a los veteranos en riesgo más elevado de violencia, a fin de dar prioridad a quienes requieran una valoración clínica de diagnóstico completa, estructurar la revisión de factores de riesgo respaldados empíricamente y desarrollar planes en colaboración con los veteranos para abatir el riesgo y favorecer su reintegración exitosa en la comunidad.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:749-757)

La violencia hacia terceros entre los veteranos de las fuerzas armadas es un tema de creciente preocupación (1-5). La investigación ha examinado la conducta violenta entre los veteranos de las guerras de Irak y Afganistán (2-6) y de periodos de servicio anteriores (7-11). Sin embargo, a la fecha, los médicos cuentan con poca orientación para estimar el nivel de riesgo que podría suponer un veterano en el futuro (12). Las decisiones de ingreso y egreso hospitalario, así como la planeación del tratamiento extrahospitalario se verían favorecidas por investigaciones que brindaran información directa y posiblemente mejoraran la toma de decisiones y la asignación de recursos en dichos contextos clínicos (13).

Las evaluaciones fundamentadas en un marco estructurado y apoyadas por factores de riesgo sustentados empíricamente mejoran la evaluación de la violencia (14-18). En la población civil se ha logrado un progreso significativo en cuanto a la identificación de factores de riesgo relacionados empíricamente con la violencia (17,19-21) y su combinación estadística en herramientas actuariales o de evaluación de riesgo estructurada –como la Clasificación del Riesgo de Violencia (22) y el Manejo Histórico del Riesgo Clínico-20 (HCR-20 – *Historical Clinical Risk Management-20*) (19), respectivamente–, a fin de ayudar a los médicos a llevar a cabo una evaluación del riesgo de violencia (20,21,23,24).

Hasta donde sabemos, no se ha realizado ninguna investigación equiparable con veteranos de las fuerzas armadas. Si bien algunos estudios han identificado factores correlativos de violencia en los veteranos (2,6,11,25,26), hasta donde tenemos conocimiento, aún no se han combinado estadísticamente factores específicos de los veteranos en una herramienta respaldada empíricamente y clínicamente útil para orientar la evaluación y el tratamiento en la práctica clínica de la salud mental. Ni la exposición al combate ni las tareas militares colocan necesariamente a los veteranos en un riesgo más alto de violencia en comparación con los civiles (13); sin embargo, aún no se cuenta con herramientas para apoyar la toma de decisiones clínicas que incorporen factores potencialmente importantes exclusivos de los veteranos (*v.gr.*, experiencia en la zona de guerra, trastornos psiquiátricos asociados como el trastorno por estrés posttraumático). En el presente estudio evaluamos la validez predictiva de un escrutinio breve para identificar a los veteranos en riesgo más elevado de violencia.

## Método

### Participantes y Procedimientos

Empleamos los mismos parámetros y un marco temporal de un año en dos marcos de muestreo: un sondeo nacional y evaluaciones a profundidad de veteranos e informantes colaterales. El sondeo nacional investigó la violencia reportada por los propios participantes en una muestra aleatoria de

todos los veteranos en servicio activo tras el 11 de septiembre de 2001. Las evaluaciones a profundidad sondearon fuentes múltiples de violencia en una muestra regional autoseleccionada de veteranos de las guerras de Irak y Afganistán. Dadas las fortalezas y debilidades de cada enfoque, concluimos que la concordancia estadística de un conjunto de factores de riesgo para predecir la violencia subsecuente en dos marcos de muestreo disímboles proporcionaría una base viable para un escrutinio del riesgo.

**Sondeo nacional.** La muestra para el Sondeo del Ajuste Posterior al Despliegue Militar, tomada originalmente por el Servicio Epidemiológico Ambiental del Departamento de Asuntos de Veteranos (VA – *Veteran Affairs*) de los EUA en mayo de 2009, consistió en una selección al azar de más de un millón de miembros de las fuerzas armadas de los EUA que sirvieron activamente después del 11 de septiembre de 2001 y que, al momento del sondeo, se encontraban retirados del servicio activo o en las Reservas o en la Guardia Nacional. Los veteranos fueron encuestados utilizando el método de Dillman (27), el cual involucra múltiples y diversos contactos a fin de maximizar los índices de respuesta. Se establecieron dos fases de recolección de datos paralelos con un año de diferencia y los participantes recibieron un reembolso al término de cada fase (1-5). En el presente estudio, analizamos los factores de riesgo en la fase inicial y la violencia en el seguimiento.

La fase inicial del sondeo se llevó a cabo de julio de 2009 a abril de 2010, con un índice de respuesta del 47% y un índice de cooperación del 56%, índices equiparables o superiores a los de otros sondeos de veteranos en los Estados Unidos (28-30) y el Reino Unido (31). En otra publicación (32) se pueden consultar detalles con respecto a la posibilidad de generalizar la muestra de 1,388 veteranos que completaron la evaluación inicial; el análisis mostró poca diferencia en las variables demográficas, militares y clínicas disponibles entre aquellos que participaron en el sondeo tras la primera invitación y aquellos que respondieron tras recordatorios; entre los que respondieron y los que no lo hicieron; y entre quienes respondieron a la encuesta en papel y aquellos que contestaron por computadora a través de Internet.

El seguimiento de un año abarcó de julio de 2010 a abril de 2011 y 1,090 veteranos respondieron una encuesta de seguimiento idéntica (tasa de retención, 79%). El análisis de regresión múltiple reveló que una menor edad y un nivel de ingresos más bajo pronosticaron la mengua de la muestra, probablemente como reflejo de un mayor grado de inestabilidad residencial; otras variables y la violencia no influyeron significativamente. Si bien los modelos estimados dieron cuenta del 4% de la varianza por reducción de la muestra, el índice de retención logrado fue relativamente alto. Hasta donde sabemos, este sondeo nacional incorporó una de las muestras más representativas de veteranos estadounidenses de Irak y Afganistán a la fecha.

**Evaluaciones a profundidad.** El segundo marco de muestreo involucró evaluaciones a profundidad de los veteranos y los informantes colaterales en el Centro Médico de VA de Durham. Los participantes fueron veteranos de Irak y Afganistán autoseleccionados reclutados por medio de referencias de médicos, anuncios publicitarios, correos dirigidos o por incorporación en la Base de Datos del Registro del Centro de VA de Investigación, Educación y Clínica de Enfermedades Mentales del Atlántico Medio para el Estudio de la Salud Mental Posterior al Despliegue.

La aprobación de la junta revisora institucional se obtuvo antes de la recolección de datos, la cual se extendió de junio de 2009 a marzo de 2013. Para ser elegibles en las evaluaciones a profundidad, los veteranos debieron estar en servicio en las fuerzas armadas de los EUA después del 11 de septiembre de 2001 (como en el sondeo nacional). Los veteranos seleccionaron un familiar cercano o un amigo como informante colateral. En caso de que ambos aceptaran participar, se programó la recopilación de datos en el Centro Médico de VA de Durham. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito tras recibir una descripción completa del estudio. Las evaluaciones incluyeron parámetros autorreportados, así como entrevistas presenciales que se efectuaron por separado con el veterano y el informante colateral.

Como en el sondeo, el marco temporal para las evaluaciones a profundidad fue de un año, en el cual se sucedieron las tres fases de obtención de datos con una separación de seis meses entre sí. En cada fase, los veteranos y los informantes colaterales proporcionaron información y recibieron un reembolso. En el presente estudio se analizaron los factores de riesgo en la evaluación inicial y la violencia en las evaluaciones de seguimiento utilizando parámetros paralelos a las del sondeo nacional. De las 320 díadas originales veterano-informante colateral que completaron la fase inicial, 197 pares se conservaron a un año (índice de retención, 62%). La deserción de la muestra se asoció al género masculino y al abuso de alcohol y constituyó el 16% de la varianza.

### Evaluaciones

Al momento de la recolección inicial de datos en el sondeo nacional y en las evaluaciones a profundidad, los factores de riesgo se midieron con base en variables que se han asociado a la violencia en investigaciones empíricas en veteranos (12). Los posibles factores de riesgo incluyeron la inestabilidad económica, la experiencia en combate, el abuso del alcohol, los antecedentes de violencia o detenciones y el trastorno por estrés postraumático (TEPT).

Con el objeto de elaborar un escrutinio breve, utilizamos rubros independientes para medir la inestabilidad financiera y los antecedentes de violencia o detenciones. La experiencia en combate, el abuso del alcohol y el TEPT se midieron originalmente con escalas, pero para producir un escrutinio de riesgo breve, identificamos el elemento aislado de cada escala con la asociación estadística más pronunciada con la violencia. Para tal efecto, alimentamos los rubros de las escalas en matrices de correlación bivalente, repitiendo este análisis con ambos marcos de muestreo y a diferentes niveles del resultado de violencia. De las matrices, seleccionamos el elemento de la escala con la asociación más sólida.

Para la inestabilidad económica, utilizamos un rubro de la Entrevista de Calidad de Vida (33): “¿Cuenta usted normalmente con dinero suficiente para cubrir lo siguiente cada mes? Comida, ropa, vivienda, atención médica, transporte ciudadano para actividades como ir de compras, citas médicas o visitar amigos o familiares y actividades sociales como ir al cine o comer en restaurantes” (0 = sí; 1 = no).

Para la experiencia en combate examinamos los rubros de la subescala de exposición al combate del Inventario de Riesgo y Resiliencia ante el Despliegue Militar (34). La concordancia con uno o ambos de los siguientes enunciados mostró la relación más sólida con los resultados: “Presencí personalmente cómo soldados de tropas enemigas fueron gravemente heridos o muertos” o “Presencí personalmente cómo alguien de mi unidad o de una unidad aliada fue gravemente herido o muerto” (1 = sí; 0 = no).

En el caso del abuso de alcohol utilizamos el rubro de la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (35) que mostró la correlación más pronunciada con los resultados: “¿Ha mostrado algún familiar o amigo o algún médico u otro trabajador de la salud, preocupación por su manera de beber o le ha sugerido que se modere?” (1 = sí; 0 = no).

En lo que toca a los antecedentes de violencia y detenciones, los participantes indicaron si habían sido detenidos o si habían actuado violentamente contra terceras personas, excluyendo la conducta agresiva controlada desplegada en condiciones de combate (1 = sí; 0 = no).

Para el TEPT y la ira, los participantes debieron satisfacer los criterios de TEPT probable en la Escala de Trauma de Davidson (un puntaje > 48) (36,37) y reportar ira frecuente en el siguiente rubro de la escala: “Durante la semana pasada, ¿cuántas veces ha estado usted irritable o ha tenido accesos de ira?” (1 =  $\geq 4$  veces más probable TEPT; 0 = otro).

En los seguimientos en ambos marcos de muestreo, la conducta violenta se determinó como en el Estudio de la Evaluación del Riesgo de Violencia de MacArthur (17). La violencia severa se codificó como 1 cuando el participante refirió, en el año precedente, actos relacionados con rubros específicos de

la Escala de Tácticas de Conflicto (38) (“Utilizó una navaja o arma de fuego”, “Golpeó a otra persona”, o “Amenazó a un tercero con una navaja o arma de fuego”) o en la Escala de Violencia en la Comunidad de MacArthur (39) (“¿Amenazó usted a alguien con un arma de fuego o navaja u otra arma letal en mano?” “¿Utilizó usted una navaja o disparó un arma de fuego contra alguien?” o “¿Trató usted de forzar físicamente a alguien a tener relaciones sexuales contra su voluntad?”). Otros tipos de agresión física se codificaron como 1 si el participante refirió actos relacionados con otros rubros de dichas escalas (patear, abofetear, utilizar los puños y enfrascarse en riñas) en el año anterior. Cualquier combinación de conductas violentas se clasificó como 1 si el participante refirió violencia severa u otro tipo de agresión física en el año anterior.

En ambos marcos de muestreo se utilizaron preguntas y codificaciones idénticas para las variables dependientes. Los sondeos midieron la violencia/agresión por medio de autorreportes tras un año de seguimiento, en tanto que las evaluaciones a profundidad se llevaron a cabo a seis meses y a un año y recabaron información acerca de la violencia/agresión reportada por los veteranos mismos y por fuentes colaterales. Las investigaciones han encontrado una considerable concordancia entre los reportes de los veteranos mismos y los reportes colaterales de la violencia; un estudio de veteranos que utilizó tanto autorreportes como reportes colaterales para medir la violencia (40) reveló que el 80% de los casos con positividad a la violencia pudieron determinarse por el autorreporte por sí solo, sin recurrir a los reportes colaterales. Este hallazgo concuerda con estudios en civiles que utilizaron fuentes múltiples para medir la violencia (41).

### Análisis Estadístico

Para los análisis se empleó el programa informático SAS, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, N.C.). Para el sondeo nacional, se incluyó una cantidad adicional de muestras de mujeres a fin de asegurar una representación adecuada. Las mujeres constituyeron el 33% de la muestra del sondeo, pero el 15.6% de las fuerzas armadas al momento de recabar los datos (42); consecuentemente, los datos del sondeo se subponderaron a fin de reflejar las proporciones prevalentes en las fuerzas armadas, lo cual arrojó un tamaño muestral ajustado por peso de 866. Las evaluaciones a profundidad no se ajustaron por peso, pero incluyeron información colateral sobre la violencia.

Se efectuaron análisis estadísticos en paralelo con los datos del sondeo y la evaluación a profundidad. Los análisis incluyeron estadística descriptiva caracterizando las dos muestras y las correlaciones de Spearman entre los factores de riesgo de un solo rubro de la fase inicial y la conducta violenta en el seguimiento (cualquier tipo de violencia, violencia severa, otro tipo de agresión física) medida en el año siguiente.

En ambos marcos de muestreo, utilizamos regresiones logísticas múltiples especificando cinco rubros representativos de factores de riesgo como variables independientes y los resultados de violencia como variables dependientes. Los puntajes de los elementos aislados se combinaron por adición en un puntaje total, del cual también se establecieron los coeficientes de regresión respecto de los resultados de violencia en ambos marcos de muestreo.

Se utilizaron análisis de regresión a fin de derivar curvas de eficacia diagnóstica de las sensibilidades *versus* 1 menos las especificidades, donde el área bajo la curva proporcionó un índice de validez predictiva. Las probabilidades pronosticadas de violencia severa en el año siguiente se generaron con base en el puntaje total en el escrutinio del riesgo en la fase inicial.

## Resultados

En la Tabla 1 se resumen las características de las muestras del sondeo nacional y la evaluación a profundidad. Los análisis mostraron que los veteranos en las evaluaciones a profundidad presentaron una incidencia superior de factores de riesgo en comparación con los participantes en la encuesta, incluidos los problemas económicos (41% en comparación con 38%), el haber presenciado cuando otros resultaron heridos (46% en comparación con 40%), TEPT (29% frente a 18%), abuso del alcohol (31% en comparación con 24%) y los antecedentes de violencia o detenciones (47% frente a 22%).

Las correlaciones de Spearman (Tabla 2) indicaron relaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los factores de riesgo de la fase inicial (inestabilidad económica, experiencia en combate, abuso del alcohol, violencia o detenciones y probable TEPT más

TABLA 1. Características Demográficas, Militares y Clínicas de las Muestras de Veteranos del Sondeo Nacional y de la Evaluación a Profundidad<sup>a</sup>

	Muestra del Sondeo Nacional		Muestra de la Evaluación a Profundidad	
	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	37	9.5	39	11.4
	N	%	N	%
Femenino	134	15.5	45	22.7
No blanco	236	27.2	130	64.7
Escolaridad superior a la educación media	713	82.3	143	72.2
Rama de servicio				
Ejército	474	55.2	126	68.9
Armada	128	14.9	21	11.5
Infantería de Marina	83	9.6	13	7.1
Fuerza Aérea	171	20.0	22	12.0
Guardacostas	3	0.4	1	0.5
Servicio en las Reservas o en la Guardia Nacional	420	48.4	103	56.3
Varios despliegues con las fuerzas armadas	230	26.5	48	26.2
Carece de dinero para cubrir las necesidades básicas	325	37.5	82	41.4
Presenció cuando otros fueron heridos o muertos	346	40.0	91	46.2
Probable TEPT (puntaje > 48 en la Escala de Trauma de Davidson)	155	17.9	49	28.7
Probable TEPT más ira	89	10.3	38	19.3
Abuso del alcohol (puntaje > 7 en la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol)	211	24.3	62	31.4
Antecedentes de violencia o detenciones	190	22.0	92	46.7
Conducta violenta en el año siguiente				
Violencia severa	76	8.8	27	14.0
Otro tipo de agresión física	224	25.9	91	47.2
Cualquier tipo de violencia o agresión	287	26.3	107	54.3

<sup>a</sup> Las cifras de la Encuesta Nacional están basadas en un tamaño muestral ponderado de 866. Las evaluaciones a profundidad no se ponderaron y su tamaño muestral fue de 197. Excepto por la conducta violenta en el año siguiente, todos los valores corresponden a la fase inicial. TEPT = Trastorno por Estrés Postraumático.

TABLA 2. Correlaciones de Spearman Entre los Factores de Riesgo en la Etapa Inicial y la Violencia Durante el Año Siguiente en las Muestras de Veteranos del Sondeo Nacional y de la Evaluación a Profundidad<sup>a</sup>

Factor de Riesgo en la Fase Inicial	Muestra del Sondeo Nacional			Muestra de la Evaluación a Profundidad		
	Cualquier Tipo de Violencia o Agresión en el Año Siguiente	Violencia Severa en el Año Siguiente	Otro Tipo de Agresión Física en el Año Siguiente	Cualquier Tipo de Violencia o Agresión en el Año Siguiente	Violencia Severa en el Año Siguiente	Otro Tipo de Agresión Física en el Año Siguiente
Inestabilidad económica	0.2183***	0.1764***	0.2120***	0.2592***	0.1269	0.2416***
Experiencia en combate	0.2148***	0.1608***	0.2251***	0.2774***	0.0156	0.2456***
Abuso de alcohol	0.1945***	0.1569***	0.1964***	0.2472***	0.2116**	0.1765*
Antecedentes de violencia o detenciones	0.3495***	0.2488***	0.3488***	0.4091***	0.3074***	0.3173***
Probable TEPT más ira	0.2493***	0.2319***	0.2866***	0.2934***	0.1793*	0.2850***

<sup>a</sup> El cálculo de los rubros individuales de los puntajes de los factores de riesgo se describe en la sección Método; ver también Figura 2. TEPT = Trastorno por Estrés Postraumático. \* $p < 0.05$ . \*\* $p < 0.01$ . \*\*\* $p < 0.001$ .

ira) y la violencia. Este patrón se sostuvo con ambos niveles de severidad de la violencia en ambos marcos de muestreo, con pocas excepciones.

Análisis de regresión múltiples de los datos del sondeo (Tabla 3) revelaron que los factores de riesgo exhibieron asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) con los criterios de valoración, lo cual sugiere que cada factor de riesgo contribuyó de manera distinta a la varianza. La asociación del abuso del alcohol con la violencia severa se aproximó a la significancia, pero no la alcanzó. Los puntajes totales de riesgo sumados (como se utilizaron en la herramienta de escrutinio) mostraron asociaciones significativas con los resultados. Las estimaciones del área bajo la curva en los análisis del sondeo oscilaron entre 0.74 y 0.78.

Los análisis de regresión múltiple de las evaluaciones a profundidad (Tabla 4) también mostraron que todos los factores de riesgo, excepto

por la experiencia en combate y el abuso de alcohol, presentaron asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) con los criterios de valoración con respecto a otro tipo de agresión física. Como en el sondeo, los puntajes totales de riesgo en las evaluaciones a profundidad mostraron asociaciones significativas con los resultados. Las estimaciones del área bajo la curva en los análisis de las evaluaciones a profundidad oscilaron entre 0.74 y 0.80.

En la Figura 1 se presentan las probabilidades previstas de violencia severa en el año siguiente en función del puntaje en el escrutinio del riesgo en la fase inicial. En apoyo de la validez predictiva del escrutinio, los incidentes de violencia aumentan notoriamente con los niveles más altos de riesgo previsto. Por ejemplo, en el sondeo, un puntaje de 5 sugiere una probabilidad prevista de violencia severa de 0.539 en el año siguiente, en tanto que un puntaje de cero sugiere una probabilidad prevista de 0.025, lo cual se traduce en un

**TABLA 3. Análisis de Regresión Múltiple de Violencia en la Muestra de Veteranos del Sondeo Nacional<sup>a</sup>**

Factor de Riesgo	Cualquier Tipo de Violencia o Agresión en el Año Siguiente			Violencia Severa en el Año Siguiente			Otro Tipo de Agresión Física en el Año Siguiente		
	Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p
<b>Factores de riesgo individuales en la fase inicial<sup>b</sup></b>									
Inestabilidad económica	1.95	1.38 – 2.78	< 0.001	2.22	1.32 – 3.73	0.003	1.90	1.33 – 2.71	< 0.001
Experiencia en combate	1.92	1.37 – 2.69	< 0.001	2.03	1.20 – 3.46	0.009	2.04	1.45 – 2.87	< 0.001
Abuso de alcohol	1.67	1.08 – 2.57	0.022	1.69	0.94 – 3.04	0.078	1.68	1.09 – 2.60	0.020
Antecedentes de violencia o detenciones	3.37	2.29 – 4.95	< 0.001	2.70	1.54 – 4.72	< 0.001	3.36	2.28 – 4.94	< 0.001
Probable TEPT más ira	1.98	1.18 – 3.32	0.010	2.20	1.19 – 4.07	0.012	1.95	1.16 – 3.26	0.012
<b>Suma de elementos de riesgo en la fase inicial<sup>c</sup></b>									
Puntaje total del escrutinio	2.17	1.89 – 2.50	< 0.001	2.18	1.82 – 2.61	< 0.001	2.19	1.90 – 2.52	< 0.001

<sup>a</sup> El cálculo de los elementos individuales de los puntajes de los factores de riesgo se describe en la sección Método; ver también Figura 2. TEPT = Trastorno por Estrés Postraumático.

<sup>b</sup> Cualquier tipo de violencia o agresión en el año siguiente, área bajo la curva (ABC) = 0.75, R<sup>2</sup> = 0.21, χ<sup>2</sup> = 147.66, gl = 5, p < 0.001; violencia severa en el año siguiente, ABC = 0.78, R<sup>2</sup> = 0.18, χ<sup>2</sup> = 77.43, gl = 5, p < 0.001; otro tipo de agresión física en el año siguiente, ABC = 0.75, R<sup>2</sup> = 0.21, χ<sup>2</sup> = 148.03, gl = 5, p < 0.001.

<sup>c</sup> Cualquier tipo de violencia o agresión en el año siguiente, ABC = 0.74, R<sup>2</sup> = 0.20, χ<sup>2</sup> = 141.67, gl = 1, p < 0.001; violencia severa en el año siguiente, ABC = 0.77, R<sup>2</sup> = 0.18, χ<sup>2</sup> = 76.33, gl = 1, p < 0.001; otro tipo de agresión física en el año siguiente, ABC = 0.74, R<sup>2</sup> = 0.21, χ<sup>2</sup> = 142.43, gl = 1, p < 0.001.

**TABLA 4. Análisis de Regresión Múltiple de Violencia para la Evaluación a Profundidad de una Muestra de Veteranos<sup>a</sup>**

Factor de Riesgo	Cualquier Tipo de Violencia o Agresión en el Año Siguiente			Otro Tipo de Agresión Física en el Año Siguiente		
	Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p
<b>Factores de riesgo individuales en la fase inicial<sup>b</sup></b>						
Inestabilidad económica	1.96	1.00 – 3.81	0.049	1.94	1.02 – 3.69	0.045
Experiencia en combate	1.97	1.01 – 3.86	0.048	1.80	0.95 – 3.39	0.071
Abuso del alcohol	2.58	1.07 – 6.21	0.034	1.53	0.70 – 3.31	0.286
Antecedentes de violencia o detenciones	3.82	1.95 – 7.49	< 0.001	2.40	1.26 – 4.57	0.008
Probable TEPT más ira	3.11	1.13 – 8.55	0.028	2.85	1.20 – 6.78	0.018
<b>Suma de los rubros de riesgo en la fase inicial<sup>c</sup></b>						
Puntaje total del escrutinio	2.55	1.91 – 3.42	< 0.001	2.05	1.59 – 2.65	< 0.001

<sup>a</sup> En el caso de la violencia severa no se pudieron efectuar análisis de factores de riesgo individuales para las evaluaciones a profundidad ni para el sondeo porque se contaría con cinco variables predictivas y sólo 27 situaciones de violencia severa; este tipo de análisis produciría un modelo sobreajustado. Sin embargo, la variable “puntaje total del escrutinio”, representativa de la suma de los rubros de riesgo pudo analizarse adecuadamente con estos datos y fue estadísticamente significativa, arrojando un área bajo la curva de 0.74 para la predicción de la violencia severa utilizando los elementos del escrutinio que se presentan en la Figura 2. TEPT = Trastorno por Estrés Postraumático.

<sup>b</sup> Cualquier tipo de violencia o agresión en el año siguiente, área bajo la curva (ABC) = 0.80, R<sup>2</sup> = 0.34, χ<sup>2</sup> = 58.33, gl = 5, p < 0.001; otro tipo de agresión física en el año siguiente, ABC = 0.75, R<sup>2</sup> = 0.24, χ<sup>2</sup> = 39.71, gl = 5, p < 0.001.

<sup>c</sup> Cualquier tipo de violencia o agresión en el año siguiente, ABC = 0.79, R<sup>2</sup> = 0.33, χ<sup>2</sup> = 55.78, gl = 1, p < 0.001; otro tipo de agresión física en el año siguiente, ABC = 0.74, R<sup>2</sup> = 0.24, χ<sup>2</sup> = 38.31, gl = 1, p < 0.001.

95.4% ([0.539 - 0.025] / 0.539 × 100) menos de probabilidades de violencia severa entre los puntajes de 5 y 0. Es preciso apuntar que la amplia mayoría de los veteranos presentaron puntajes totales más bien bajos y sólo un pequeño porcentaje (1.3%) mostró un puntaje de 5.

## Discusión

Reportamos acerca del primer escrutinio de riesgo de violencia en veteranos de las fuerzas armadas basado en evidencia, al cual denominamos Escrutinio de Violencia y Evaluación de Necesidades (VIO-SCAN). El VIO-SCAN (Figura 2) ofrece la posibilidad de tomar decisiones y adoptar prácticas clínicas potencialmente mejoradas. En primer lugar, ayuda a los médicos a estimar sistemáticamente el nivel de preocupación acerca del riesgo de violencia en un veterano. En segundo lugar, el escrutinio ayuda a los médicos a considerar no sólo factores en lo individual, sino una combinación de factores, los cuales deben tomarse en cuenta en tándem cuando se evalúa el

riesgo de violencia en los veteranos. En tercer lugar, disminuye la estigmatización al demostrar que el TEPT por sí solo no conduce automáticamente a un alto riesgo de violencia en los veteranos: se deben considerar también factores de riesgo ajenos al TEPT. En cuarto lugar, dado que varios de los factores son dinámicos (satisfacción de las necesidades básicas, abuso de alcohol y probable TEPT más ira), el VIO-SCAN puede sugerir intervenciones para abatir el riesgo de violencia en los veteranos. En quinto lugar, los análisis muestran que los factores de riesgo empleados por los médicos al evaluar el riesgo en civiles (*v.gr.*, antecedentes de violencia y detenciones) también son pertinentes para la evaluación del riesgo en los veteranos.

Como medida de precaución, los médicos no deben equiparar este breve escrutinio con una evaluación exhaustiva del riesgo que cubre una amplia variedad de factores de riesgo y protección. Más bien, el VIO-SCAN pretende identificar candidatos a una evaluación integral del riesgo. Dicho de otra manera, el VIO-SCAN no es una evaluación acerca de si un veterano será violento o no, sino más precisamente un escrutinio que identifica si un veterano

FIGURA 1. Probabilidad Pronosticada de Violencia Severa en el Año Siguiente en Función del Puntaje Total en el Escrutinio de Violencia y Evaluación de Necesidades (VIO-SCAN) en Muestras de Veteranos en la Fase Inicial del Sondeo Nacional y de la Evaluación a Profundidad

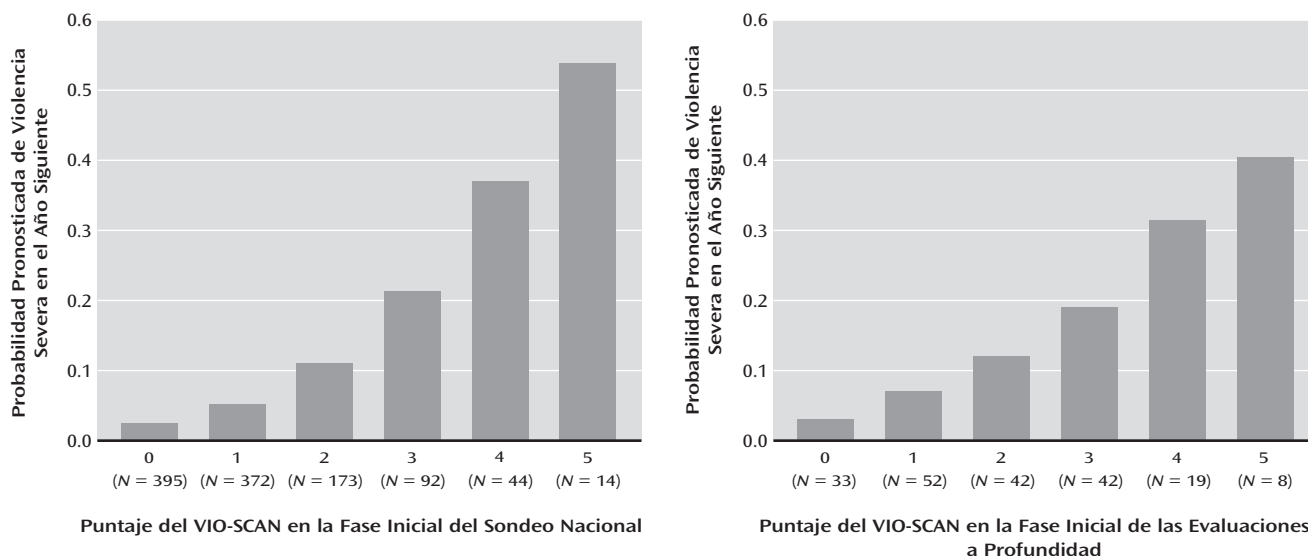


FIGURA 2. El Escrutinio de Violencia y Evaluación de Necesidades (VIO-SCAN)<sup>a</sup>

Ámbito	Rubro	Respuesta	Puntaje
Inestabilidad financiera	¿Cuenta usted normalmente con dinero suficiente cada mes para cubrir lo siguiente? • Comida • Ropa • Vivienda • Atención médica • Transporte a través de la ciudad para actividades como ir de compras, citas médicas o visitar amigos o familiares • Actividades sociales como ir al cine o comer en restaurantes	Sí =	0
		No =	1
Experiencia en combate	¿Presenció usted personalmente cómo alguien (de su unidad, de una unidad aliada o tropas enemigas) fue herido gravemente o muerto?	Sí =	1
		No =	0
Abuso del alcohol	¿Ha mostrado algún familiar o amigo, o algún médico u otro trabajador de la salud, preocupación por su manera de beber [alcohol] o le ha sugerido que se modere?	Sí =	1
		No =	0
Antecedentes de violencia o detenciones	¿Ha actuado usted alguna vez de manera violenta contra terceros o ha sido detenido por algún delito? (Excluyendo la agresión controlada desplegada en condiciones de combate.)	Sí =	1
		No =	0
Probable TEPT más ira	La semana pasada, ¿cuántas veces ha estado usted irritable o ha tenido accesos de ira?	≥ 4 veces + probable TEPT =	1
		Otro =	0
<b>PUNTAJE TOTAL:</b>			

**Interpretación de los Puntajes:**

**A. Rubros individuales:** Un puntaje de 1 debe motivar una investigación detallada del factor de riesgo y su relación con la violencia. Por ejemplo, si un veterano refiere antecedentes de violencia, el médico debe examinar el tipo, la severidad, la frecuencia y qué tan reciente es la violencia.

**B. Rubros múltiples:** También se deben examinar las combinaciones de factores de riesgo referidos. Por ejemplo, la investigación ha mostrado que el TEPT en concurrencia con el abuso del alcohol muestra una fuerte asociación con la violencia en los veteranos.

**C. Puntaje total:** Los puntajes totales más elevados por lo general indican una probabilidad más alta de que un veterano experimente problemas con la violencia. Aunque un veterano con un puntaje alto puede ser un candidato adecuado para una evaluación integral del riesgo, también se deben considerar los rubros en lo individual y los múltiples. Por ejemplo, si un veterano presentó un puntaje total de 1, pero se debió a violencia severa reciente, entonces se requiere una serie completa de pruebas de diagnóstico, aún cuando el puntaje total sea relativamente bajo.

<sup>a</sup> El VIO-SCAN no constituye una herramienta actuarial ni una evaluación de riesgo completa. Más bien proporciona un procedimiento rápido para 1) asegurar que los médicos consideren cuando menos cinco factores de riesgo respaldados empíricamente; 2) orientar a los médicos para investigar factores de riesgo en lo individual o combinaciones de los mismos más detalladamente a fin de estimar el nivel de preocupación clínica; 3) identificar a los veteranos que pueden encontrarse en alto riesgo de ejercer violencia; 4) establecer prioridades en las referencias para una evaluación integral del riesgo de violencia y 5) evaluar las necesidades y los factores dinámicos a fin de desarrollar un plan para abatir el riesgo. El VIO-SCAN tampoco debe ser utilizado solo ni reemplazar una toma de decisiones plenamente informada que investigue los factores de riesgo y los factores protectores más allá de los cinco elementos del escrutinio. El escrutinio no determina si un veterano se encuentra en un nivel bajo, intermedio o alto de riesgo. Más bien, el VIO-SCAN puede estructurar parte de la evaluación del riesgo a más largo plazo, no el peligro inminente. El escrutinio no posee una precisión perfecta, de modo que puede arrojar resultados negativos y positivos falsos. Un veterano con un puntaje de 5 puede nunca resultar violento y uno con un puntaje de 0 puede ser violento. Es preciso señalar que el VIO-SCAN debe repetirse en otras muestras por parte de otros investigadores y puede ser sujeto a modificaciones en el futuro a medida que surjan nuevas investigaciones.

puede encontrarse en alto riesgo y por lo tanto requiere de una evaluación clínica completa a fin de emitir un juicio final en materia de riesgo. Además, el escrutinio arrojará resultados positivos falsos y negativos falsos; los médicos deben comprender que los puntajes elevados no siempre significarán alto riesgo de violencia y los puntajes bajos no siempre significan menor riesgo de violencia. Finalmente, los médicos deberán advertir que nuevas investigaciones y la academia indican la existencia de límites en las herramientas para evaluar el riesgo de violencia (43-45) y que se debe tener cuidado de no confiar demasiado en los resultados, particularmente en los hallazgos que apuntan a un riesgo elevado.

Dado su marco temporal, el VIO-SCAN está planeado para detectar el riesgo de violencia a largo plazo, en oposición al riesgo más inmediato. Si los médicos están valorando la necesidad de tomar acciones inmediatas o de la hospitalización psiquiátrica resulta crítico seguir preguntando sobre las ideas, intentos o planes violentos u homicidas en curso. En tales situaciones de crisis, el escrutinio puede sin duda ayudar a evaluar la gravedad de la amenaza que un individuo supone en términos generales; sin embargo, si un veterano refiere ideas y planes homicidas en curso, pero su puntaje en el VIO-SCAN es bajo, los médicos deben reconocer que el escrutinio no aborda el peligro inminente en la forma definida normalmente por los estatutos civiles de internamiento psiquiátrico.

Contrariamente, el escrutinio puede identificar veteranos en riesgo no inmediato, pero que pueden presentar riesgo crónico. De conformidad con la mayoría de los estatutos civiles de internamiento psiquiátrico, este tipo de pacientes no calificarían para una hospitalización involuntaria. Como alternativa, los médicos deben reconocer que los veteranos atendidos en el ámbito ambulatorio pueden beneficiarse de planes específicos de manejo de riesgo o de seguridad a fin de abatir el riesgo de violencia futura. Las investigaciones han mostrado que el bienestar social, psicológico y físico se vincula a probabilidades significativamente inferiores de violencia en los veteranos, incluidos aquellos en más alto riesgo (6). Consecuentemente, una rehabilitación que incida sobre dichas áreas del funcionamiento, así como sobre el TEPT, la ira, la salud financiera y el abuso del alcohol, puede estar indicada para los veteranos con puntajes altos en el VIO-SCAN.

Es preciso mencionar también varias limitaciones psicométricas de la investigación. En lo que se refiere a la validez externa, si bien el VIO-SCAN no se basó en veteranos de periodos de servicio anteriores, los factores de riesgo se seleccionaron de la literatura científica sobre dichos veteranos (7-11). Por lo tanto, aunque se requieren investigaciones que reproduzcan estos resultados en otras muestras, el contenido del VIO-SCAN proviene de una población amplia de veteranos y se puede decir que es pertinente a todos los veteranos. Se requieren investigaciones prospectivas a fin de evaluar la validez predictiva de esta herramienta de escrutinio en términos de violencia y otros resultados (*v.gr.*, tendencias suicidas) en los veteranos. Por ejemplo, resultaría valioso estudiar el uso del VIO-SCAN por parte de los médicos en entornos clínicos de veteranos y ajenos a éstos.

En cuanto a la validez interna, dado que muchos de los datos se obtuvieron por medio de informes de los pacientes, es posible que exista un insuficiente reporte de datos; no obstante, los índices de factores de riesgo (*v.gr.*, TEPT, abuso del alcohol) y de violencia en nuestros datos por lo general concuerdan con la investigación existente sobre veteranos (3,4,29,46,47). No fue posible obtener antecedentes penales, lo cual habría revelado violencia adicional. Sin embargo, los estudios han mostrado que el autorreporte y los reportes colaterales cubren la mayoría de los incidentes violentos entre civiles (41) y que la violencia autorreportada por los veteranos está relacionada con los registros de detenciones por delitos violentos (1,26).

Se midió más bien la violencia que el nivel de riesgo en herramientas de evaluación integral del riesgo en razón de que necesitábamos examinar ciertas presunciones básicas como, por ejemplo, si un mayor número de factores de riesgo se relacionaban con una incidencia superior de violencia o si el modelo global se asociaba a la violencia. El reporte de nuestras estimaciones del área bajo la curva sobre la validez predictiva fue exclusivamente para fines estadísticos y no pretendemos que los médicos traten el VIO-SCAN como si representara un algoritmo matemático o actuarial para usarse en la práctica. Los médicos no deben utilizar el escrutinio a fin de predecir la violencia en sí, sino más bien para determinar si un veterano necesita un estudio diagnóstico completo a fin de establecer el nivel de riesgo más definitivamente.

También es importante que los médicos que utilizan el VIO-SCAN equilibren los valores potencialmente conflictivos al evaluar el riesgo de violencia. Por un lado, puesto que la violencia constituye un problema documentado en un subconjunto de veteranos, es importante para la seguridad de los veteranos, de sus familias y de la población general que los médicos no pasen por alto a los veteranos que necesitan ayuda urgentemente. Por otro lado, el proceso clínico de evaluación de la violencia corre el riesgo de etiquetar erróneamente o estigmatizar de manera potencial a los individuos como “de alto riesgo” o “violentos”. El VIO-SCAN no debe utilizarse nunca para etiquetar a un veterano ni utilizarse de manera aislada como una evaluación de riesgo integral. Más bien, debe emplearse con el objeto de proporcionar un método estructurado y respaldado empíricamente para evaluar a los veteranos a fin de detectar potenciales problemas con la violencia y para dar prioridad a los veteranos que requieren una evaluación clínica de diagnóstico más completa.

El VIO-SCAN también debe emplearse a fin de evaluar las necesidades y explorar las opciones terapéuticas destinadas a abatir la violencia en los veteranos. Un modelo que puede ser instructivo es el marco de Evaluación y Manejo Colectivo de las Tendencias Suicidas, el cual es útil en la prevención del suicidio en muestras tanto de civiles (48) como de militares (49). En este enfoque, los métodos principales de compromiso con la terapéutica, de evaluación, de planeación del tratamiento, de rastreo del progreso y de evaluación de los resultados se implementan utilizando herramientas basadas en la evidencia que incrementan las probabilidades de que los médicos pregunten acerca de factores de riesgo importantes, pero que a menudo son pasados por alto. Estrategias similares pueden aplicarse provechosamente al riesgo de violencia en los veteranos. Dentro de un marco de este tipo, el manejo del riesgo de violencia no sólo incluiría una evaluación constante y basada en la evidencia del riesgo, sino que también ofrecería a los veteranos la oportunidad de conocer y evaluar sus propios factores desencadenantes (6).

## Conclusiones

La violencia hacia terceros ha sido identificada como un problema serio en un subconjunto de veteranos de las fuerzas armadas. El presente estudio evaluó la validez predictiva de una herramienta breve para detectar la violencia en los veteranos, la cual puede ayudar a los médicos a establecer prioridades en la evaluación del riesgo y a identificar potenciales vías para abatir la violencia. El VIO-SCAN no sustituye la toma de decisiones clínicas plenamente informada; más bien, proporciona una plataforma inicial para evaluar más ampliamente los factores de riesgo y de protección e identificar la potencial necesidad de realizar una evaluación más integral del riesgo que podría incluir el uso de instrumentos como la Clasificación del Riesgo de Violencia y el HCR-20 (con la advertencia de que su validación en veteranos es limitada). Existe la



confianza de que el VIO-SCAN habrá de proporcionar a los médicos un método sistemático para identificar a los veteranos en más alto riesgo de violencia, así como una oportunidad para elaborar planes en colaboración con los veteranos a fin de abatir el riesgo y favorecer la reintegración exitosa en la comunidad.

Recibido el 4 de octubre de 2013; revisiones recibidas el 8 de enero y el 25 de febrero de 2014; aceptado el 3 de marzo de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101316). Del Department of Psychiatry, Forensic Psychiatry Program and Clinic, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill; el Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Durham VA Medical Center, Durham, N.C.; el Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University School of Medicine, Durham, N.C.; Greater Los Angeles Veterans Affairs Forensic Outreach Services, Los Angeles; el Department of Psychiatry, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles; Veterans Health Administration Office of Public Health y el Department of Psychiatry, Oregon Health and Sciences University, Portland. Dirigir la correspondencia al Dr. Elbogen (eric.elbogen@unc.edu).

Los autores reportan no tener relaciones con intereses comerciales.

Financiado por la subvención R01MH080988 del NIMH; la Office of Research and Development Clinical Science and Health Services, Department of Veterans Affairs y el Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Office of Mental Health Services.

Los autores agradecen a Davis Forbes, Matt Huss y Deidre Macmanus por sus comentarios sobre un borrador previo del manuscrito.

Los puntos de vista expresados en el presente artículo son de los autores y no necesariamente representan los puntos de vista del Departamento de Asuntos de Veteranos ni de los NIH.

## Referencias

- Macmanus D, Dean K, Jones M, Rona RJ, Greenberg N, Hull L, Fahy T, Wessely S, Fear NT: Violent offending by UK military personnel deployed to Iraq and Afghanistan: a data linkage cohort study. *Lancet* 2013; 381:907-917
- Jakupcak M, Conybeare D, Phelps L, Hunt S, Holmes HA, Felker B, Klevens M, McFall ME: Anger, hostility, and aggression among Iraq and Afghanistan war veterans reporting PTSD and subthreshold PTSD. *J Trauma Stress* 2007; 20:945-954
- Thomas JL, Wilk JE, Riviere LA, McGurk D, Castro CA, Hoge CW: Prevalence of mental health problems and functional impairment among active component and National Guard soldiers 3 and 12 months following combat in Iraq. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:614-623
- Sayer NA, Noorbaloochi S, Frazier P, Carlson K, Gravely A, Murdoch M: Reintegration problems and treatment interests among Iraq and Afghanistan combat veterans receiving VA medical care. *Psychiatr Serv* 2010; 61:589-597
- Millikan AM, Bell MR, Gallaway MS, Lagana MT, Cox AL, Sweda MG: An epidemiologic investigation of homicides at Fort Carson, Colorado: summary of findings. *Mil Med* 2012; 177:404-411
- Elbogen EB, Johnson SC, Wagner HR, Newton VM, Timko C, Vasterling JJ, Beckham JC: Protective factors and risk modification of violence in Iraq and Afghanistan War veterans. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:e767-e773
- Lasko NB, Gurvits TV, Kuhne AA, Orr SP, Pitman RK: Aggression and its correlates in Vietnam veterans with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1994; 35:373-381
- Orcutt HK, King LA, King DW: Male-perpetrated violence among Vietnam veteran couples: relationships with veteran's early life characteristics, trauma history, and PTSD symptomatology. *J Trauma Stress* 2003; 16:381-390
- Savarese VW, Suvak MK, King LA, King DW: Relationships among alcohol use, hyperarousal, and marital abuse and violence in Vietnam veterans. *J Trauma Stress* 2001; 14:717-732
- McFall M, Fontana A, Raskind M, Rosenheck R: Analysis of violent behavior in Vietnam combat veteran psychiatric inpatients with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1999; 12:501-517
- Taft CT, Pless AP, Stalans LJ, Koenen KC, King LA, King DW: Risk factors for partner violence among a national sample of combat veterans. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:151-159
- Elbogen EB, Fuller S, Johnson SC, Brooks S, Kinneer P, Calhoun PS, Beckham JC: Improving risk assessment of violence among military veterans: an evidence-based approach for clinical decision-making. *Clin Psychol Rev* 2010; 30:595-607
- Sreenivasan S, Garrick T, McGuire J, Smee DE, Dow D, Woehl D: Critical concerns in Iraq/Afghanistan war veteran-forensic interface: combat-related postdeployment criminal violence. *J Am Acad Psychiatry Law* 2013; 41:263-273
- Dawson NV: Physician judgements of uncertainty, in *Decision Making in Health Care: Theory, Psychology, and Applications*. Edited by Chapman GB, Sonnenberg FA. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000, pp 211-252
- Grisso T, Tomkins AJ: Communicating violence risk assessments. *Am Psychol* 1996; 51:928-930
- Hammond KR, Stewart TR: *The Essential Brunswick: Beginnings, Explications, Applications*. New York, Oxford University Press, 2001
- Monahan J, Steadman HJ: *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment*. Chicago, University of Chicago Press, 1994
- Otto R, Douglas K (eds): *Handbook of Violence Risk Assessment Tools*. Milton Park, UK, Routledge, 2009
- Douglas KS, Hart SD, Webster CD, Belfrage H: *HCR-20V3: Assessing Risk of Violence: User Guide*. Burnaby, Canada, Simon Fraser University, Mental Health, Law, and Policy Institute, 2013
- McNiel DE: Empirically based clinical evaluation and management of the potentially violent patient, in *Emergencies in Mental Health Practice: Evaluation and Management*. Edited by Kleespies PM. New York, Guilford, 1998, pp 95-116
- Douglas KS, Skeem JL: Violence risk assessment: getting specific about being dynamic. *Psychol Public Policy Law* 2005; 11: 347-383
- Monahan J, Steadman HJ, Robbins PC, Appelbaum P, Banks S, Grisso T, Heilbrun K, Mulvey EP, Roth L, Silver E: An actuarial model of violence risk assessment for persons with mental disorders. *Psychiatr Serv* 2005; 56:810-815
- Gardner W, Lidz CW, Mulvey EP, Shaw EC: Clinical versus actuarial predictions of violence of patients with mental illnesses. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:602-609
- Gardner W, Lidz CW, Mulvey EP, Shaw EC: A comparison of actuarial methods for identifying repetitively violent patients with mental illnesses. *Law Hum Behav* 1996; 20:35-48
- Beckham JC, Moore SD, Reynolds V: Interpersonal hostility and violence in Vietnam combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder: a review of theoretical models and empirical evidence. *Aggress Violent Behav* 2000; 5:451-466
- Macmanus D, Dean K, Al Bakir M, Iversen AC, Hull L, Fahy T, Wessely S, Fear NT: Violent behaviour in UK military personnel returning home after deployment. *Psychol Med* 2012; 42:1663-1673
- Dillman DA, Smyth JD, Christian LM: *Internet, Mail, and Mixed-Mode Surveys: The Tailored Design Method*, 3rd ed. New York, John Wiley & Sons, 2009
- Vogt D, Vaughn R, Glickman ME, Schultz M, Drainoni M-L, Elvy R, Eisen S: Gender differences in combat-related stressors and their association with postdeployment mental health in a nationally representative sample of US OEF/OIF veterans. *J Abnorm Psychol* 2011; 120:797-806
- Tanielian T, Jaycox L: *Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery*. Santa Monica, Calif, RAND, 2008
- Beckham JC, Becker ME, Hamlett-Berry KW, Drury PD, Kang HK, Wiley MT, Calhoun PS, Moore SD, Bright MA, McFall ME: Preliminary findings from a clinical demonstration project for veterans returning from Iraq or Afghanistan. *Mil Med* 2008; 173:448-451
- Hotopf M, Hull L, Fear NT, Browne T, Horn O, Iversen A, Jones M, Murphy D, Bland D, Earnshaw M, Greenberg N, Hughes JH, Tate AR, Dandeker C, Rona R, Wessely S: The health of UK military personnel who deployed to the 2003 Iraq war: a cohort study. *Lancet* 2006; 367:1731-1741
- Elbogen EB, Wagner HR, Johnson SC, Kinneer P, Kang HK, Vasterling JJ, Timko C, Beckham JC: Are Iraq and Afghanistan veterans using mental health services? New data from a national random-sample survey. *Psychiatr Serv* 2013; 64: 134-141
- Lehman AF: A Quality of Life Interview for the chronically mentally ill. *Eval Program Plann* 1988; 11:51-62
- King DW, King LA, Vogt DS: *Manual for the Deployment Risk and Resilience Inventory (DRRI): A Collection of Measures for Studying Deployment-Related Experiences of Military Veterans*. Boston, National Center for PTSD, 2003
- Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD: Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT: Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP): Alcohol Use Disorders Identification Test. *J Gen Intern Med* 1998; 13:379-388
- Davidson JR, Book SW, Colket JT, Tupler LA, Roth S, David D, Hertzberg M, Mellman T, Beckham JC, Smith RD, Davison RM, Katz R, Feldman ME: Assessment of a new self-rating scale for posttraumatic stress disorder. *Psychol Med* 1997; 27:153-160
- McDonald SD, Beckham JC, Morey RA, Calhoun PS: The validity and diagnostic efficiency of the Davidson Trauma Scale in military veterans who have served since September 11th, 2001. *J Anxiety Disord* 2009; 23:247-255
- Straus MA: Measuring intrafamily conflict and violence: the Conflict Tactics Scales. *J Marriage Fam* 1979; 41:75-88
- Steadman HJ, Silver E, Monahan J, Appelbaum PS, Robbins PC, Mulvey EP, Grisso T, Roth LH, Banks S: A classification tree approach to the development of actuarial violence risk assessment tools. *Law Hum Behav* 2000; 24:83-100

40. Elbogen EB, Johnson SC, Newton VM, Fuller SR, Wagner HR, Beckham JC; VA Mid-Atlantic MIRECC Registry Workgroup: Self-report and longitudinal predictors of violence in Iraq and Afghanistan war era veterans. *J Nerv Ment Dis* 2013; 201:872–876
41. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, Roth LH, Silver E: Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:393–401
42. Center DDMFY: FY2009 Annual Demographic Profile of Military Members in the Department of Defense and US Coast Guard. Patrick Air Force Base, Fla, Defense Equal Opportunity Management Institute, 2010
43. Hart SD, Cooke DJ: Another look at the (im-)precision of individual risk estimates made using actuarial risk assessment instruments. *Behav Sci Law* 2013; 31:81–102
44. Singh JP, Fazel S, Gueorguieva R, Buchanan A: Rates of violence in patients classified as high risk by structured risk assessment instruments. *Br J Psychiatry* 2014; 204:180–187
45. Fazel S, Singh JP, Doll H, Grann M: Use of risk assessment instruments to predict violence and antisocial behaviour in 73 samples involving 24 827 people: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2012; 345:e4692
46. Burnett-Zeigler I, Ilgen M, Valenstein M, Zivin K, Gorman L, Blow A, Duffy S, Chermack S: Prevalence and correlates of alcohol misuse among returning Afghanistan and Iraq veterans. *Addict Behav* 2011; 36:801–806
47. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, Koffman RL: Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med* 2004; 351:13–22
48. Jobes DA, Wong SA, Conrad AK, Drozd JF, Neal-Walden T: The Collaborative Assessment and Management of Suicidality versus treatment as usual: a retrospective study with suicidal outpatients. *Suicide Life Threat Behav* 2005; 35:483–497
49. Comtois KA, Jobes DA, O'Connor SS, Atkins DC, Janis K, Chessen CE, Landes SJ, Holen A, Yuodelis-Flores C: Collaborative Assessment and Management of Suicidality (CAMS): feasibility trial for nextday appointment services. *Depress Anxiety* 2011; 28:963–972

### **Orientación Clínica: Estimación del Riesgo de Violencia en los Veteranos**

El Escrutinio de Violencia y Evaluación de Necesidades (VIO-SCAN – *Violence Screening and Assessment of Needs*) es una herramienta de escrutinio de cinco rubros que puede revelar la necesidad de realizar una evaluación a profundidad de la violencia en los veteranos de las fuerzas armadas. Elbogen y colaboradores advierten que el VIO-SCAN no evalúa el riesgo de violencia inminente, sino que proporciona una evaluación estructurada del riesgo crónico y un punto de partida para disminuir factores contribuyentes. Varios elementos del VIO-SCAN evalúan problemas dinámicos –inestabilidad económica, abuso del alcohol y probable TEPT más ira–, sobre los cuales se puede incidir para modificar el riesgo. De dichos objetivos, afirman los editorialistas Raskind y colaboradores (pág. 701), la ira asociada al TEPT es el más susceptible de abordarse por medios tanto farmacológicos como psicoterapéuticos.

# RIVOTRIL®

Clonazepam  
Reg. Núm. 81988 SSA y 82115 SSA



## EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD

24 hrs

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 entorpecer 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 CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS 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