



RIVOTRIL®

Clonazepam
Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



EL ANSIOLÍTICO QUE **N** GENERA ANSIEDAD



Le ofrece a su paciente:

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



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

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Trayectorias Longitudinales y Predictores Basales Asociados en Jóvenes con Trastornos del Espectro Bipolar
Boris Birmaher, M.D. *et al.*

6

Adelgazamiento Cortical, Conectividad Funcional e Impulsividad Relacionada con el Estado de Ánimo en la Esquizofrenia: Relación con las Actitudes Agresivas y la Conducta
Matthew J. Hoptman, Ph.D. *et al.*

16

Niveles Más Bajos de Expresión de Ácido Glutámico Descarboxilasa 67 en la Corteza Prefrontal en la Esquizofrenia: Contribución de la Alteración de la Regulación Mediada por Zif268
Sohei Kimoto, M.D., Ph.D. *et al.*

25

Octubre 2014
Volumen 2 • Número 12

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org

Lexotan[®]
bromazepam
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es
EMOCIONANTE

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

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

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



REFERENCIAS:

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

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

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

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

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

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

Correo electrónico: adminmexico@contentednet.com

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

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

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

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 **Trayectorias Longitudinales y Predictores Basales Asociados en Jóvenes con Trastornos del Espectro Bipolar.**
Longitudinal Trajectories and Associated Baseline Predictors in Youths With Bipolar Spectrum Disorders.

Boris Birmaher, Mary Kay Gill,
David A. Axelson, Benjamin I. Goldstein,
Tina R. Goldstein, Haifeng Yu, Fangzi Liao,
Satish Iyengar, Rasim S. Diler, Michael Strober,
Heather Hower, Shirley Yen, Jeffrey Hunt,
John A. Merranko, Neal D. Ryan,
Martin B. Keller.

- 16 **Adelgazamiento Cortical, Conectividad Funcional e Impulsividad Relacionada con el Estado de Ánimo en la Esquizofrenia: Relación con las Actitudes Agresivas y la Conducta.**
Cortical Thinning, Functional Connectivity, and Mood-Related Impulsivity in Schizophrenia: Relationship to Aggressive Attitudes and Behavior.

Matthew J. Hoptman, Daniel Antonius,
Cristina J. Mauro, Emily M. Parker,
Daniel C. Javitt.

- 25 **Niveles Más Bajos de Expresión de Ácido Glutámico-D Descarboxilasa 67 en la Corteza Prefrontal en la Esquizofrenia: Contribución de la Alteración de la Regulación Mediada por Zif268.**
Lower Expression of Glutamic Acid Decarboxylase 67 in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia: Contribution of Altered Regulation by Zif268.

Sohei Kimoto, H. Holly Bazmi, David A. Lewis.

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.
Adivante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

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

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

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

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

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

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

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

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

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

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonia 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 paradójicas 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, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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 limfocito 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 prevenirse 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 (Lexaxat®), un antagonista benzodiazepinas. 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 (Lexaxat®).

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

Con la presentación de esta selección de artículos de la edición mexicana del *American Journal of Psychiatry*, concluimos el segundo año en el que en forma continua (mensualmente) se ha impulsado la actualización y retroalimentación de los múltiples profesionales de la psiquiatría y la salud mental que han tenido la oportunidad de tenerla en sus manos. El gremio psiquiátrico aprecia el apoyo que Laboratorios Roche desarrolla día tras día para mejorar la calidad y buen manejo de las personas que presentan algún trastorno psiquiátrico mediante la difusión de prestigiadas publicaciones.

En esta edición se analiza la importancia de una de las psicopatologías que se mencionan con frecuencia en las últimas décadas: el trastorno bipolar. En el estudio “Trayectorias longitudinales y predictores basales asociados en jóvenes con trastornos del espectro bipolar” por Boris Birmaher, el reconocido experto en estudios farmacológicos y biológicos en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad y anímicos, y sus colaboradores, utilizaron una muestra significativa de jóvenes ambulatorios y un seguimiento de cuatro años, así como una metodología y logística de alto nivel de confiabilidad. Se encontraron cuatro posibles trayectorias longitudinales del estado de ánimo: predominantemente eutímicos (24%), moderadamente eutímicos (34.6%), enfermo y con buena evolución (19.1%) y predominantemente enfermo (22.3%). Por otra parte, los autores indican que a fin de conocer los factores comunes en los pacientes con eutimia persistente es necesario evaluar a los jóvenes con trastorno bipolar y vigilarlos prospectivamente. De tal manera, dichos factores podrían fomentarse con el objeto de promover un estado anímico estable. Los análisis mostraron que hubo mejor evolución con una mayor edad al comenzar los síntomas anímicos, menos antecedentes familiares de trastorno bipolar y abuso de sustancias, y menos antecedentes en la basal de depresión grave, síntomas maníacos, tendencia suicida, episodios subsindrómicos del estado de ánimo y de abuso sexual.

Sin duda, los estudios que demuestran, o al menos así lo intentan, los signos y síntomas que se presentan en pacientes esquizofrénicos han sido múltiples y han adoptado diversos enfoques. El trabajo de Matthew Hoptman y cols. nos brinda información valiosa acerca de la agresión que se presenta en pacientes con estas patologías y consideran que surge por un proceso de impulsividad determinada por múltiples causas. A través del estudio de 33 pacientes que se comparan con 31 sujetos sanos y después de aplicar dos escalas específicas, el estudio muestra la asociación significativa y consistente entre el decremento del espesor cortical en las regiones prefrontales ventrales y un ascenso en la impulsividad en la esquizofrenia; ello refleja un deterioro de la interacción de dichas regiones con regiones de control cognitivo como la corteza cingulada anterior rostral.

A través de la selección de este mes podemos constatar los grandes avances que en la última parte del siglo XX y los albores del XXI, se han obtenido en lo que respecta al conocimiento de la estructura y funciones del sistema nervioso central que, a través del desarrollo de las neurociencias, nos han permitido comprender con mayor precisión cómo inciden los procesos fisiológicos, bioquímicos y genéticos en el comportamiento y las alteraciones neuropsiquiátricas. Parte de estas interacciones se aprecian en el estudio de Kimoto y cols. denominado “Niveles más bajos de expresión de ácido glutámico-descarboxilasa 67 en la corteza prefrontal en la esquizofrenia: contribución de la regulación mediada por zif268”. Se ha planteado que las deficiencias cognitivas que presenta el paciente esquizofrénico pueden originarse a partir de una expresión más baja de la isoforma 67 kDa de la enzima ácido glutámico-descarboxilasa -esta última clave para la síntesis de GABA-, en la corteza prefrontal dorsolateral de estos pacientes. Puesto que la región promotora de GAD67 contiene un sitio conservado de unión a Zif268 y la activación de Zif268 se ve acompañada por un ascenso en la expresión de GAD67, entonces la alteración de la expresión del gen precoz inmediato Zif268 puede contribuir a un descenso en los niveles de ARNm de GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral en la esquizofrenia. Tal fue la hipótesis que guió a Sohei Kimoto y cols. en esta prueba que apunta hacia una potencial base mecanicista para la alteración de la síntesis cortical de GABA y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia.

Confiamos en que la selección de este número de la revista resulte de su interés y que redunde en una mayor y mejor información para la toma de decisiones en la atención 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 • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

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

ASAMBLEA

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

OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

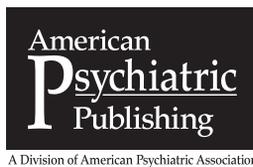
Director General y Director Médico Saul Levin, M.D., M.P.A.

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

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

EDITORA

Rebecca D. Rinehart



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

Trayectorias Longitudinales y Predictores Basales Asociados en Jóvenes con Trastornos del Espectro Bipolar

Boris Birmaher, M.D.

Mary Kay Gill, M.S.N.

David A. Axelson, M.D.

Benjamin I. Goldstein, M.D., Ph.D.

Tina R. Goldstein, Ph.D.

Haifeng Yu, M.S.

Fangzi Liao, M.S.

Satish Iyengar, Ph.D.

Rasim S. Diler, M.D.

Michael Strober, Ph.D.

Heather Hower, M.S.W.

Shirley Yen, Ph.D.

Jeffrey Hunt, M.D.

John A. Merranko, M.A.

Neal D. Ryan, M.D.

Martin B. Keller, M.D.

Objetivo: Los autores trataron de identificar y evaluar las trayectorias longitudinales del estado de ánimo y los predictores basales asociados en jóvenes con trastorno bipolar.

Método: Se incluyó un total de 367 jóvenes ambulatorios (edad promedio, 12.6 años) con trastorno bipolar con al menos cuatro años de seguimiento. Después de la inclusión, los participantes fueron entrevistados por 10 ocasiones en promedio (DE = 3.2) durante una media de 93 meses (DE = 8.3). Los jóvenes y los padres fueron entrevistados respecto a la psicopatología, el funcionamiento, el tratamiento y la psicopatología y funcionamiento familiares.

Resultados: El análisis del crecimiento de clases latentes mostró cuatro diferentes trayectorias longitudinales del estado anímico: "predominantemente eutímico" (24.0%), "moderadamente eutímico" (34.6%), "enfermo y con buena evolución" (19.1%),

y "predominantemente enfermo" (22.3%). Dentro de cada clase, los jóvenes se encontraron eutímicos en promedio un 84.4%, 47.3%, 42.8% y un 11.5% del tiempo de seguimiento, respectivamente. Los análisis multivariantes mostraron que una mejor evolución estuvo relacionada con una mayor edad en el inicio de los síntomas del estado anímico, con menos antecedentes familiares de por vida de trastorno bipolar y abuso de sustancias, y menos antecedentes en la basal de depresión grave, síntomas maníacos, tendencia suicida, episodios subsindrómicos del estado de ánimo y de abuso sexual. La mayoría de estos factores fueron más notables en la clase correspondiente a "predominantemente eutímico". Los efectos de la edad al inicio se atenuaron en los jóvenes con menor nivel socioeconómico y los efectos de la severidad de la depresión estuvieron ausentes en los de mayor nivel socioeconómico.

Conclusiones: Una proporción considerable de jóvenes con trastorno bipolar, especialmente aquellos con un inicio en la adolescencia y los factores indicados anteriormente, parecen permanecer eutímicos durante periodos prolongados. No obstante, la continuación de los síntomas sindrómicos y subsindrómicos del estado de ánimo en las cuatro clases pone de relieve la necesidad de optimizar el tratamiento.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:990-999)

Los estudios longitudinales en adultos han demostrado que el trastorno bipolar es una enfermedad vitalicia y que se manifiesta por episodios recurrentes del estado de ánimo, pero la duración de los periodos asintomáticos es muy variable y algunos adultos con trastorno bipolar pueden presentar extensos periodos sin recurrencias (1-4). De hecho, Kraepelin, en tiempos en que no se disponía de tratamientos farmacológicos para el trastorno bipolar, reportó casos en que la remisión se prolongó por varias décadas (4). Estudios longitudinales contemporáneos en adultos y jóvenes con trastorno bipolar han informado de periodos de eutimia que han durado hasta el 60% del tiempo de seguimiento y tasas de recuperación completa de entre 15% y 30% (1-9). Un análisis de dos grandes estudios epidemiológicos en adultos con trastorno bipolar (10), uno de los cuales tuvo un periodo de seguimiento de tres años, encontró una menor prevalencia de episodios de manía o hipomanía en los pacientes en que el inicio de los síntomas afectivos ocurrió durante la adolescencia tardía o la adultez temprana, particularmente en aquellos diagnosticados con una categoría menos restrictiva de trastorno bipolar. Varios factores de confusión no explicaron estos

hallazgos; por tanto, los autores apuntaron que puede tratarse de un subtipo del trastorno bipolar de desarrollo limitado.

Estos estudios han ayudado a avanzar en nuestra comprensión del curso longitudinal del trastorno bipolar. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia que apoya al trastorno bipolar como una enfermedad crónica, se ha derivado de adultos que ya tenían una prolongada duración de la enfermedad, lo cual podría sesgar los resultados (1-3,8,9). A pesar de estas y otras potenciales limitaciones metodológicas (por ejemplo, reportar solamente las recurrencias sindrómicas y no las subsindrómicas, usar muestras pequeñas y no evaluar los efectos de los potenciales factores de confusión), la literatura existente y numerosos casos anecdóticos nos dan pie para cuestionar la idea de que todas las personas con trastorno bipolar tiene una enfermedad de larga evolución con múltiples recurrencias (8,10). Esto es especialmente relevante para los pacientes más jóvenes, ya que un diagnóstico de trastorno bipolar temprano en la vida puede significar exponerse innecesaria y prolongadamente a intervenciones con potenciales efectos secundarios indeseables, invertir tiempo y costos.

Por tanto, resulta importante evaluar a los jóvenes con trastorno bipolar y vigilarlos prospectivamente para arrojar luz sobre los factores que identifican a los pacientes que tienen eutimia persistente. Dichos factores podrían entonces fomentarse para promover la estabilidad persistente del estado de ánimo. En el presente estudio hemos tratado de identificar y evaluar las trayectorias longitudinales del estado de ánimo de los jóvenes con trastorno bipolar, poniendo énfasis en aquellos que mostraron eutimia persistente durante el periodo de seguimiento, y los efectos de las variables demográficas y clínicas identificadas en la basal del estudio y los antecedentes psiquiátricos familiares a lo largo de la vida determinados durante el curso del estudio.

Método

Los métodos para el estudio Curso y Desarrollo de la Juventud Bipolar (COBY – *Course and Outcome of Bipolar Youth*) se han descrito previamente (5). En resumen, el estudio reclutó a 413 jóvenes entre siete y 17 años con trastorno bipolar DSM-IV I o II o con trastorno bipolar inespecífico según lo definido operativamente por COBY (11). Los participantes fueron reclutados principalmente de clínicas de consulta externa (67.6%) en cuatro centros universitarios. El estudio excluyó a los pacientes con esquizofrenia, retraso mental, autismo y trastornos del estado de ánimo secundarios a condiciones médicas o a uso de sustancias.

En la basal del estudio, fueron entrevistados los jóvenes y los padres o principales responsables de su cuidado en cuanto a los trastornos psiquiátricos y al tratamiento con el Inventario para los trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar, versión actual y a lo largo de la vida (K-SADS-PL – *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version*) (12). La severidad de los síntomas del estado de ánimo fue determinada con la Escala de evaluación de la manía (K-SADS Mania Rating Scale) (13) y la Escala de Evaluación de la Depresión. Se evaluó el cambio longitudinal de los síntomas psiquiátricos semana a semana utilizando la Escala para la Evaluación del Seguimiento del Intervalo Longitudinal (*Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation*) y la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico (*Psychiatric Status Rating Scales*) (14). Las escalas de valoración del estado psiquiátrico utilizan valores numéricos ligados a los criterios DSM-IV; para los trastornos del estado de ánimo, los puntajes ≤ 2 indican eutimia; los puntajes de 3 – 4, síntomas subsindrómicos y los puntajes de ≥ 5 , síntomas síndromicos. Se utilizaron para los análisis los puntajes de consenso obtenidos tras entrevistar a los padres y sus hijos.

La pubertad se evaluó con la Escala de Desarrollo Puberal de Petersen (*Petersen Pubertal Development Scale*) (15). El nivel socioeconómico se determinó mediante la Escala de Hollingshead (16). Se evaluó el funcionamiento global más grave, actual y pretérito, utilizando la Escala de Evaluación Global de los Niños (*Children's Global Assessment Scale*) (17).

Se evaluó a los padres o los principales responsables del cuidado de los jóvenes utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*) (18) y la Escala de la Evaluación Global del Funcionamiento (*Global Assessment of Functioning Scale*) (19). Se valoraron los antecedentes psiquiátricos de familiares en primer y segundo grados mediante el Escrutinio de los Antecedentes Familiares (*Family History Screen*) (20). El historial psiquiátrico familiar y el tratamiento psiquiátrico de los padres aquí analizados representan el resumen de los datos recopilados a lo largo de todo el estudio. El funcionamiento familiar se evaluó utilizando las versiones para padres e hijos del Cuestionario sobre el Comportamiento en Conflictos (*Conflict Behavior Questionnaire*) (21) y la Escala de Evaluación de Adaptabilidad Familiar y Cohesión-II (*Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scale-II*) (22).

Las evaluaciones se llevaron a cabo por personal investigador capacitado para obtener confiabilidad en las entrevistas. Los psiquiatras o psicólogos infantiles confirmaron todos los diagnósticos. Los valores kappa para los

trastornos psiquiátricos en la K-SADS fueron ≥ 0.8 . Los coeficientes de correlación intraclase para la Escala K-SADS de evaluación de la manía, la Escala K-SADS de evaluación de la depresión y para los trastornos del estado de ánimo síndromicos/subsindrómicos determinados a través de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico fueron ≥ 0.75 .

La junta de revisión institucional de cada universidad aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento o aprobación de los jóvenes participantes y sus padres.

Análisis Estadístico

En primer lugar, los puntajes semanales de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico fueron incorporados a lo largo de intervalos de seis meses y se calculó, para cada intervalo, el porcentaje de semanas en que los participantes estaban eutímicos (puntajes de ≤ 2 en la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico). En segundo lugar, mediante el análisis del crecimiento de clases latentes (23), los jóvenes fueron agrupados en varias clases con base en las trayectorias de su enfermedad conforme al porcentaje de tiempo eutímico durante cada uno de los intervalos de seis meses a lo largo del periodo de seguimiento. Usando el Procedimiento de Trayectoria SAS (TRAJ) (24), se determinó el número de clases seleccionando el modelo con un valor mínimo del criterio de información Bayesiano, un mínimo de 20 sujetos por clase y la capacidad de interpretación clínica obtenida de las clases. (Para más información respecto a los análisis de las clases latentes, véase la Tabla S1 y las figuras S1-S8 en el suplemento de datos que acompaña a la edición en línea de este artículo. Para la validación clínica del análisis de las clases latentes, ver las Figuras S9 y S10). En tercer lugar, se realizaron análisis univariados utilizando los análisis de varianza y las pruebas chi-cuadrada para comparar las variables demográficas, clínicas y familiares entre las clases de análisis de crecimiento de las clases latentes. Todos los análisis pareados fueron corregidos respecto a comparaciones múltiples utilizando la corrección de Bonferroni. En cuarto lugar, los análisis de regresión múltiple que incorporan las variables con valores $p < 0.10$ en las comparaciones univariadas se llevaron a cabo usando un modelo lineal generalizado. Se compararon las razones de momios y los intervalos de confianza entre las clases de análisis de crecimiento de las clases latentes para las variables que siguieron siendo significativas después de la regresión múltiple. Todos los valores p se basan en pruebas bilaterales con alfa establecido en 0.05.

Resultados

Los resultados del análisis de crecimiento de clases latentes se basan en la evaluación prospectiva de 367 jóvenes con trastorno bipolar (trastorno bipolar I, $N = 218$; trastorno bipolar II, $N = 26$; trastorno bipolar inespecífico, $N = 123$) que tenían al menos cuatro años de evaluaciones de seguimiento y hasta 96 meses de seguimiento (Tabla 1). Tras el ingreso, los participantes fueron entrevistados una media de 10.0 ocasiones ($DE = 3.2$), en promedio cada 8.7 meses ($DE = 5.2$). La duración promedio del seguimiento fue de 93 meses ($DE = 8.3$) y el 80% de los participantes ($N = 292$) completó los 96 meses de seguimiento. La edad promedio en la basal fue de 12.6 años ($DE = 3.3$); el 46.6% de los participantes eran mujeres, el 82.6% era caucásico, el 42.0% vivía con ambos padres biológicos y el puntaje medio de la condición socioeconómica fue de 3.4 ($DE = 1.2$), o clase III de Hollingshead, la cual corresponde a la clase media.

Análisis del Crecimiento de Clase Latente

El análisis del crecimiento de clases latentes identificó cuatro clases de trayectoria en el estado de ánimo con base en el puntaje de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico ≤ 2 (Figura 1):

TABLA 1. Duración del Seguimiento y Puntajes en la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico para Jóvenes con Trastorno Bipolar Durante el Seguimiento Longitudinal^a

Parámetro	Clase 1: Predominantemente Eutímico (N = 88)		Clase 2: Moderadamente Eutímico (N = 127)		Clase 3: Enfermo y con Buena Evolución (N = 70)		Clase 4: Predominantemente Enfermo (N = 82)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Duración del seguimiento (meses)	92.4	7.8	93.6	7.0	93.0	9.9	93.0	9.2	0.8
Tiempo entre entrevistas (meses)	9.1 ²	5.0	8.5 ^{1,4}	3.7	8.4 ⁴	5.4	9.1 ^{2,3}	6.8	0.002
Número de entrevistas de seguimiento	9.7	2.5	10.3	2.8	10.6	3.5	9.5	3.8	0.1
Porcentaje de tiempo eutímico	84.4 ^{2,3,4}	9.4	47.3 ^{1,4}	15.2	42.8 ^{1,4}	12.3	11.5 ^{1,2,3}	7.8	< 0.001
Máximo de meses eutímicos consecutivos	44.2 ^{2,3,4}	21.1	12.6 ^{1,3,4}	8.2	20.1 ^{1,2,4}	10.9	5.5 ^{1,2,3}	4.4	< 0.001
Porcentaje de tiempo con cualquier estado ánímico sindrómico	2.9 ^{2,3,4}	3.3	14.3 ^{1,4}	13.3	15.4 ^{1,4}	13.6	26.9 ^{1,2,3}	21.9	< 0.001
Depresión	1.7 ^{2,3,4}	2.9	10.6 ^{1,4}	12.0	10.7 ^{1,4}	11.3	21.5 ^{1,2,3}	19.9	< 0.001
Manía o hipomanía	1.3 ^{2,3,4}	2.3	4.4 ^{1,4}	5.9	5.8 ¹	8.7	8.2 ^{1,2}	11.9	< 0.001
Estado mixto	0.14 ⁴	0.7	0.68 ⁴	1.9	1.14 ⁴	2.8	2.76 ^{1,2,3}	6.2	< 0.001
Escala de valoración del estado psiquiátrico									
Puntajes promedio									
Depresión	1.4 ^{2,3,4}	0.3	2.2 ^{1,4}	0.6	2.4 ^{1,4}	0.5	3.2 ^{1,2,3}	0.7	< 0.001
Manía	1.0 ⁴	0.1	1.1 ⁴	0.1	1.1	0.2	1.2 ^{1,2}	0.3	< 0.001
Hipomanía	1.3 ^{2,3,4}	0.3	1.8 ^{1,4}	0.5	2.0 ^{1,4}	0.5	2.6 ^{1,2,3}	0.6	< 0.001
Promedio de los puntajes más elevados									
Depresión	4.1 ^{2,3,4}	1.3	5.0 ¹	0.7	5.0 ¹	0.9	5.2 ¹	0.7	< 0.001
Manía	2.9	2.2	2.8	2.1	2.8	2.1	3.4	2.1	0.17
Hipomanía	3.9 ^{2,3,4}	1.1	4.6 ¹	0.8	4.4 ¹	0.8	4.6 ¹	0.7	< 0.001
Variabilidad en los puntajes durante el seguimiento ^b	23.8 ^{2,3}	11.1	32.8 ^{1,3,4}	6.9	40.5 ^{1,2,4}	5.6	21.6 ^{2,3}	11.6	< 0.001
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nuevos episodios sindrómicos durante el seguimiento									
Cualquier estado de ánimo	45	51.1 ^{2,3,4}	117	92.1 ¹	59	84.3 ¹	75	91.5 ¹	< 0.001
Manía, hipomanía o estado mixto	26	29.6 ^{2,3,4}	88	69.3 ¹	43	61.4 ¹	53	64.6 ¹	< 0.001
Deprimido	29	33.0 ^{2,3,4}	105	82.7 ¹	53	75.7 ¹	70	85.4 ¹	< 0.001

^a Los superíndices denotan diferencias significativas entre la clase, con valores $p \leq 0.05$ tras la corrección de Bonferroni.

^b Determinado mediante la comparación de las desviaciones estándar promedio a lo largo del seguimiento.

clase 1, “predominantemente eutímico” (N = 88; 24.0%); clase 2, “moderadamente eutímico” (N = 127; 34.6%); clase 3, “enfermo y con buena evolución” (N = 70; 19.1%) y la clase 4, “predominantemente enfermo” (N = 82; 22.3%). Dentro de estas clases, los jóvenes estuvieron eutímicos, en promedio, el 84.4%, 47.3%, 42.8%, y el 11.5% del tiempo de seguimiento, respectivamente. Como se ilustra en la Figura 1, los jóvenes de las clases 1, 3 y 4 mostraron cambios significativos en sus trayectorias hacia la mejoría a los seis, 36 y 84 meses, respectivamente (todos los valores $p < 0.001$).

Como se muestra en la Tabla 1, no hubo diferencias entre clases en la duración del seguimiento o en la cantidad de entrevistas. Con la excepción del puntaje promedio más elevado en la escala de Valoración del Estado Psiquiátrico para la manía, los jóvenes de la clase 1 tuvieron un porcentaje de tiempo significativamente mayor y un número máximo de semanas consecutivas en eutimia e, independientemente de la polaridad, mostraron un menor porcentaje de tiempo con síntomas del estado de ánimo sindrómicos (puntajes de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico ≥ 5), menores puntajes promedio en la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico y los puntajes más bajos en el pico promedio de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico en comparación con los jóvenes de la clase 4 (valores $p < 0.001$). A excepción de los jóvenes de la clase 3 que tuvieron significativamente más semanas máximas consecutivas en eutimia que los participantes de la clase 2,

no hubo otras diferencias entre estas dos clases. Además, en general, los puntajes de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico de los jóvenes de estas dos clases estuvieron entre las de los jóvenes en las clases 1 y 4.

La variabilidad de los puntajes en la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico durante el periodo de seguimiento se evaluó mediante la comparación de las desviaciones estándar promedio de la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico entre las cuatro clases. Los puntajes de la clase 3 tuvieron significativamente mayor variabilidad que los de la clase 2 y los puntajes en ambas clases mostraron mayor variabilidad que aquellos de las clases 1 y 4 (valores $p < 0.001$). No hubo diferencias en la variabilidad entre las clases 1 y 4.

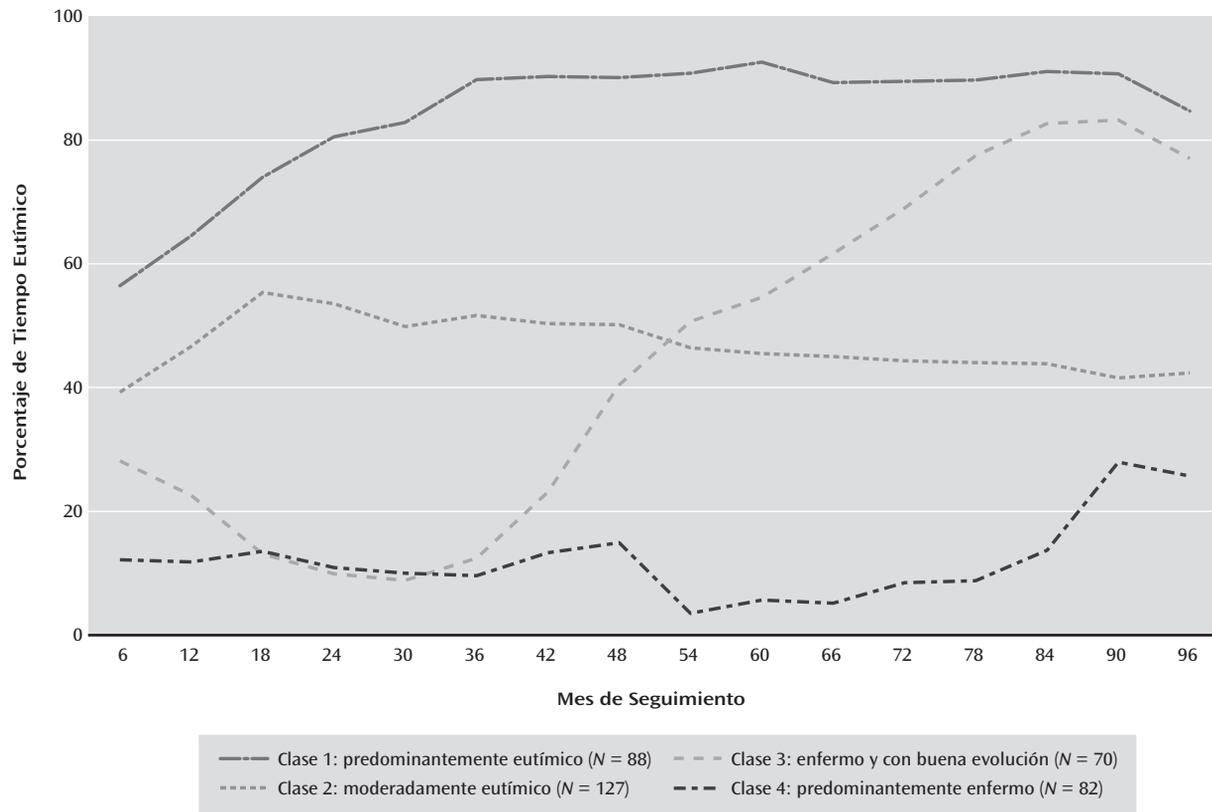
Variables Demográficas

Como se muestra en la Tabla 2, los jóvenes de la clase 1 fueron significativamente mayores que los de las clases 3 y 4, tenían un nivel socioeconómico superior que los de las otras tres clases y fue más frecuente que vivieran con ambos padres biológicos que los de la clase 4 (valores $p < 0.03$).

Variables Clínicas

Como se muestra en la Tabla 2, los jóvenes de la clase 1 tenían una edad significativamente mayor al iniciar los síntomas del estado

FIGURA 1. Análisis del Crecimiento de las Clases Latentes con Base en el Porcentaje de Tiempo Eutímico para los Jóvenes con Trastorno Bipolar que Tenían al Menos Cuatro Años de Seguimiento



de ánimo, superior edad al iniciar el primer episodio depresivo, menor duración de los síntomas previos del estado de ánimo, inferior severidad de la depresión y una menor incidencia de ideación suicida y de trastornos de ansiedad comórbida en la basal. Además, los jóvenes de la clase 1 tuvieron más episodios sindrómicos del estado de ánimo prospectivamente evaluados que los jóvenes en las otras tres clases, como se muestra en la Tabla 1. En la basal, los participantes de la clase 1 también presentaron más probabilidades de haber tenido una presentación maniaca o hipomaniaca y menor probabilidad de exhibir antecedentes de más de un episodio subsindrómico que los jóvenes de las clases 2 y 3; fueron menos propensos a tener síntomas del estado de ánimo subsíndrome, a un inicio de los síntomas del estado de ánimo en la infancia y a mostrar antecedentes de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) que los jóvenes de las clases 3 y 4; tuvieron menos probabilidades de tener antecedentes de episodios sindrómicos que los jóvenes de la clase 2 y presentaron manía de menor severidad que los jóvenes de la clase 3 y mayor edad al inicio de los episodios maníacos que los jóvenes de la clase 4.

Por último, los jóvenes de la clase 1 fueron menos propensos a tener antecedentes de conductas autolesivas en la basal que los de las clases 2 y 4, menos propensos a tener antecedentes de intento de suicidio que los de la clase 2, así como menos probabilidades de haber sufrido abuso físico y sexual que los de las clases 2 y 4. Los jóvenes de la clase 2 tenían una edad significativamente mayor al iniciar los síntomas del estado de ánimo que los de la clase 4 y menores puntajes de manía que los de la clase 3 (valores $p < 0.05$).

No hubo otras diferencias clínicas entre las cuatro clases, incluyendo los subtipos del trastorno bipolar. Los jóvenes de las cuatro clases tenían un historial de funcionamiento deficiente, sin diferencias significativas entre ellos.

Antecedentes del Tratamiento

En todas las clases fue común que hubiese antecedentes de una exposición a servicios psiquiátricos desde temprana edad (Tabla 3). Alrededor de la mitad de la muestra tenía antecedentes de al menos un ingreso hospitalario y la mayoría había estado expuesto a varios medicamentos, en particular a estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos. Los jóvenes de la clase 1 tuvieron menos probabilidades de haber sido tratados con estimulantes que los de las otras tres clases, eran mayores al momento de los primeros tratamientos ambulatorios y de hospitalización que aquellos en las clases 3 y 4, y eran mayores y habían experimentado menos hospitalizaciones que los de clase 4 (valores $p < 0.03$).

Antecedentes Psiquiátricos Familiares, Funcionamiento y Tratamiento

Hubo datos disponibles de 701 progenitores biológicos, el 49.8% de los cuales era la madre biológica. En 327 (46.6%) de ellos, la información se obtuvo mediante entrevista directa y en el caso de 374 (53.3%), se obtuvo indirectamente a través de la anamnesis familiar. Los resultados de los antecedentes familiares en primer y segundo grados fueron combinados porque los análisis por separado dieron resultados similares.

TABLA 2. Características Clínicas y Demográficas Basales de los Jóvenes con Trastorno Bipolar^a

Característica	Clase 1: Predominantemente Eutímico (N = 88)		Clase 2: Moderadamente Eutímico (N = 127)		Clase 3: Enfermo y con Buena Evolución (N = 70)		Clase 4: Predominantemente Enfermo (N = 82)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Variables demográficas									
Edad (años)	13.6 ^{3,4}	3.4	12.8	3.1	12.3 ¹	3.3	11.7 ¹	3.3	0.001
Índice de condición social de Hollingshead	3.9 ^{2,3,4}	1.2	3.4 ¹	1.1	3.3 ¹	1.1	3.0 ¹	1.3	< 0.001
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Estadio del desarrollo sexual de Tanner									0.08
I-III	26	40.6	58	55.8	31	59.6	42	61.8	
IV	21	32.8	29	27.9	17	32.7	14	20.6	
V	17	26.6	17	16.4	4	7.7	12	17.7	
Mujer	43	48.9	55	43.3	33	47.1	40	48.8	0.8
Blanco	73	83.0	107	84.3	58	82.9	65	79.3	0.8
Vive con ambos padres biológicos	46	52.3 ⁴	55	43.3	27	38.6	26	31.7 ¹	0.05
Variables clínicas									
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad al inicio de los síntomas del estado de ánimo (años)	10.4 ^{2,3,4}	4.3	8.3 ^{1,4}	4.0	7.7 ¹	3.9	6.9 ^{1,2}	3.2	< 0.001
Edad al inicio de los primeros síntomas maníacos (años)	12.1 ⁴	4.0	10.4	4.2	11.4	4.1	9.1 ¹	3.8	0.01
Edad al inicio del primer episodio depresivo mayor (años)	12.4 ^{2,3,4}	3.4	10.3 ¹	3.8	10.3 ¹	3.7	9.3 ¹	3.8	0.003
Duración de los síntomas del estado de ánimo (años)	3.18 ^{2,3,4}	2.8	4.45 ¹	3.0	4.95 ¹	3.1	4.91 ¹	2.8	< 0.001
Puntaje en la escala de evaluación de la manía	20.3 ³	13.9	21.7 ³	11.8	26.7 ^{1,2}	11.2	24.6	11.0	0.004
Puntaje en la escala de evaluación de la depresión	10.3 ^{2,3,4}	10.8	15.6 ¹	10.2	16.2 ¹	8.9	15.7 ¹	9.5	< 0.001
Escala de Evaluación Global de los Niños									
Puntaje	54.0	14.8	56.0	11.4	54.7	11.7	54.4	10.7	0.7
Puntaje pasado más severo	39.1	9.0	36.9	11.6	38.9	10.1	36.5	11.2	0.3
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Tipo de trastorno bipolar									0.3
Tipo I	56	63.6	76	59.8	39	55.7	47	57.3	
Tipo II	8	9.1	10	7.9	1	1.4	7	8.5	
Inespecífico	24	27.3	41	32.3	30	42.9	28	34.2	
Polaridad									
Deprimido	12	13.6	24	18.9	7	10.0	7	8.5	0.1
Maníaco o hipomaniaco	36	40.9 ^{2,3}	30	23.6 ¹	13	18.6 ¹	25	30.5	0.008
Estado mixto	15	17.1	21	16.5	13	18.6	10	12.2	0.7
Síntomas afectivos subsindrómicos (trastorno bipolar inespecífico)	25	28.4 ^{3,4}	52	40.9	37	52.9 ¹	40	48.8 ¹	0.009
Más de un episodio de estado de ánimo									
Sindrómico	38	43.2 ²	79	62.2 ¹	36	51.4	47	57.3	0.04
Subsindrómico	19	21.6 ^{2,3}	56	44.1 ¹	33	47.1 ¹	32	39.0	0.002
Estado mixto	23	26.1	35	27.6	21	30.0	19	23.2	0.8
Psicosis	11	12.5	32	25.2	18	25.7	20	24.4	0.1
Inicio en la infancia de los síntomas del estado de ánimo	25	28.4 ^{3,4}	57	44.9	34	48.6 ¹	47	57.3 ¹	0.002
Comportamiento autolesivo	20	22.7 ^{2,4}	53	41.7 ¹	26	37.1	36	43.9 ¹	0.01
Ideación suicida	49	55.7 ^{2,3,4}	102	80.3 ¹	54	77.1 ¹	65	79.3 ¹	< 0.001
Intento de suicidio	14	15.9 ²	48	37.8 ¹	17	24.3	27	32.9	0.004
Abuso físico o sexual	6	6.8 ^{2,4}	31	24.4 ¹	14	20.0	20	24.4 ¹	0.006
Abuso físico	6	6.8	16	12.6	11	15.7	15	18.3	0.1
Abuso sexual	1	1.1 ^{2,4}	21	16.5 ¹	6	8.6	12	14.6 ¹	0.003
Trastornos comórbidos									
Trastorno de déficit de atención con hiperactividad	37	42.1 ^{3,4}	75	59.1	45	64.3 ¹	59	72.0 ¹	< 0.001
Trastorno de conducta o trastorno de oposición desafiante	38	43.2	54	42.5	35	50.0	49	59.8	0.07
Trastorno de ansiedad	18	20.1 ^{2,3,4}	52	40.9 ¹	34	48.6 ¹	35	42.7 ¹	0.001
Trastorno por consumo de sustancias	5	5.7	11	8.7	4	5.7	5	6.1	0.8
Trastorno generalizado del desarrollo inespecífico o síndrome de Asperger	2	2.3	9	7.1	6	8.6	10	12.2	0.1

^a Los superíndices denotan diferencias significativas entre clase, con valores p ≤ 0.05 tras la corrección de Bonferroni.

TABLA 3. Antecedentes del Tratamiento Psiquiátrico y Exposición a Medicamentos Psicotrópicos en Jóvenes con Trastorno Bipolar^a

Parámetro	Clase 1: Predominantemente Eutímico (N = 88)		Clase 2: Moderadamente Eutímico (N = 127)		Clase 3: Enfermo y con Buena Evolución (N = 70)		Clase 4: Predominantemente Enfermo (N = 82)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Tratamiento									
Edad en el primer tratamiento ambulatorio (años)	8.6 ^{3,4}	4.5	8.0	3.9	6.9 ¹	3.1	6.9 ¹	3.3	0.006
Duración total del tratamiento ambulatorio (semanas)	168	162.6	189.1	148.5	222.9	149.4	212.7	157.5	0.1
Edad en la primera hospitalización (años)	12.9 ^{3,4}	3.7	11.6	3.7	10.3 ¹	3.9	10.0 ¹	3.6	0.001
Número de hospitalizaciones	0.69 ⁴	1.0	1.1 ⁴	1.4 ⁴	1.3	2.2	1.8 ^{1,2}	3.1	0.004
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Servicios ambulatorios	78	88.6 ⁴	122	96.1	69	98.6	81	98.8 ¹	0.009
Hospitalización psiquiátrica	40	45.5	68	53.5	35	50.7	47	57.3	0.5
Antecedentes de exposición a medicamentos psicotrópicos (en la basal)									
Cualquier medicamento psicotrópico	82	93.2	122	96.1	66	94.3	79	96.3	0.7
Antipsicóticos	42	47.7	78	61.4	40	57.1	53	64.6	0.1
Antidepresivos	42	47.7	79	62.2	45	64.3	54	65.9	0.06
Estimulantes	33	37.5 ^{2,3,4}	74	58.3 ¹	42	60.0 ¹	55	67.1 ¹	< 0.001
Litio o anticonvulsivantes	65	73.9	93	73.2	48	68.6	62	75.6	0.8
Atomoxetina	7	8.0	11	8.7	10	14.3	15	18.3	0.1
Benzodiacepinas	5	5.7	15	11.8	3	4.3	6	7.3	0.2
Agonistas alfa-2	13	14.8	28	22.1	15	21.4	19	23.2	0.5

^a Los superíndices denotan diferencias significativas entre clase, con valores $p \leq 0.05$ tras la corrección de Bonferroni.

Como se muestra en la Tabla 4, los jóvenes de la clase 1 fueron significativamente menos propensos a tener una historia familiar de TDAH e intento de suicidio que los de las otras tres clases. Dichos jóvenes tuvieron menos probabilidades de contar con antecedentes familiares de trastorno bipolar, depresión y trastornos de ansiedad que los de las clases 2 y 4, y menos probabilidades de tener antecedentes familiares de trastornos de conducta y trastornos por uso de sustancias que los de clase 4. Los jóvenes de la clase 2 fueron menos propensos a padecer TDAH familiar, trastornos de la conducta y trastornos por uso de sustancias que los de clase 4. Los jóvenes de la clase 1 fueron menos propensos a tener madres con depresión que los de las clases 2 y 4, y menos propensos a que sus madres sufrieran trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, TDAH o trastornos por uso de sustancias que los del grupo 4. Los jóvenes de la clase 1 eran menos propensos a tener padres con trastornos por uso de sustancias que los de las clases 3 y 4, y menos probabilidades de que sus padres padecieran trastorno bipolar, ansiedad, TDAH o trastornos de la conducta que los de clase 4. Por último, los jóvenes de la clase 2 fueron menos propensos a tener padres con trastornos de la conducta y trastornos por uso de sustancias que aquellos del grupo 4.

Funcionamiento General de los Padres o Principales Responsables del Cuidado de los Jóvenes

Los padres o los principales responsables del cuidado de los jóvenes de la clase 1 tuvieron puntajes actuales significativamente mayores y, en el pasado, habían mostrado los puntajes más graves y los más altos en la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento que los de los jóvenes de la clase 4 (ver Tabla S2 en el suplemento de datos en línea). Además, los padres o los principales responsables del cuidado de los jóvenes de la clase 2 obtuvieron puntajes significativamente superiores en la Evaluación Global del Funcionamiento actual que los jóvenes de la clase 4 (valores $p \leq 0.03$).

Tratamiento Psiquiátrico de los Padres

Las madres de los jóvenes de la clase 1 fueron menos propensas a contar con antecedentes de tratamiento que las de los jóvenes de las clases 3 y 4, e inferiores probabilidades de haber sido hospitalizadas por razones psiquiátricas que las de los jóvenes en la clase 4 (ver la Tabla S2 en los datos del suplemento en línea). Las madres de los jóvenes de la clase 2 fueron menos propensas a haber sido hospitalizadas que las de los jóvenes de la clase 4, en tanto que los padres de los jóvenes de la clase 1 fueron menos propensos a tener antecedentes de tratamiento ambulatorio que los jóvenes de la clase 3 (valores $p < 0.04$).

Funcionamiento Familiar y Conflictos

Los padres de los jóvenes de las clases 1 y 2 reportaron menos conflictos que los padres de la clase 3. No hubo otras diferencias entre clases en el funcionamiento familiar y en los conflictos según lo informado por los padres y los jóvenes (véase la Tabla S2 en el suplemento de datos en línea).

Análisis Multivariados

Después del análisis multivariante, ocho variables estuvieron asociadas con una mejor evolución, de la siguiente manera: mayor edad al inicio de los síntomas del estado de ánimo ($\chi^2 = 25.57$, $p = 0.001$), menores antecedentes familiares de trastornos bipolares y consumo de sustancias ($\chi^2 = 13.02$, $p = 0.005$ y $\chi^2 = 11.73$, $p = 0.008$, respectivamente), y menos antecedentes de depresión severa en la basal ($\chi^2 = 9.84$, $p = 0.02$) o de síntomas maníacos o hipomaniacos ($\chi^2 = 10.46$, $p = 0.02$), menos episodios subsindrómicos ($\chi^2 = 10.36$, $p = 0.02$), menos antecedentes de intentos suicidas ($\chi^2 = 8.05$, $p = 0.05$), y menos antecedentes de abuso sexual ($\chi^2 = 8.16$, $p = 0.04$). El nivel socioeconómico más alto se asoció con una mejor evolución de la enfermedad, pero la asociación no alcanzó significancia ($\chi^2 = 7.17$,

TABLA 4. Antecedentes Psiquiátricos Familiares (de Primer y Segundo Grados), Maternos y Paternos a lo Largo de la Vida, de Jóvenes con Trastorno Bipolar^a

Variable	Clase 1: Predominantemente Eutímico (N = 88)		Clase 2: Moderadamente Eutímico (N = 127)		Clase 3: Enfermo y con Buena Evolución (N = 70)		Clase 4: Predominantemente Enfermo (N = 82)		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Antecedentes familiares de por vida									
Trastorno bipolar de por vida	32	36.4 ^{2,4}	80	63.0 ¹	36	51.4	59	72.0 ¹	< 0.001
Depresión o distimia de por vida	49	55.7 ^{2,4}	93	72.2 ¹	48	68.6	62	75.6 ¹	0.02
Trastorno de ansiedad de por vida	46	52.3 ^{2,4}	91	71.7 ¹	48	68.6	64	78.1 ¹	0.002
Psicosis no afectiva de por vida	1	1.1	1	0.8	0	0.0	1	1.2	1
TDAH	20	22.7 ^{2,3,4}	54	42.5 ^{1,4}	41	58.6 ¹	52	63.4 ^{1,2}	< 0.001
Trastorno de conducta	16	18.2 ⁴	43	33.9 ⁴	25	35.7	44	53.7 ^{1,2}	< 0.001
Trastornos por uso de sustancias	47	53.4 ⁴	87	68.5 ⁴	50	71.4	72	87.8 ^{1,2}	< 0.001
Intento de suicidio	25	28.4 ^{2,3,4}	56	44.1 ¹	31	44.3 ¹	41	50.0 ¹	0.02
Antecedentes maternos a lo largo de la vida									
Trastorno bipolar de por vida	12	14.3 ⁴	25	19.7	13	19.7	26	32.1 ¹	0.04
Depresión o distimia de por vida	35	47.6 ^{2,4}	75	70.9 ¹	40	68.2	55	76.5 ¹	< 0.001
Trastorno de ansiedad de por vida	24	28.6 ⁴	48	37.8	23	34.9	40	49.4 ¹	0.05
Psicosis no afectiva de por vida	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—
TDAH	2	2.4 ⁴	12	9.5	9	13.6	16	19.8 ¹	0.004
Trastorno de conducta	0	0.0	5	3.9	4	6.1	5	6.2	0.08
Trastornos por uso de sustancias	8	9.5 ⁴	24	18.9	13	19.7	22	27.2 ¹	0.04
Intento de suicidio	8	9.5	15	11.8	10	15.2	17	21.0	0.2
Antecedentes paternos de por vida									
Trastorno bipolar de por vida	10	12.2 ⁴	21	16.7	14	21.2	24	30.0 ¹	0.03
Depresión o distimia de por vida	10	35.4	30	54.0	11	42.4	18	41.3	0.05
Trastorno de ansiedad de por vida	4	4.9 ⁴	19	15.1	12	18.2	24	30.0 ¹	< 0.001
Psicosis no afectiva de por vida	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0.4
TDAH	6	7.3 ⁴	17	13.5	9	13.6	22	27.5 ¹	0.003
Trastornos de la conducta	4	4.9 ⁴	14	11.1 ⁴	11	16.7	21	26.3 ^{1,2}	< 0.001
Trastornos por uso de sustancias	18	22.0 ^{3,4}	39	31.0 ⁴	28	42.4 ¹	48	60.0 ^{1,2}	< 0.001
Intento de suicidio	8	9.8	12	9.5	3	4.6	12	15.0	0.2

^a Los superíndices denotan diferencias significativas entre clases, con valores $p \leq 0.05$ tras la corrección de Bonferroni. TDAH = Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

$p = 0.07$). También hubo interacciones significativas entre la edad al inicio de los síntomas del estado de ánimo y la gravedad de la depresión y el nivel socioeconómico. Los efectos de la edad al inicio pasaron a ser no significativos en los jóvenes con menor nivel socioeconómico (clases Hollingshead I y II). Además, los efectos de la gravedad de la depresión disminuyeron y no fueron significativos en los jóvenes con mayor nivel socioeconómico (clase Hollingshead V). No hubo otras interacciones significativas.

Para cada una de estas ocho variables, se compararon las razones de momios entre las cuatro clases de trayectorias (Tabla 5). Las variables se asociaron con una mayor probabilidad de pertenecer a la clase 1, de la siguiente manera: mayor edad al inicio de los síntomas del estado de ánimo y menos depresión severa en comparación con las clases 2, 3, y 4; menos episodios subsindrómicos en comparación con las clases 2 y 3; menos abuso sexual y antecedentes familiares de trastorno bipolar e intento suicida a lo largo de la vida en comparación con las clases 2 y 4; síntomas maníacos menos severos en comparación con la clase 3 y menos abuso familiar de sustancias en comparación con la clase 4. Menos síntomas maníacos graves y mayor edad al inicio y menos abuso familiar de sustancias, se vincularon con una mayor probabilidad de pertenecer a la clase 2 en comparación con las clases 3 y 4, respectivamente. Finalmente,

el menor abuso familiar de sustancias se relacionó con una mayor probabilidad de pertenecer a la clase 3 en comparación con la clase 4 (valores $p \leq 0.03$).

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que caracteriza prospectivamente las trayectorias del estado de ánimo a largo plazo en los jóvenes con trastorno bipolar con énfasis en los pacientes con un curso predominantemente eutímico. Después de aproximadamente ocho años de seguimiento, se identificaron cuatro trayectorias del estado de ánimo diferentes. En un extremo, el 24.0% de los jóvenes eran “predominantemente eutímicos” con eutimia el 84.4% del tiempo de seguimiento (clase 1). En el otro extremo, el 22.3% de la muestra estaba “predominantemente enfermo”, con eutimia exclusivamente el 11.5% del tiempo de seguimiento (clase 4). Entre estas dos clases, el 34.6% de los jóvenes era “moderadamente eutímico” con eutimia el 47.3% del tiempo de seguimiento (clase 2) y el 19.1% estaba, en su mayoría, enfermo durante los primeros meses del seguimiento y luego mejoró de manera constante (“enfermo y con buena evolución”), con eutimia el 42.8% del tiempo

TABLA 5. Comparación de las Variables Significativas de los Análisis Multivariados Entre las Cuatro Clases de Trayectorias del Estado de Ánimo^a

Variable	Clase 1 Versus Clase 2			Clase 1 Versus Clase 3			Clase 1 Versus Clase 4		
	Razón de Momios	IC	<i>p</i>	Razón de Momios	IC	<i>p</i>	Razón de Momios	IC	<i>p</i>
Variables infantiles									
Edad al inicio de síntomas del estado de ánimo	1.15	1.06, 1.25	< 0.001	1.18	1.08, 1.29	< 0.001	1.28	1.16, 1.41	< 0.001
Gravedad de los síntomas de manía o hipomanía en la basal	—	—	—	0.96	0.93, 0.99	0.005	—	—	—
Severidad de la depresión en la basal	0.95	0.92, 0.98	0.004	0.95	0.92, 0.99	0.01	0.95	0.91, 0.99	0.009
Antecedentes de > 1 episodio subsindrómico	0.36	0.18, 0.72	0.004	0.32	0.15, 0.69	0.004	—	—	—
Antecedente de intento de suicidio	0.39	0.18, 0.84	0.02	—	—	—	0.34	0.14, 0.81	0.02
Abuso sexual	0.06	0.007, 0.48	0.008	—	—	—	0.06	0.007, 0.55	0.01
Variables familiares^b									
Antecedentes familiares de trastorno bipolar de por vida	0.36	0.19, 0.70	0.003	—	—	—	0.31	0.15, 0.67	0.003
Antecedentes familiares de abuso de sustancias de por vida	—	—	—	—	—	—	0.22	0.09, 0.54	< 0.001

^a Clase 1: predominantemente eutímico; clase 2: moderadamente eutímico; clase 3: enfermo y con buena evolución; clase 4: predominantemente enfermo.

^b Hubo interacciones significativas entre el nivel socioeconómico y la edad del niño al inicio de los síntomas del estado de ánimo y la gravedad de la depresión del niño. Los efectos de la edad al inicio de síntomas disminuyeron en los jóvenes con menor nivel socioeconómico y los efectos de la gravedad de la depresión disminuyeron en aquellos con mayor nivel socioeconómico.

de seguimiento en promedio (clase 3). Los jóvenes de las clases 1 y 4 mostraron puntajes significativamente más estables en la Escala de Valoración del Estado Psiquiátrico que los de las clases 2 y 3.

En la basal, las tasas de los subtipos de trastorno bipolar y los antecedentes de un pobre funcionamiento fueron similares en las cuatro clases y todas las clases –en especial la clase 4–, tuvieron altos índices de psicopatología comórbida, tratamientos psicossociales y farmacológicos, antecedentes de abuso físico o sexual, funcionamiento personal y de la familia deficientes y psicopatología familiar. De todas estas variables, seis que estaban relacionadas con los jóvenes y dos que se asociaban con la familia se mantuvieron significativamente vinculadas con un mejor curso longitudinal en los análisis multivariados: mayor edad al inicio de los síntomas del estado de ánimo, menos depresión severa, síntomas maníacos o hipomaniacos menos graves, menos episodios subsindrómicos, menos intentos suicidas, menos antecedentes de abuso sexual y menos antecedentes familiares de trastorno bipolar o trastorno por uso de sustancias.

Los jóvenes con mayor nivel socioeconómico exhibieron una mejor evolución, pero esta asociación no alcanzó significancia. El efecto del nivel socioeconómico fue más notable en cuanto a moderar los efectos de la edad al inicio de los síntomas afectivos y la gravedad de la depresión. Los efectos de la edad al inicio no fueron significativos en los jóvenes con menor nivel socioeconómico y no hubo efectos de la severidad de la depresión en los jóvenes con mayor nivel socioeconómico.

Antes de analizar estos resultados es importante tomar en cuenta las limitaciones de este estudio. Los datos recopilados mediante la Evaluación de Seguimiento del Intervalo Longitudinal están sujetos a sesgos de memoria. El estudio incluyó pocos participantes con trastorno bipolar II (7%). Además, la generalización de las observaciones a otras poblaciones permanece en la incertidumbre porque la mayoría de los participantes era de raza caucásica, y fueron reclutados principalmente en entornos ambulatorios. Sin embargo, el curso y la morbilidad en los adolescentes con trastorno bipolar que no fueron referidos clínicamente han demostrado ser análogos a los de las poblaciones referidas (25).

Los resultados de este estudio presentan una perspectiva más optimista sobre la cual se ha considerado que es una enfermedad universalmente crónica. Si bien alrededor del 22% de la muestra estuvo persistentemente enferma, cuando combinamos la clase 1 (predominantemente eutímico) y la clase 3 (enfermo con buena evolución), al final del seguimiento, el 43% de la muestra era eutímica la mayor parte del tiempo. Sin embargo, resulta relevante señalar que a pesar de ser predominantemente eutímico, más del 50% de los jóvenes de la clase 1 continuó experimentando nuevos episodios sindrómicos maníacos o depresivos, lo que indica que siguen exhibiendo síntomas bipolares activos clínicamente significativos y requieren mantener el tratamiento. Nuestros resultados amplían los hallazgos de los estudios clínicamente referidos que siguieron a los jóvenes bipolares (6,7,26-28) y adultos (1-3,8,9). Los reportes que incluyen muestras de adultos no referidos (10) y un pequeño ensayo de adolescentes (25) con trastorno bipolar también han sugerido que un subgrupo de pacientes puede, con el tiempo, lograr la remisión. Pero no podemos comparar directamente nuestros resultados con los de estas pruebas porque no indican la prevalencia o duración de los periodos persistentes con eutimia.

Los jóvenes de la clase 4 (predominantemente enfermo) presentaban síntomas afectivos crónicos y mostraron tasas significativamente más altas de TDAH y trastornos de ansiedad que los de la clase 1 en la basal, lo que plantea la cuestión de si estos jóvenes tenían otros trastornos y no trastorno bipolar. Sin embargo, en el análisis multivariado, los efectos de los trastornos comórbidos desaparecieron y los jóvenes de la clase 4 tuvieron significativamente más antecedentes familiares de manía y la aparición más temprana de trastornos del estado de ánimo que los de la clase 1, significativamente más episodios sindrómicos afectivos prospectivamente determinados que las otras tres clases y una prevalencia de subtipos bipolares y antecedentes de exposición a los estabilizadores del estado del ánimo similares a las otras tres clases, lo cual sugiere que los jóvenes de la clase 4 de hecho tenían un trastorno bipolar más grave y resistente al tratamiento.

En congruencia con otros estudios, la edad temprana al inicio de los síntomas del estado de ánimo se asoció con un deficiente curso

Clase 2 Versus Clase 3			Clase 2 Versus Clase 4			Clase 3 Versus clase 4		
Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p	Razón de Momios	IC	p
—	—	—	1.11	1.02, 1.21	0.02	—	—	—
0.96	0.93, 0.99	0.008	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	0.49	0.24, 0.99	0.05
—	—	—	0.34	0.15, 0.75	0.008	—	—	—

longitudinal (por ejemplo, 1,5,6,8,29-32). Ampliamos estos hallazgos señalando que los efectos de la edad al inicio no se explican por la duración de la enfermedad. Por tanto, el trastorno bipolar de inicio precoz puede constituir un tipo más grave de trastorno bipolar o padecer un trastorno del estado de ánimo temprano en la vida puede interferir con el desarrollo psicosocial normal y sentar así las bases para un curso más crónico (por ejemplo, 1,5,6,8,29-32). No obstante, los efectos de la edad al inicio fueron menos relevantes en los jóvenes con menor nivel socioeconómico, lo cual enfatiza la bien documentada relación entre un bajo nivel socioeconómico y mayor psicopatología y peor resultado longitudinal (por ejemplo, 1,7,33,34).

Varios estudios longitudinales también han demostrado que la gravedad de la depresión, el intento suicida, los episodios subsindrómicos recurrentes del estado de ánimo y el antecedente de abuso sexual son características predominantes del trastorno bipolar y se asocian con un peor resultado longitudinal, lo que subraya la necesidad de un manejo exitoso y la prevención de estos factores en los jóvenes bipolares (por ejemplo, 1,5,7,8,29,35-37).

Los pocos estudios que han evaluado los efectos de los antecedentes familiares sobre el curso longitudinal de adultos bipolares también han demostrado que los historiales familiares de episodios maníacos y de trastornos por consumo de sustancias se asocian con un peor resultado (36,38-40). No hay informes referentes a los efectos de los antecedentes familiares sobre el curso de la enfermedad en jóvenes con trastorno bipolar, pero un estudio de alto riesgo informó que la severidad de la psicopatología en los hijos de padres con trastorno bipolar se relaciona con el número de episodios maníacos o mixtos, pero no con la depresión (41). La presencia de trastorno bipolar y de trastorno por consumo de sustancias parentales, puede representar un marcador para el trastorno bipolar más grave en la descendencia o tal vez estos factores se vinculan con menos supervisión por parte de los padres y peor funcionamiento familiar y, en consecuencia, la psicopatología es más severa en la descendencia. De hecho, en nuestra muestra, los padres con trastorno por uso de sustancias tenían significativamente más psicopatología, un nivel socioeconómico más bajo y peor funcionamiento familiar que los padres sin trastornos por uso de sustancias (datos no presentados).

En resumen, una proporción sustancial de jóvenes con trastorno bipolar, especialmente aquellos cuya enfermedad comenzó en la

adolescencia tardía y que en la basal tenía depresión y síntomas de manía o hipomanía menos severos, tuvo menos antecedentes de episodios subsindrómicos, de intento suicida y abuso sexual y presentaba menos antecedentes familiares de trastorno bipolar a lo largo de la vida, es más propensa a ser eutímica durante periodos prolongados. Sin embargo, estos jóvenes, y en particular los de las otras clases, continuaron presentando síntomas afectivos síndrómicos y subsindrómicos, lo que indica la necesidad de optimizar el tratamiento o desarrollar nuevas terapéuticas. Además de identificar las clases que pueden ser susceptibles de investigación neurobiológica, esta línea de investigación también pone de relieve la importancia de reconocer que no son raros los buenos resultados en el trastorno bipolar.

Recibido el 3 de diciembre de 2013; revisión recibida el 20 de febrero de 2014; aceptado el 27 de marzo de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121577). Del Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh; el Department of Psychiatry, Nationwide Children's Hospital y Ohio State College of Medicine, Columbus; el Department of Psychiatry, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto Medical Center, Toronto, Canadá; el Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, EUA; el Department of Psychiatry and Human Behavior, Alpert Medical School of Brown University, Providence, R.I.; el Department of Psychiatry, Bradley Hospital, East Providence, R.I., y el Department of Psychiatry, Butler Hospital, Providence. Dirección para correspondencia con el Dr. Birmaher (birmaherb@upmc.edu).

El Dr. Birmaher ha recibido apoyo para la investigación del NIMH y recibe regalías de Random House, Lippincott Williams & Wilkins, y UpToDate. El Dr. B. Goldstein es consultor de Bristol-Myers Squibb, ha recibido apoyo para la investigación de Pfizer y ha recibido honorarios por impartir conferencias de Purdue Pharma. El Dr. Strober recibe apoyo de Resnick Endowed Chair in Eating Disorders. El Doctor Hunt percibe honorarios de Wiley Publishers como editor en jefe de Brown University Child and Adolescent Psychopharmacology Update. El Dr. Keller ha recibido apoyo para la investigación de NIMH y Pfizer, ha recibido emolumentos de Medtronic, Cenerex y Sierra Neuropharmaceuticals y está en la junta de consejo de Cenerex. Los otros autores informan no sostener relaciones financieras con intereses comerciales.

Con el apoyo de la subvención NIMH MH059929.

Los autores agradecen a las familias por su participación y a Melissa Cade, personal del Course and Outcome of Bipolar Youth, y a Shelli Avenevoli, Ph.D., del NIMH, por su apoyo.

Referencias

1. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 2007
2. Angst J, Sellaro R: Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 48:445-457
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:530-537

4. Kraepelin E: Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Translated by Barclay RM, edited by Robertson GM. Edinburgh, E & S Livingstone, 1921
5. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Houck P, Ha W, Iyengar S, Kim E, Yen S, Hower H, Esposito-Smythers C, Goldstein T, Ryan N, Keller M: Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009; 166:795–804
6. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B: Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1125–1133
7. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM: Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; 164:582–590
8. Goldberg JF, Harrow M: Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004; 81:123–131
9. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT: Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1106–1111
10. Cicero DC, Epler AJ, Sher KJ: Are there developmentally limited forms of bipolar disorder? *J Abnorm Psychol* 2009; 118:431–447
11. Axelson DA, Birmaher B, Strober MA, Goldstein BI, Ha W, Gill MK, Goldstein TR, Yen S, Hower H, Hunt J, Liao F, Iyengar S, Dickstein D, Kim E, Ryan ND, Frankel E, Keller MB: Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:1001–1016.e3
12. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:980–988
13. Axelson D, Birmaher B, Brent D, Wassick S, Hoover C, Bridge J, Ryan N: A preliminary study of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children mania rating scale for children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:463–470
14. Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, Andreasen NC: The Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:540–548
15. Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A: A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc* 1988; 17:117–133
16. Hollingshead AB: Four-Factor Index of Social Status. New Haven, Conn, Yale University, Department of Sociology, 1975
17. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S: A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1228–1231
18. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB: Instruction Manual for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1989
19. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J: The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:766–771
20. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P, Wolk S, Verdelli H, Olfson M: Brief screening for family psychiatric history: the family history screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:675–682
21. Robin AL, Foster SL: Negotiating Parent-Adolescent Conflict. New York, Guilford, 1989
22. Olson DH, Bell RQ, Portner J: FACES II: Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales. Minneapolis, Life Innovations, 1982
23. Jung T, Wickrama KAS: An introduction to latent class growth analysis and growth mixture modeling. *Soc Personal Psychol Compass* 2008; 2:302–317
24. Jones BL, Nagin DS, Roeder K: An SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. *Sociol Methods Res* 2001; 29:374–393
25. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR: Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2000; 2:281–293
26. Jairam R, Srinath S, Girimaji SC, Seshadri SP: A prospective 4–5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6:386–394
27. Srinath S, Janardhan Reddy YC, Girimaji SR, Seshadri SP, Subbakrishna DK: A prospective study of bipolar disorder in children and adolescents from India. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:437–442
28. Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M: Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:724–731
29. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Luckenbaugh DA, Rowe M, Grunze H, Suppes T, Nolen WA: Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:864–872
30. Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE: Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:307–309
31. Geoffroy PA, Etain B, Jamain S, Bellivier F, Leboyer M: [Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers]. *Can J Psychiatry* 2013; 58:240–248 (French)
32. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Delbello MP, Ostacher M, Calabrese JR, Ametrano RM, Wisniewski SR, Bowden CL, Thase ME, Nierenberg AA, Sachs G: Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 2009; 11:391–400
33. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM: The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network, II: demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67:45–59
34. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E, Board EA; EMBLEM Advisory Board: 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:287–293
35. Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas GL, Malone KM, Mann JJ: Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord* 2000; 59:107–117
36. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, Kupka RW, Keck PE Jr, Leverich GS, Post RM: Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1447–1454
37. Romero S, Birmaher B, Axelson D, Goldstein T, Goldstein BI, Gill MK, Iosif AM, Strober MA, Hunt J, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Leonard H, Keller M: Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 112:144–150
38. Wilens TE, Biederman J, Adamson J, Monuteaux M, Henin A, Sgambati S, Santry A, Faraone SV: Association of bipolar and substance use disorders in parents of adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:129–134
39. Goldstein BI, Strober M, Axelson D, Goldstein TR, Gill MK, Hower H, Dickstein D, Hunt J, Yen S, Kim E, Ha W, Liao F, Fan J, Iyengar S, Ryan ND, Keller MB, Birmaher B: Predictors of first-onset substance use disorders during the prospective course of bipolar spectrum disorders in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:1026–1037
40. Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH: Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord* 2012; 14:664–671
41. Grigoriou-Serbănescu M, Christodorescu D, Jipescu I, Totoescu A, Marinescu E, Ardelean V: Psychopathology in children aged 10–17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord* 1989; 16:167–179

Adelgazamiento Cortical, Conectividad Funcional e Impulsividad Relacionada con el Estado de Ánimo en la Esquizofrenia: Relación con las Actitudes Agresivas y la Conducta

Matthew J. Hoptman, Ph.D.

Daniel Antonius, Ph.D.

Cristina J. Mauro, Ph.D.

Emily M. Parker, B.A.

Daniel C. Javitt, M.D., Ph.D.

Objetivo: La agresión en la esquizofrenia es un problema social importante que deriva en daño físico, estigmatización, sufrimiento del paciente y mayores costos de atención a la salud. La impulsividad está relacionada con la agresión en la esquizofrenia, pero es determinada por causas múltiples. Es probable que la sub-entidad de la urgencia desempeñe un papel importante en dicha agresión, donde la urgencia positiva corresponde a la acción impulsiva en el contexto de la emoción positiva y la urgencia negativa se refiere a la acción impulsiva en el contexto de la emoción negativa.

Método: Los autores examinaron la urgencia y sus correlatos neurales en 33 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y en 31 sujetos sanos de comparación. La urgencia se midió utilizando la escala de Premeditación, Perseverancia y Búsqueda de Sensaciones. Las actitudes agresivas se midieron con el Cuestionario de Agresión de Buss-Perry.

Resultados: La urgencia positiva, la urgencia negativa y las actitudes agresivas fueron significativas y selectivamente elevadas en los pacientes con

esquizofrenia (valores d de Cohen, 1.21 - 1.50). La urgencia positiva y negativa se correlacionaron significativamente con el puntaje total en el Cuestionario de Agresión ($r > 0.48$ en todos los casos) y cada una dio cuenta de manera independiente de una porción significativa de la varianza en la agresión por encima del efecto de grupo. Los puntajes de la urgencia se correlacionaron con una disminución del espesor cortical en las regiones prefrontales ventrales, incluido el polo frontal derecho, la circunvolución orbitofrontal medial y lateral y la circunvolución frontal inferior, así como la corteza cingulada anterior rostral. En los pacientes, la disminución de la conectividad funcional en estado de reposo en algunas de dichas regiones estuvo asociada con niveles superiores de urgencia.

Conclusiones: Estos hallazgos ponen de relieve el papel clave de la urgencia en las actitudes agresivas en personas con esquizofrenia y sugieren sustratos neurales de dichas conductas. Los resultados también sugieren objetivos conductuales y neuronales para intervenciones orientadas a remediar la urgencia y la agresión.

(Am J Psychiatry 2014; 171:939-948)

La agresión en los pacientes con enfermedades mentales serias es motivo importante de preocupación para la sociedad. Dicha agresión puede derivar en daños graves a los demás, un aumento en la estigmatización, ingresos a establecimientos de salud y la necesidad de hospitalizaciones prolongadas (1). La comprensión de la base neural de la agresión es crítica para el desarrollo de nuevas estrategias de pronóstico, intervención y tratamiento. La agresión tiene causas sociales, intrapsíquicas y biológicas; sin embargo, un factor contribuyente esencial, particularmente en enfermedades mentales serias como la esquizofrenia, es la impulsividad (2). No está claro si este tipo de conducta agresiva sigue las mismas vías en las enfermedades mentales serias que en otras poblaciones. Por lo tanto, es necesario desarrollar diferentes planes de manejo para estos individuos en comparación con poblaciones sometidas a procedimientos correccionales o normativos.

La impulsividad es un constructo multidimensional, pero los parámetros convencionales pueden no capturar aspectos relevantes de dichos fenómenos. Este problema lo aborda la escala de Urgencia, Premeditación, Perseverancia y Búsqueda de Sensaciones (3) y su sucesora (4), la cual subdivide la impulsividad en los ámbitos que aquí adoptamos. Una urgencia se refiere

a una tendencia hacia la acción impulsiva en un contexto de afectividad pronunciada y se subdivide en urgencia positiva (en el caso de afectividad pronunciada positiva) y negativa (en el caso de afectividad pronunciada negativa) (4). Los incisos de la urgencia incluyen, "Cuando me siento mal, a menudo hago cosas para sentirme mejor ahora, aunque después me arrepiento de ellas." La adición de la urgencia enriquece nuestro conocimiento de la impulsividad mediante la incorporación de aspectos afectivos, dado que algunos modelos previos (5) han conceptualizado la impulsividad como independiente de la emoción. A pesar de la gran cantidad de bibliografía sobre la impulsividad en la esquizofrenia, este modelo más nuevo no se ha empleado en la investigación de los trastornos psicóticos, si bien se ha aplicado a otros trastornos psiquiátricos.

En la esquizofrenia, la agresión basada en la impulsividad puede estar particularmente relacionada con la desregulación afectiva. Por ejemplo, en los pacientes psiquiátricos forenses (6) encontramos que el temperamento, calificado por las enfermeras de la unidad, fue una variable predictiva precisa de tendencias agresivas. De igual manera, la comisión de errores en la tarea de procede/no procede ha sido vinculada con la urgencia negativa (7).

A nivel neural, la impulsividad está asociada con un circuito básico (canónico) que involucra la circunvolución frontal inferior derecha y el área motora presuplementaria, el núcleo subtalámico, el globo pálido, el cuerpo estriado y el tálamo (8). Los pacientes con esquizofrenia exhiben respuestas impulsivas en las tareas conductuales (9), pero dónde y cómo este circuito se ve alterado en la esquizofrenia sigue siendo un tema de investigación vigente. Inicialmente observamos que la agresión en los hombres con esquizofrenia se correlacionaba con un incremento en la difusividad de la sustancia blanca en la porción inferior frontal (10), lo cual sugiere una disminución de la integridad cerebral local (11). Subsecuentemente, por medio de resonancia magnética funcional (RMf) en reposo, observamos las asociaciones entre la agresión autorreportada y la disminución de la conectividad funcional entre las regiones prefrontales ventrales y la amígdala (12), lo cual coincide con otros datos bibliográficos sobre sustratos neurales de la agresión en la esquizofrenia (13).

Los individuos con esquizofrenia también presentan elevaciones en la impulsividad autoevaluada que se correlacionan con la respuesta a la activación de la corteza prefrontal ventrolateral basada en la inhibición (14). Por contraste, los resultados de algunos estudios de activación funcional (14) han sugerido una participación primaria de regiones cerebrales ejecutivas como la corteza prefrontal dorsolateral o la corteza cingulada anterior dorsal, dejando localizaciones críticas sin resolver.

La urgencia, como la impulsividad misma, ha sido ubicada tentativamente en regiones de la corteza orbitofrontal/corteza prefrontal ventromedial y la amígdala y se ha vinculado con niveles reducidos de GABA en la corteza prefrontal dorsolateral (15). No obstante, la base del déficit en el autocontrol emocional en la esquizofrenia (*i.e.*, incremento en la urgencia) queda por ser determinado.

Un método que ha demostrado especial sensibilidad a las alteraciones cerebrales regionales es la evaluación del espesor cortical basada en RM (16). El espesor cortical se encuentra disminuido en la esquizofrenia en numerosas regiones, particularmente en la corteza orbitofrontal (17), y normalmente se considera que refleja procesos primarios del desarrollo neurológico que subyacen al trastorno. Estas menguas pueden reflejar una reducción del tamaño de las células, un decremento en la cantidad de células o un incremento en la densidad celular y constituyen un área de estudio activa (18). En el presente trabajo utilizamos las medidas del espesor cortical tanto para identificar regiones patológicas como para restringir subsecuentes análisis de conectividad funcional.

Predijimos que la urgencia sería elevada en los pacientes con esquizofrenia y que esto explicaría la varianza sustancial en la agresión, por encima de las contribuciones del grupo de pertenencia, los síntomas o la cognición general. A nivel neuronal, en concordancia con nuestros estudios anteriores, pronosticamos que el incremento en la urgencia se correlacionaría con una alteración estructural dentro de regiones cerebrales prefrontales ventrales y con un deterioro de la conectividad funcional entre estas regiones y las regiones límbica/de control cognitivo.

Método

Participantes

Los participantes fueron 33 pacientes crónicos que satisfacían los criterios del DSM-IV-TR de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ($N = 6$) con base

en la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV-TR – Edición para el Paciente (SCID-I/P – *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders - Patient Edition*) y 31 sujetos sanos como grupo comparativo. Los sujetos del grupo comparativo no habían padecido ningún trastorno importante del eje I en toda su vida, conforme a la determinación con la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV – Edición para No Pacientes (SCID-I/NP) (Tabla 1).

Los síntomas psiquiátricos en los pacientes se calificaron utilizando la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*). No se contó con estas evaluaciones en el caso de ocho pacientes, pero se extrajeron participantes de una población similar a las de nuestras otras publicaciones recientes (12). La dosis de la medicación se convirtió a equivalentes de clorpromazina (19). Los criterios de exclusión fueron los traumatismos craneoencefálicos significativos, trastornos neurológicos y diagnóstico de abuso de sustancias en el último mes o dependencia en los últimos seis meses. La abstinencia de drogas se verificó en los sujetos de comparación y en los pacientes ambulatorios mediante pruebas toxicológicas urinarias; se presumió que los pacientes internos eran abstinentes. Tras haber proporcionado una descripción completa del estudio a los individuos, obtuvimos el consentimiento informado por escrito aprobado por la junta revisora institucional.

Evaluaciones Clínicas

La subescala de urgencia de la escala de Urgencia, Premeditación, Perseverancia y Búsqueda de Sensaciones (4) se describió en párrafos anteriores. No se contó con los datos de un paciente ni de un sujeto de comparación debido a respuestas inválidas. Las medias grupales se imputaron en un paciente a causa de la falta de datos una vez que analizamos la presunción de ausencia total de estos datos por azar mediante la prueba de Little (20). Dado que nos interesaba la urgencia reciente, indicamos a los participantes que debían limitar sus calificaciones a los últimos seis meses. El alfa de Cronbach fue 0.85 en los pacientes y de 0.90 en los sujetos de comparación. Para la urgencia negativa, los valores alfa fueron de 0.78 en los pacientes y de 0.88 en los sujetos de comparación; en el caso de la urgencia positiva, los valores alfa fueron de 0.85 y 0.94, respectivamente.

El Cuestionario de Agresión de Buss Perry (21) mide las actitudes agresivas e incluye un puntaje total y cinco puntajes de subescalas. La Escala de Agresión Impulsiva y Premeditada (22) mide la agresión impulsiva y premeditada. Por instrucciones del cuestionario, cuatro pacientes y cuatro sujetos de comparación que no reportaron ningún comportamiento agresivo en los últimos seis meses no fueron incluidos en la muestra final. La Trayectoria Vital de la Agresión (23) mide los actos agresivos y antisociales, incluidas las agresiones físicas, las discusiones, los intentos de suicidio, las detenciones y conductas relacionadas. Se asignó una calificación de confianza a las entrevistas que osciló entre uno y cuatro para efectos de validez con respecto al contenido del expediente clínico/antecedentes personales patológicos. Solo se incluyó en la muestra final a los participantes con puntajes de confianza ≥ 3 (23 pacientes y 27 sujetos de comparación). Se utilizó el Índice de Velocidad de Percepción de la escala WAIS-III como parámetro general de la cognición y se contó con los resultados de 25 pacientes y 30 sujetos de comparación.

Estudios de RM

Los participantes fueron sometidos a estudios de RM con un equipo Tim Trio Siemens 3-T en el Centro de Estudios Avanzados de Imagen Cerebral en el Instituto Nathan Kline. Se obtuvieron imágenes anatómicas ponderadas en T_1 (TR = 2,530 ms, TE = 3.5 ms, TI = 1,200 ms, matriz = 256 x 256, campo visual = 256 mm, 192 cortes de 1 mm, sin espacios), así como imágenes de seis minutos en estado de reposo (TR = 2,000 ms, TE = 30 ms, matriz = 96 x 96, campo visual = 240 mm, 34 cortes de 2.8 mm, espacio de 0.7 mm, factor de aceleración = 2) con los ojos cerrados.

Procesamiento de Imágenes

Espesor cortical. Los datos anatómicos se procesaron utilizando el programa Freesurfer, versión 5.3 beta. Se extrajeron los espesores corticales correspondientes

TABLA 1. Características Demográficas y Conductuales en un Estudio de Impulsividad Relacionada con el Estado de Ánimo en la Esquizofrenia^a

Característica	Pacientes con Esquizofrenia (N = 33)			Sujetos de Comparación (N = 31)			Análisis		
	Media	DE	α	Media	DE	α	t/χ^2	p	d
Edad (años)	38.2	10.4		38.6	9.0		-0.19	0.85	
Puntaje PANSS									
Positivo	19.5	5.6							
Negativo	19.2	4.8							
Total	74.7	12.0							
Duración de la enfermedad (años)	16.5	9.9							
Medicación ^b	1,112.8	783.7							
Nivel socioeconómico parental	37.4	10.3		41.8	13.1		-1.17	0.25	
Puntaje en el índice de velocidad de percepción	78.4	9.0		104.5	15.6		-7.76	< 0.001	-2.05
Puntajes en el Cuestionario de Agresión	67.1	18.3	0.86	47.6	8.7	0.75	5.51	< 0.001	1.37
Agresión impulsiva	29.3	9.2	0.86	21.2	7.6	0.92	3.58	0.001	0.96
Agresión premeditada	21.1	6.8	0.76	18.5	6.8	0.88	1.43	0.16	0.38
Trayectoria vital de agresión	14.1	9.4	0.77	11.5	7.6	0.79	1.06	0.29	0.30
	N	%		N	%				
Sexo (M/F)	27/6			22/9			1.05	0.31	
Clozapina (sí/no)	7/26								
Estabilizadores estado de ánimo (sí/no)	12/21								
Uso de sustancias (abuso/dependencia)	14/10			1/0					
Dominancia manual (derecha/izquierda) ^c	29/2			27/4			0.74	0.34	

^a PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) = Escala de Síndromes Positivos y Negativos; α = alfa de Cronbach; d = Tamaño de efecto d de Cohen.

^b Equivalentes de clorpromazina (no disponible en un participante medicado con asenapina).

^c Datos faltantes de dos pacientes.

las regiones cortical y subcortical (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) y los datos se estimaron automáticamente como la distancia más corta desde el límite sustancia gris/blanca hasta el límite sustancia gris/LCR en cada vértice cortical (16). No se contó con los datos de un sujeto de comparación en quien las imágenes fueron de baja calidad.

Datos en estado de reposo. Los datos en estado de reposo se procesaron previamente por medio del Auxiliar de Procesamiento de Datos para RMf Avanzada en Estado de Reposo (DPARSFA – *Data Processing Assistant for Resting-State fMRI-Advanced*) (24). Las imágenes estructurales se registraron simultáneamente con las imágenes funcionales y posteriormente se segmentaron y se registraron en un espacio estándar utilizando un algoritmo de registro de mapeo paramétrico estadístico no lineal. Las imágenes funcionales se corrigieron por movimiento y se eliminaron los regresores de perturbación conforme a los métodos propuestos por Yan y colaboradores (25). Esto último incluyó parámetros de movimiento y sus derivados, las series temporales y tendencias lineales globales de la sustancia blanca y del LCR. Los datos se suavizaron con un núcleo gaussiano de 6 mm. La conectividad funcional se derivó utilizando el programa *Freesurfer* en regiones de sustancia gris del participante mapeadas en el espacio de 3 mm del Instituto Neurológico de Montreal. Estas incluyeron la corteza orbitofrontal izquierda y derecha lateral y medial, la corteza cingulada rostral anterior y el polo frontal. Los datos de conectividad funcional se extrajeron utilizando la versión especial del DPARSFA. Se excluyeron las imágenes de un sujeto de comparación debido a la presencia de artefactos de imagen.

Análisis Estadísticos

Datos Conductuales. Las diferencias grupales se examinaron por medio de pruebas de la t . Revisamos las diferencias entre el Cuestionario de Agresión y las subescalas de la Escala de Urgencia por medio del análisis de varianza con evaluaciones múltiples, con el grupo (paciente o sujeto de comparación) como el factor interindividual y la subescala como el factor intraindividual. Se dio seguimiento a las interacciones significativas con pruebas de la t y las relaciones entre variables se examinaron utilizando correlaciones. La mediación entre variables se examinó por medio de análisis de regresión lineal múltiple.

Datos en estado de reposo. Los análisis se limitaron a las regiones frontales inferiores en las cuales el espesor cortical se correlacionó con los puntajes de urgencia (ver sección de Resultados). La conectividad funcional de cada región de interés se analizó en análisis de regresión con el grupo (paciente o sujeto de comparación) como el factor interindividual. En estos análisis, se utilizó la media del desplazamiento centrado en relación al marco a fin de controlar por los efectos de los micromovimientos (25). Para examinar las relaciones con la urgencia, se agregaron estas medidas como covariables, degradadas entre grupos. Un paciente y un sujeto de comparación fueron excluidos de los análisis debido a que su desplazamiento con respecto al marco fue dos desviaciones estándar por encima de la media (25). Los grupos no difirieron en el desplazamiento con respecto al marco ($p > 0.24$). Estos procedimientos produjeron mapas estadísticos de agrupamientos con un umbral z y se definió un umbral z de 2.3 y un umbral de agrupamiento corregido de $p = 0.05$ utilizando la teoría del Campo Aleatorio Gaussiano.

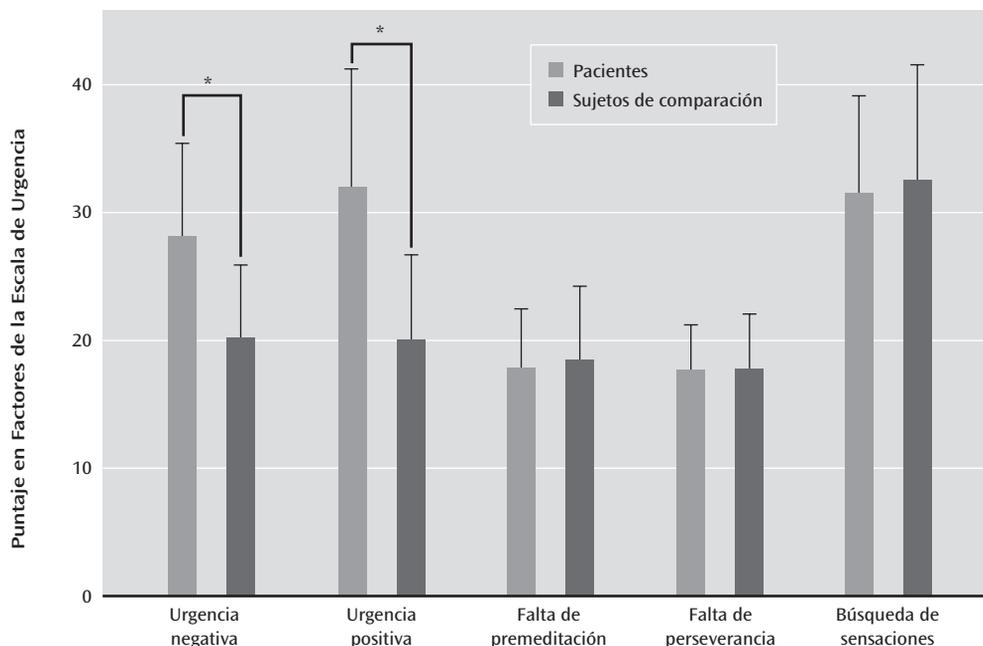
Resultados

Urgencia y Agresión

Los puntajes en la Escala de Urgencia (Figura 1) fueron más altos en los pacientes con esquizofrenia que en los sujetos de comparación ($F = 14.32$, $gl = 1, 60$, $p < 0.001$). Únicamente los puntajes positivos ($d = 1.50$) y negativos ($d = 1.21$) de la subescala de urgencia fueron diferencialmente más elevados en los pacientes que en los sujetos de comparación, en tanto que ni la falta de premeditación, la ausencia de perseverancia, ni la búsqueda de sensaciones se vieron afectadas e incluso no mostraron disminución alguna (grupo \times interacción de la subescala, $F = 14.86$, $gl = 4, 60$, $p = 1.05 \times 10^{-7}$). Por lo tanto, los análisis ulteriores se concentraron en las subescalas de urgencia tanto positiva como negativa.

Los puntajes del Cuestionario de Agresión también resultaron más altos en los pacientes que en los sujetos de comparación

FIGURA 1. Diferencias Grupales en Subfactores de la Escala de Urgencia entre Pacientes con Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo ($N = 32$) y Sujetos Sanos de Comparación ($N = 30$)^a



^a Las barras indican desviaciones estándar.

* $P < 0.001$.

(Tabla 1). La interacción entre los grupos y las subescalas no alcanzó significancia ($p = 0.28$); los análisis subsecuentes se efectuaron utilizando el puntaje total. Los puntajes fueron elevados en los pacientes en relación con los sujetos de comparación en la agresión impulsiva ($p = 0.001$), pero no en la agresión premeditada ($p = 0.16$). Los puntajes de la trayectoria vital de la agresión no difirieron entre grupos.

Correlaciones entre Agresión e Impulsividad

Las elevaciones en la urgencia sirvieron como fuertes factores predictivos de agresión en los pacientes (Figura 2). Como estaba previsto, los pacientes con esquizofrenia mostraron deficiencias en la función neurocognitiva general (Tabla 1), pero las diferencias grupales en la urgencia y la agresión permanecieron significativas tras la covariación por el índice de velocidad de percepción (valores $p < 0.027$). También en los sujetos de comparación se observaron correlaciones entre la urgencia y las actitudes agresivas (ver Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña a la edición de este artículo en Internet). Sin embargo, en los análisis de mediación (Tabla 2), las medidas de la urgencia sólo dieron cuenta del 18% de la varianza en los puntajes de agresión ($f^2 = 0.34 - 0.44$, un tamaño de efecto grande), por encima de los efectos del grupo clínico.

Psicopatología y Medicación

Los puntajes del Cuestionario de Agresión y de urgencia no mostraron correlaciones significativas con los síntomas positivos (ver Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet). Los síntomas generales se correlacionaron con la urgencia positiva y negativa (valores $r > 0.40$, valores $p \leq 0.05$, $N = 23$). Dentro de los síntomas generales, la urgencia negativa se correlacionó con la ansiedad, los

sentimientos de culpa, la tensión y el control deficiente de los impulsos (valores $r = 0.41 - 0.48$, valores $p < 0.04$, $N = 23$) y la urgencia positiva se correlacionó con la ansiedad, la tensión y la depresión (valores $r = 0.41 - 0.53$, valores $p < 0.04$, $N = 23$). La magnitud de las correlaciones entre las medidas de agresión y urgencia fue similar después de controlar por los síntomas generales o positivos. La agresión premeditada, mas no la agresión impulsiva, mostró una correlación significativa con los síntomas positivos en general ($r = 0.45$, $p = 0.031$, $N = 21$) y con los puntajes de los rubros de suspicacia ($r = 0.53$, $p = 0.009$, $N = 21$), excitación ($r = 0.60$, $p = 0.002$, $N = 21$) y hostilidad ($r = 0.42$, $p = 0.047$, $N = 21$). Los síntomas negativos se correlacionaron de manera negativa con los puntajes del Cuestionario de Agresión ($r = -0.46$, $p = 0.019$, $N = 27$) y de la Trayectoria Vital de Agresión ($r = -0.52$, $p = 0.019$, $N = 18$). Ni las mediciones de la urgencia ni de la agresión ni de imagen estuvieron correlacionadas con las dosis de la medicación.

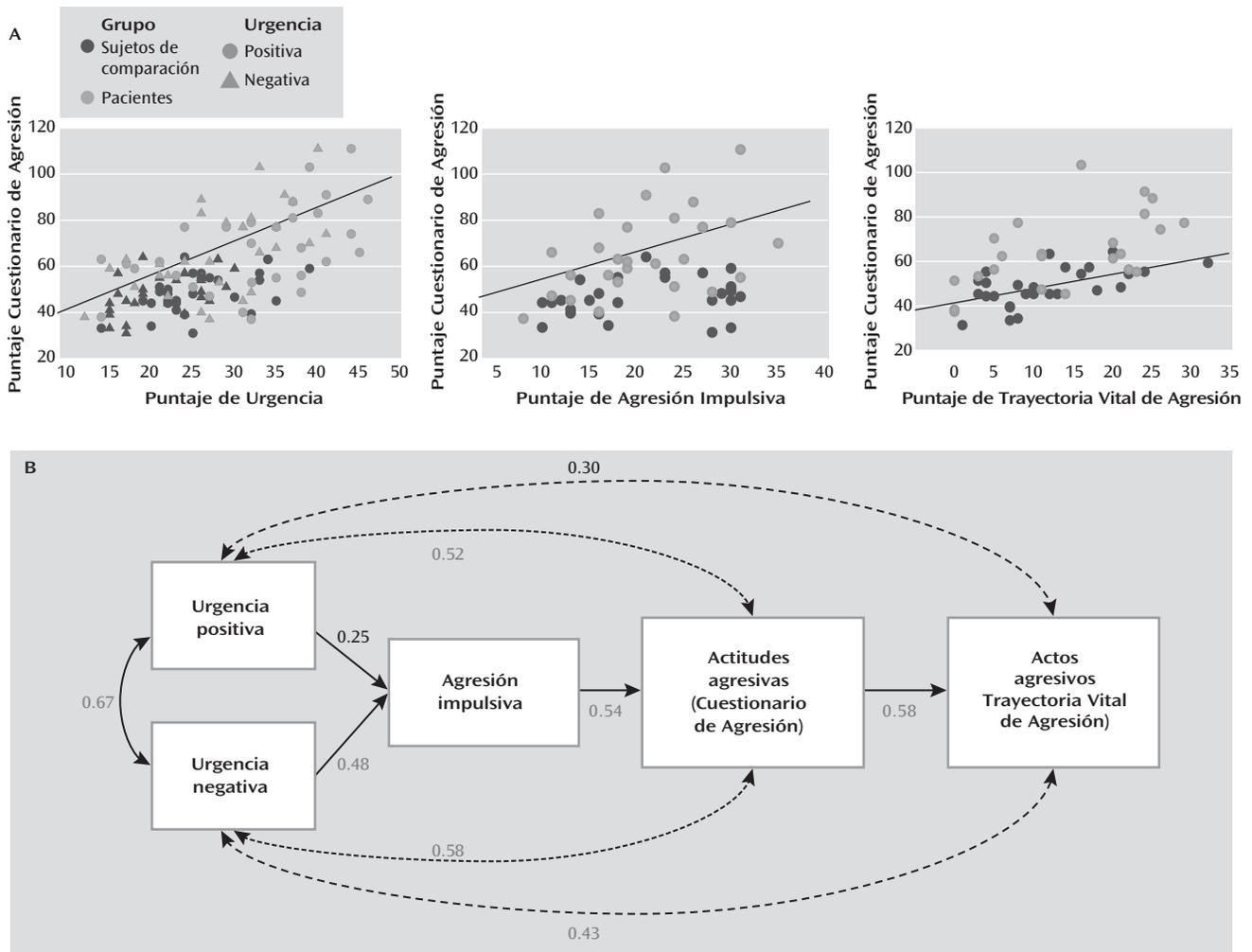
Los pacientes tratados con clozapina presentaron puntajes más bajos en las actitudes agresivas ($t = 2.28$, $gl = 31$, $p = 0.031$) y en la agresión premeditada ($t = 2.29$, $gl = 27$, $p = 0.03$) que los pacientes no tratados con dicho medicamento. Los parámetros conductuales no difirieron entre los pacientes medicados con estabilizadores del estado de ánimo en comparación con aquellos que no lo fueron.

Factores correlacionados de imagen

Espesor cortical. Los pacientes exhibieron una disminución del espesor cortical a través de las regiones frontales (Lambda de Wilk, $F = 2.72$, $gl = 18, 44$, $p = 0.003$), las cuales se utilizaron como variables en subsecuentes análisis de correlación.

En los pacientes, la urgencia negativa se correlacionó inversamente con el espesor cortical del polo frontal derecho ($r = -0.64$, $p < 0.001$,

FIGURA 2. Correlaciones y Relaciones entre la Agresión y la Urgencia en un Estudio de Impulsividad Relacionada con Estado de Ánimo en la Esquizofrenia^a



^a El recuadro A ilustra las correlaciones entre las actitudes agresivas y las medidas de urgencia (izquierda), la agresión impulsiva (centro) y la trayectoria vital de agresión (derecha). Las líneas de regresión son a través de grupos. El recuadro B ilustra las relaciones entre las medidas de agresión y urgencia. La urgencia predice la agresión impulsiva, la cual a su vez predice las actitudes agresivas y, por tanto, la trayectoria vital de agresión. Las correlaciones significativas aparecen en gris.

TABLA 2. Regresiones Simultáneas Predictivas de los Puntajes Totales del Cuestionario de Agresión para las Medidas y Grupo de Urgencia/Impulsividad

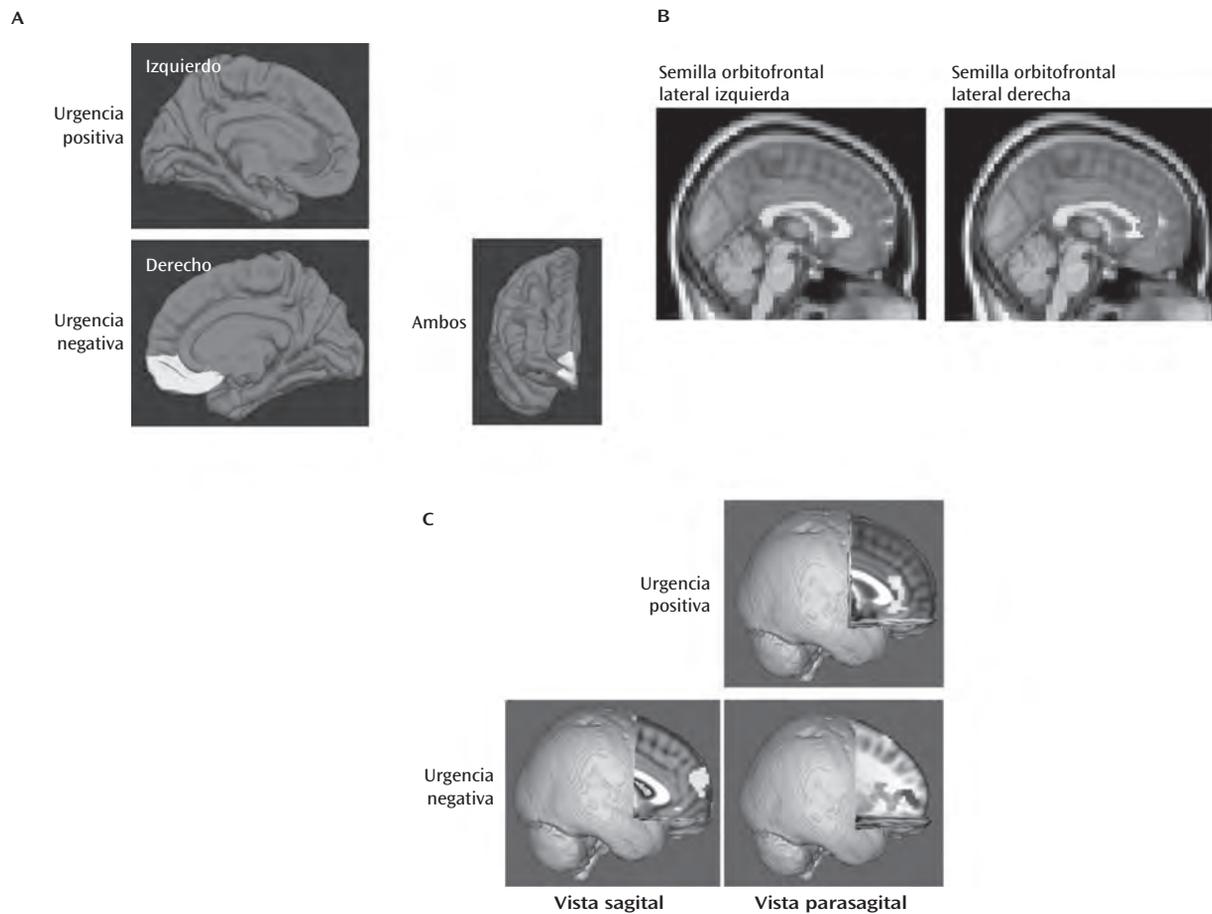
Modelo	Beta	R ²	R ² ajustada	F	p	Parte r	Parte r ²	t	p
Urgencia positiva	0.53	0.48	0.46	26.86	< 0.001	0.42	0.18	4.47	< 0.001
Grupo	-0.23					-0.18	0.03	-1.93	0.058
Urgencia negativa	0.54	0.51	0.50	30.93	< 0.001	0.46	0.21	5.07	< 0.001
Grupo	-0.26					-0.22	0.05	-2.46	0.017

N = 30) y de la corteza orbitofrontal medial derecha ($r = -0.36$, $p = 0.042$, $N = 30$). También se encontraron correlaciones negativas en los pacientes entre la urgencia positiva y el espesor de la corteza cingulada anterior rostral izquierda ($r = -0.38$, $p = 0.031$, $N = 30$) y el espesor del polo frontal derecho ($r = -0.44$, $p = 0.013$, $N = 30$; Figura 3A). Las correlaciones con la urgencia no fueron significativas en los sujetos de comparación.

Conectividad funcional. Las diferencias grupales y los datos de las correlaciones se muestran en las Tablas S2 y S3 en el suplemento de datos en Internet. Los datos representativos de las diferencias grupales (sujetos de comparación > pacientes) se ilustran en la Figura 3B.

En los pacientes con esquizofrenia, el incremento de la urgencia positiva se asoció a una *disminución* de la conectividad funcional entre el polo frontal derecho y la corteza cingulada anterior rostral.

FIGURA 3. Asociaciones entre el Espesor Cortical y la Urgencia en un Estudio de Impulsividad Relacionada con el Estado de Ánimo en la Esquizofrenia^a

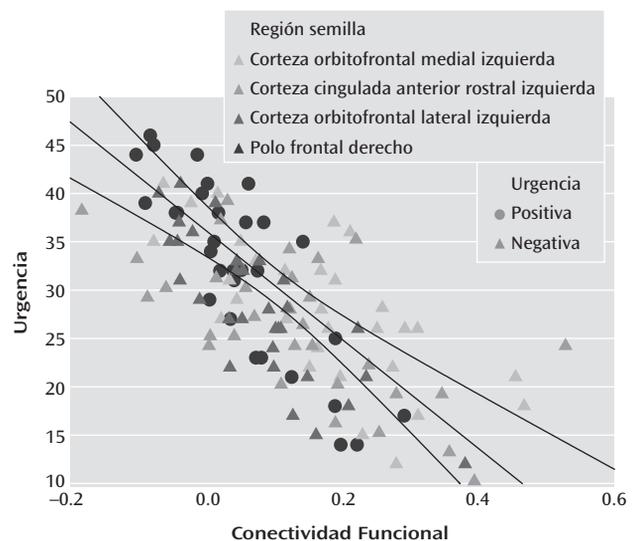


^a El recuadro A ilustra regiones que muestran correlaciones negativas entre el espesor cortical y la urgencia en pacientes con esquizofrenia; el recuadro B ilustra una disminución de la conectividad funcional en estado de reposo en los pacientes para las semillas orbitofrontales laterales; y el recuadro C ilustra una conectividad funcional más baja asociada a la urgencia en los pacientes.

La urgencia negativa se asoció a un decremento en la conectividad funcional a) entre la circunvolución orbitofrontal lateral izquierda y la circunvolución frontal media izquierda, b) entre la circunvolución orbitofrontal medial izquierda y la circunvolución frontal superior izquierda, así como con la corteza cingulada anterior rostral derecha y c) entre la corteza cingulada anterior rostral izquierda y la circunvolución frontal superior/medial izquierda (Figura 3C). A través de todas las regiones, las correlaciones fueron notoriamente significativas (Figura 4).

Por contraste, el aumento de la urgencia positiva en los pacientes se asoció a un *incremento* en la conectividad funcional entre el polo frontal izquierdo y la circunvolución occipital media derecha. Los incrementos en la urgencia negativa en los pacientes estuvieron relacionados con una conectividad funcional superior a) entre la corteza orbitofrontal lateral izquierda y la circunvolución frontal inferior/media derecha y la circunvolución cingulada izquierda b) entre la circunvolución orbitofrontal medial izquierda y el cíneo, c) entre el polo frontal izquierdo y el lóbulo parietal superior derecho y d) entre la circunvolución orbitofrontal medial derecha y el cíneo derecho.

FIGURA 4. Gráfico de Dispersión de Cada Región Semilla en el Mapa de Conectividad en Estado de Reposo



En muchos casos, estas relaciones positivas y negativas estuvieron inversamente correlacionadas entre sí. De este modo, por ejemplo, las redes 1 y 5 (de la Tabla S3 en el suplemento de datos en Internet) estuvieron significativamente correlacionadas de manera negativa en los pacientes con esquizofrenia ($r = -0.42, p = 0.017, N = 29$). De igual forma, las redes 2 y 6 se correlacionaron negativamente en los pacientes ($r = -0.81, p < 0.001, N = 29$). Estos resultados son consecuentes con la idea de que diferentes redes podrían desempeñar un papel competitivo en el control de la variabilidad en la conducta (26).

Discusión

La agresión es un problema importante en las enfermedades mentales serias y puede estar relacionada con un incremento subyacente en la impulsividad. El presente estudio investiga entidades subyacentes utilizando la recién desarrollada Escala de Urgencia, la cual divide la impulsividad en cinco ámbitos. Sólo en las subescalas de urgencia se observó un incremento en los puntajes (Figura 1), lo cual se correlacionó a su vez con un aumento en la agresión impulsiva y una tendencia hacia los actos agresivos (Figura 2). Asimismo, la urgencia sólo dio cuenta de la varianza significativa en la agresión por encima del grupo de pertenencia. El incremento en la urgencia también se correlacionó con una disminución del espesor cortical en las regiones prefrontales ventrales y con un decremento de la conectividad tanto dentro de dichas regiones como en regiones de control cognitivo como la corteza cingulada rostral anterior en los pacientes (Figura 3). De manera global, estos hallazgos amplían el conocimiento de las bases psicopatológicas del aumento de impulsividad y agresión en la esquizofrenia y también sugieren nuevas estrategias para potenciales intervenciones terapéuticas.

Impulsividad y Urgencia en la Esquizofrenia

La agresión suele ser considerada como característica intrínseca de trastornos como la esquizofrenia, potencialmente relacionada con psicosis y premeditación. Sin embargo, como se demuestra tanto en el presente estudio como en otras investigaciones, el grado en que se incrementa la agresión en la esquizofrenia estabilizada se relaciona principalmente con un ascenso en la impulsividad, más que con la psicosis y no está relacionado con la premeditación.

De este modo, en el presente estudio se observaron elevaciones en la agresión impulsiva y en las actitudes agresivas en los pacientes con esquizofrenia. En ambos casos, estos puntajes se correlacionaron con un incremento en la urgencia, pero no con los síntomas. Se observó una correlación débil entre la urgencia tanto positiva como negativa y los síntomas generales; específicamente la ansiedad, la tensión, los sentimientos de culpa, la deficiencia en el control de los impulsos y la depresión.

Por contraste con la urgencia, los pacientes no mostraron ni un incremento en la tendencia a actuar sin premeditación, medida con la subescala de (falta de) premeditación de la Escala de Urgencia, ni un aumento en las tendencias hacia la agresión premeditada. El grado en que se observó agresión premeditada en nuestra muestra se vinculó con el incremento de la suspicacia y los síntomas positivos. Si bien estudios recientes sugieren que aun cuando la psicosis está relacionada más notoriamente con la agresión, la relación podría ser mediada parcialmente por la impulsividad afectiva o la desregulación (27), y los presentes resultados parecen indicar que la agresión afectiva y la premeditada representan subfactores diferenciables,

donde la psicosis está asociada con la agresión premeditada, pero no con la impulsiva. Esta cuestión podrá esclarecerse en investigaciones futuras.

A diferencia de la esquizofrenia, la cual se asoció a elevaciones selectivas en los puntajes de urgencia, otros trastornos muestran perfiles diferentes. Por ejemplo, en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la falta de perseverancia, la falta de premeditación y la urgencia negativa fueron elevadas por contraste con sujetos de comparación con procesos de desarrollo normales, en tanto que la búsqueda de sensaciones no lo fue (28). Por contraste, la urgencia negativa dio cuenta de las diferencias entre el TDAH con trastorno negativista desafiante comórbido cuando se comparó con el TDAH de tipo combinado y los puntajes tanto de falta de premeditación como de falta de perseverancia discriminaron entre los subtipos de TDAH combinado y con predominio de falta de atención. La urgencia negativa también se correlaciona con los trastornos de la alimentación y está correlacionada significativamente con síntomas bulímicos incluso después de controlar por los otros subfactores (29). En individuos sanos, la urgencia positiva y negativa, así como la inhibición de la respuesta modulada por la ira, han sido vinculadas con actitudes agresivas (30). Por tanto, la determinación de los sustratos neurales de la urgencia puede ser relevante a través del ámbito de los trastornos psicóticos.

Factores Correlativos Neuronales de la Urgencia y la Agresión en la Esquizofrenia

Davidson y colaboradores (31) postularon que la disfunción en los sistemas neuronales que controlan la regulación afectiva, entre ellos la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la amígdala, podrían predisponer a la agresión. Nuestros estudios iniciales en esquizofrenia (10,12) y los presentes resultados concuerdan con dicho modelo.

Correlatos estructurales. Encontramos que la urgencia se correlacionó específicamente con la disminución del espesor cortical de regiones prefrontales ventrales como el polo frontal, la corteza orbitofrontal medial y la corteza cingulada anterior rostral. Estos hallazgos confirman los de otros investigadores (32) y amplían nuestros resultados previos, los cuales demostraron una correlación de la impulsividad, como un constructo, con una disminución de la integridad de la materia blanca en regiones orbitofrontales (10). También en coincidencia con dicho modelo, la agresión fue particularmente elevada en aquellos con consumo comórbido de sustancias, un trastorno vinculado con anomalías en estructuras prefrontales ventrales (33). Por contraste con nuestros hallazgos, Narayan y colaboradores (34) observaron una disminución del espesor cortical en la corteza frontal medial inferior y las regiones sensitivomotoras en pacientes violentos con trastorno antisocial de la personalidad. Los pacientes con esquizofrenia mostraron adelgazamiento exclusivamente en las regiones sensitivomotoras. La muestra de Narayan y colaboradores fue relativamente pequeña, lo cual puede explicar la diferencia entre sus resultados y los nuestros.

Conectividad funcional. En los pacientes con esquizofrenia, la urgencia también se correlacionó con una disminución de la conectividad en las regiones prefrontal ventral y de control límbico/cognitivo, particularmente en la corteza cingulada anterior rostral, las cuales se sabe están relacionadas con la vigilancia de la respuesta y el control cognitivo (35), así como dentro de las áreas prefrontales ventrales. Por contraste, se observó un incremento en la conectividad con

regiones sensitivas como la circunvolución media occipital. Asimismo, los patrones de conectividad funcional difirieron significativamente entre los pacientes y los sujetos de comparación. La ausencia de correlaciones entre el espesor cortical y la urgencia en las regiones de vigilancia de la respuesta como la corteza cingulada anterior dorsal y la corteza prefrontal dorsolateral, a pesar de su inclusión en las redes funcionales vinculadas con la falta de control emocional (*i.e.*, incremento en la urgencia) en la esquizofrenia, sugiere que la disfunción ampliamente observada de dichas regiones en algunas tareas de impulsividad en la esquizofrenia pueden deberse a un deterioro de la interacción con las regiones de impulsividad prefrontal ventral y de la corteza cingulada anterior rostral.

Muchas de las redes relacionadas positivamente *versus* negativamente con la urgencia se correlacionaron negativamente y de manera significativa entre sí y pueden representar redes funcionales en competencia. La reducción de la capacidad para vincularse tanto positiva como negativamente con redes correlacionadas, así como el deterioro de la interacción entre sí, puede consecuentemente derivar en los aumentos de la urgencia observados en la esquizofrenia. Estas redes en competencia pueden estar vinculadas con la urgencia positiva y negativa a través de deficiencias estructurales y funcionales en las regiones prefrontales ventrales. Asimismo, el deterioro de la competencia entre estas redes puede estar vinculado con defectos estructurales en la corteza prefrontal ventral. Esto representa un área potencialmente importante para trabajos futuros.

Implicaciones del Tratamiento

Si bien los síntomas positivos se han vinculado con la agresión en los pacientes con esquizofrenia en algunos estudios (36), dichos síntomas pueden ser menos importantes para los pacientes hospitalizados que reciben dosis terapéuticas de medicación y, como en el presente estudio, pueden estar correlacionados exclusivamente con la agresión premeditada. Por contraste, los síntomas negativos pueden ser protectores, en concordancia con otros estudios (36). Es posible que este efecto protector en nuestra muestra enmascarara el pequeño incremento en el tamaño del efecto en la agresión que se observa típicamente en los estudios epidemiológicos de esquizofrenia.

Un metanálisis (2) puso de relieve el papel del control deficiente de los impulsos, la hostilidad, el abuso de sustancias y la falta de adherencia al tratamiento en las personas con enfermedades mentales serias, la mayoría de ellos con esquizofrenia. El presente estudio sugiere que la impulsividad se presenta en buena medida en el contexto de la afectividad y refleja más bien un incremento en la urgencia que una falta de premeditación, falta de perseverancia o la búsqueda de sensaciones. De este modo, como constructo, la urgencia puede encontrarse más cerca de la biología subyacente que la impulsividad en general y, por lo tanto, puede representar un objetivo terapéutico preferible.

Asimismo, en la medida en que la disfunción de la corteza prefrontal ventral y la corteza cingulada anterior rostral representen un evento patológico primario, las manipulaciones farmacológicas y de otra índole deberán dirigirse a dichas regiones a fin de mejorar las actitudes agresivas. Esto es precisamente lo que pueden estar haciendo los tratamientos de la agresión exitosos. La unión al transportador de serotonina se encuentra reducida en la corteza prefrontal ventral en las víctimas de suicidio (37), y el tono serotoninérgico bajo es un factor predictivo de agresión impulsiva en diversas poblaciones de pacientes. Clozapina, la cual ejerce acciones tanto dopaminérgicas como serotoninérgicas, es un agente antiagresivo particularmente

efectivo en comparación con otros agentes antipsicóticos (38). En concordancia con dicha noción, los pacientes tratados con clozapina presentaron menos actitudes agresivas y agresión premeditada que los pacientes atendidos con otros regímenes farmacológicos. Sería interesante examinar más ampliamente los efectos de clozapina sobre la relación entre la urgencia y la agresión.

Además de las intervenciones basadas en medicamentos, los tratamientos basados en estimulación como la estimulación cerebral profunda, la estimulación transcraneal de corriente directa o la estimulación magnética transcraneal se están utilizando de manera creciente. Por ejemplo, la estimulación transcraneal con corriente directa anodal sobre la circunvolución frontal inferior derecha mejora el desempeño de la inhibición de la respuesta en individuos sanos, con una mejora progresiva a lo largo de tratamientos sucesivos (39). El presente estudio encontró que los puntajes elevados de urgencia en los pacientes se correlacionan con una disminución de la conectividad funcional de las regiones prefrontales ventrales con la ínsula derecha y la corteza cingulada anterior rostral derecha. Este hallazgo sugiere posibles objetivos para la intervención basada en la estimulación.

Limitaciones

Se han de tener presentes varias limitaciones. En primer lugar, las mediciones fueron autorreportadas. Sin embargo, anteriormente habíamos informado que los puntajes del Cuestionario de Agresión se correlacionan de manera significativa con antecedentes de detenciones por hechos delictivos (10,12), lo cual sugiere que los reportes son confiables. La localización neural también se basó más bien en parámetros estructurales que funcionales. Si bien existen algunas tareas neurocognitivas para examinar la agresión (40), las tareas para examinar la urgencia aún están en etapas incipientes de desarrollo (41); no obstante deben incorporarse en estudios futuros a fin de complementar las medidas autorreportadas. Además, dado que este es el primer estudio en que, hasta donde sabemos, se ha utilizado la Escala de Urgencia en la esquizofrenia, deben evaluarse aspectos como la confiabilidad de las pruebas y de la reiteración de las mismas y su relación con otros parámetros de la impulsividad (*v.gr.*, Escala de Impulsividad de Barrat). En segundo lugar, los pacientes estuvieron persistentemente enfermos y presentaban largos históricos de hospitalización, lo cual posiblemente limitó su exposición a situaciones en las que fuese posible incurrir en actos agresivos o antisociales. Es necesario reproducir estos hallazgos en pacientes más agudos con exposición limitada a los antipsicóticos. Además, si bien el presente estudio careció de la potencia adecuada para examinar el problema de abuso comórbido de sustancias, los ensayos futuros deben enfocarse en dicha comorbilidad. Finalmente, la agresión en la esquizofrenia es heterogénea (42), como lo es el trastorno mismo, y esto debe considerarse en estudios futuros.

En nuestro ensayo evaluamos los potenciales efectos de la medicación utilizando las medidas de equivalencia de dosis propuestas por Woods (19). Hasta donde sabemos, este es el método utilizado más ampliamente en la actualidad para establecer dosis proporcionales entre medicamentos (43), aunque las controversias persisten (44). Los estudios que han empleado el método de Woods han demostrado correlaciones con parámetros neurocognitivos específicos, como la velocidad de procesamiento (45), lo cual sugiere la potencial sensibilidad del método. En el presente estudio, no encontramos correlaciones significativas entre la impulsividad y la conducta con el uso de la estrategia de Woods, pero es posible

que se hubieran observado correlaciones con el uso de diferentes factores de conversión.

Conclusiones

En suma, aunque las contribuciones de la disfunción en la corteza prefrontal dorsolateral a las deficiencias cognitivas en la esquizofrenia están bien establecidas, las consecuencias de la pérdida de sustancia gris dentro de otras regiones prefrontales se han examinado comparativamente menos. El presente estudio demuestra una asociación significativa y consistente entre la disminución del espesor cortical en las regiones prefrontales ventrales y un incremento en la impulsividad en la esquizofrenia, lo cual parece reflejar un deterioro de la interacción de dichas regiones con regiones de control cognitivo como la corteza cingulada anterior rostral. Existe la necesidad de que estudios futuros utilicen pruebas diseñadas para sondear la función prefrontal ventral. Además, demostramos que las tendencias agresivas en pacientes estabilizados con esquizofrenia están vinculadas principalmente con el incremento de la impulsividad más que con la psicosis. Dentro de la impulsividad, los pacientes exhibieron elevaciones particulares en la urgencia positiva y negativa, lo cual refleja una tendencia a incurrir en actos impulsivos principalmente en el contexto de las emociones fuertes positivas o negativas. Un enfoque específico sobre la urgencia, más que sobre la impulsividad en general, puede conducir a la atenuación exitosa y a la prevención de la agresión en los pacientes con esquizofrenia, lo cual, a su vez, reduciría significativamente la victimización de terceros y el sufrimiento tanto de los pacientes como de sus familias.

Recibido el 25 de noviembre de 2013; revisión recibida el 7 de febrero de 2014; aceptado el 24 de marzo de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111553). Del Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, N.Y.; el Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, Nueva York; Program in Cognitive Neuroscience, City University of New York, Nueva York; el Department of Psychiatry, State University of New York at Buffalo, N.Y.; la Division of Experimental Therapeutics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Nueva York. Dirigir la correspondencia al Dr. Hoptman (hoptman@nki.rfmh.org).

El Dr. Javitt ha recibido honorarios de American Capital, Bristol-Myers Squibb, Clearpoint Communications, Clearview Healthcare, Consensus Medical Communications, Eli Lilly, Guidepoint Global, Omeros, Otsuka, SK Biopharmaceuticals, Sunovion, Takeda y Vindico Medical Communication; apoyo para la investigación de Pfizer y Roche; posee acciones en Glytech y AASI; es titular de los derechos de propiedad intelectual para el uso de glicina, D-serina y de inhibidores del transporte de glicina en la esquizofrenia y es miembro del comité de asesoría científica de Promentis. Los demás autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Los autores agradecen a Raj Sangoi (RT)(R)(MR) y Caxia Hu, M.S., por su asistencia en los estudios de RM de los participantes en el estudio; a Faith M. Gunning, Ph.D., por sus útiles comentarios sobre el manuscrito y a Chao-Gan Yan, Ph.D., por su colaboración para individualizar el DPARSFA para los análisis de RMf en estado de reposo.

Apoyado por subvenciones otorgadas por el NIH al Dr. Hoptman (R21MH084031) y al Dr. Javitt (R01MH049334 y P50MH086385). Los estudios de RM fueron financiados por una importante subvención de instrumentación (S10RR022972) otorgada a Craig A. Branch, Ph.D.

Referencias

- Wehring HJ, Carpenter WT: Violence and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37:877-878
- Witt K, van Dorn R, Fazel S: Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS ONE* 2013; 8:e55942
- Whiteside SP, Lynam DR: The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif* 2001; 30:669-689
- Cyders MA, Smith GT: Mood-based rash action and its components: positive and negative urgency. *Pers Individ Dif* 2007; 43:839-850
- Barratt ES: Impulsivity: integrating cognitive, behavioral, biological, and environmental data, in *The Impulsive Client: Theory, Research, and Treatment*. Edited by McCowan W, Johnson J, Shure M. Washington, DC, American Psychological Association, 1993, pp 39-56
- Hoptman MJ, Yates KF, Patalinjug MB, Wack RC, Convit A: Clinical prediction of assaultive behavior among male psychiatric patients at a maximum-security forensic facility. *Psychiatr Serv* 1999; 50:1461-1466
- Gay P, Rochat L, Billieux J, d'Acremont M, Van der Linden M: Heterogeneous inhibition processes involved in different facets of self-reported impulsivity: evidence from a community sample. *Acta Psychol (Amst)* 2008; 129: 332-339
- Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA: Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci* 2007; 27:3743-3752
- Lipszyc J, Schachar R: Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16:1064-1076
- Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, Weiss E, Bilder RM, Lim KO: Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2002; 52:9-14
- Narr KL, Hageman N, Woods RP, Hamilton LS, Clark K, Phillips O, Shattuck DW, Asarnow RF, Toga AW, Nuechterlein KH: Mean diffusivity: a biomarker for CSF-related disease and genetic liability effects in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009; 171:20-32
- Hoptman MJ, D'Angelo D, Catalano D, Mauro CJ, Shehzad ZE, Kelly AMC, Castellanos FX, Javitt DC, Milham MP: Amygdala-frontal functional connectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36:1020-1028
- Soyka M: Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37:913-920
- Ouzir M: Impulsivity in schizophrenia: a comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior* 2013; 18:247-254
- Boy F, Evans CJ, Edden RAE, Lawrence AD, Singh KD, Husain M, Sumner P: Dorsolateral prefrontal γ -aminobutyric acid in men predicts individual differences in rash impulsivity. *Biol Psychiatry* 2011; 70:866-872
- Fischl B, Dale AM: Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:11050-11055
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SCR, van der Kouwe AJW, Salat DH, Dale AM, Fischl B: Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:878-888
- Dwork A, Smiley J, Colibazzi T, Hoptman M: Postmortem and in vivo structural pathology in schizophrenia, in *Neurobiology of Mental Illness*. Edited by Charney DS, Nestler EJ. Oxford, 2009, pp 281-302
- Woods SW: Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:663-667
- Little RJ: A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *J Am Stat Assoc* 1988; 83:1198-1202
- Buss AH, Perry M: The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol* 1992; 63:452-459
- Stanford MS, Houston RJ, Mathias CW, Villemarette-Pittman NR, Helfritz LE, Conklin SM: Characterizing aggressive behavior. *Assessment* 2003; 10:183-190
- Coccaro EF, Berman ME, Kavoussi RJ: Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics. *Psychiatry Res* 1997; 73: 147-157
- Chao-Gan Y, Yu-Feng Z: DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci* 2010; 4:13
- Yan C-G, Cheung B, Kelly C, Colcombe S, Craddock RC, Di Martino A, Li Q, Zuo X-N, Castellanos FX, Milham MP: A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage* 2013; 76:183-201
- Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP: Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008; 39:527-537
- Coid JW, Ullrich S, Kallis C, Keers R, Barker D, Cowden F, Stamps R: The relationship between delusions and violence: findings from the East London first episode psychosis study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:465-471
- Miller DJ, Derefinko KJ, Lynam DR, Milich R, Fillmore MT: Impulsivity and attention deficit-hyperactivity disorder: subtype classification using the UPPS impulsive behavior scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2010; 32:323-332
- Anestis MD, Smith AR, Fink EL, Joiner TE: Dysregulated eating and distress: examining the specific role of negative urgency in a clinical sample. *Cognit Ther Res* 2009; 33:390-397
- Denny KG, Siemer M: Trait aggression is related to anger-modulated deficits in response inhibition. *J Res Pers* 2012; 46:450-454

31. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL: Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science* 2000; 289:591–594
32. Kumari V, Barkataki I, Goswami S, Flora S, Das M, Taylor P: Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behavior and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009; 173:39–44
33. Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, Silverman AB, Rotrosen JP: Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92:164–172
34. Narayan VM, Narr KL, Kumari V, Woods RP, Thompson PM, Toga AW, Sharma T: Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1418–1427
35. Barch DM, Braver TS, Carter CS, Poldrack RA, Robbins TW: CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr Bull* 2009; 35:115–135
36. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, Stroup TS, McEvoy JP, Lieberman JA: A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:490–499
37. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ: Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688:121–133
38. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB: Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:622–629
39. Jacobson L, Javitt DC, Lavidor M: Activation of inhibition: diminishing impulsive behavior by direct current stimulation over the inferior frontal gyrus. *J Cogn Neurosci* 2011; 23:3380–3387
40. Taylor SP: Aggressive behavior and physiological arousal as a function of provocation and the tendency to inhibit aggression. *J Pers* 1967; 35:297–310
41. Gipson CD, Beckmann JS, Adams ZW, Marusich JA, Nesland TO, Yates JR, Kelly TH, Bardo MT: A translational behavioral model of mood-based impulsivity: Implications for substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 2012; 122:93–99
42. Volavka J, Citrome L: Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1237–1245
43. Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TR: How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res* 2013; 149:141–148
44. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM: Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull* 2014; 40:314–326
45. Knowles EE, David AS, Reichenberg A: Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry* 2010; 167:828–835

Artículo

Niveles Más Bajos de Expresión de Ácido Glutámico Descarboxilasa 67 en la Corteza Prefrontal en la Esquizofrenia: Contribución de la Alteración de la Regulación Mediada por Zif268

Sohei Kimoto, M.D., Ph.D.

H. Holly Bazmi, M.S.

David A. Lewis, M.D.

Objetivo: Las deficiencias cognitivas de la esquizofrenia pueden deberse, al menos parcialmente, a una expresión más baja de la isoforma 67 kDa de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD67), una enzima clave para la síntesis de GABA, en la corteza prefrontal dorsolateral de los individuos con esquizofrenia. Sin embargo, poco se conoce acerca de la regulación molecular de los bajos niveles corticales de GAD67 en la esquizofrenia. La región promotora de GAD67 contiene un sitio conservado de unión a Zif268 y la activación de Zif268 se ve acompañada por un incremento en la expresión de GAD67. Por tanto, la alteración de la expresión del gen precoz inmediato Zif268 puede contribuir a un descenso en los niveles de ARNm de GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral en la esquizofrenia.

Método: Los autores utilizaron técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para cuantificar los niveles de ARNm de GAD67 y Zif268 en el área prefrontal dorsolateral 9 de 62 pares homologados de sujetos con esquizofrenia y de sujetos de comparación sanos, así como hibridación *in situ* a fin de evaluar la expresión de Zif268 a niveles laminares y celulares de resolución. Los efectos de potenciales

variables de confusión se evaluaron en sujetos humanos, en tanto que los efectos de los tratamientos con antipsicóticos se examinaron en monos expuestos a dichos medicamentos. La especificidad de los hallazgos de Zif268 se evaluó mediante la cuantificación de los niveles de ARNm de otros genes precoces inmediatos.

Resultados: Los niveles de los ARNm de GAD67 y Zif268 fueron significativamente más bajos y se correlacionaron positivamente en los sujetos con esquizofrenia. Tanto la densidad de neuronas positivas a ARNm de Zif268 como los niveles de ARNm de Zif268 por neurona fueron significativamente inferiores en los sujetos con esquizofrenia. Dichos hallazgos fueron consistentes con respecto a los efectos de las variables de confusión examinadas y mostraron diferencias frente a otros genes precoces inmediatos.

Conclusiones: La expresión deficiente de ARNm de Zif268 puede contribuir a la presencia de niveles más bajos de GAD67 en la esquizofrenia, lo cual sugiere una potencial base mecanicista para la alteración de la síntesis cortical de GABA y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:969-978)

El deterioro del funcionamiento de la memoria de trabajo, un componente fundamental de la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, se asocia a una alteración de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral. Se cree que las alteraciones pueden deberse, al menos en parte, a anomalías en la neurotransmisión mediada por GABA (1). Por ejemplo, se ha reportado que los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (2-8) y proteínicos (2-8) de la isoforma 67-kDa del ácido glutámico Descarboxilasa (GAD67), una enzima clave para la síntesis cortical de GABA, son sistemáticamente más bajos en la corteza prefrontal dorsolateral de sujetos con esquizofrenia. La frecuencia con que se han observado niveles corticales inferiores de GABA en la esquizofrenia sugiere que se trata de una característica inherente al proceso de la enfermedad. Asimismo, otras observaciones sugieren que los bajos niveles corticales de GAD67 no son una consecuencia de la cronicidad de la enfermedad (11) ni de otros factores que suelen acompañar a la esquizofrenia (9). Dado que la expresión de GAD67 es fuertemente regulada por la actividad neuronal o de redes (12,13), es posible que las alteraciones relacionadas con la enfermedad en los factores reguladores dependientes de la actividad contribuyan a la presencia de niveles inferiores de GAD67 (14).

Un factor regulador dependiente de la actividad que puede regular la expresión de GAD67 es el gen precoz inmediato Zif268 (también llamado EGR-1, NGFI-A y Krox-24), el cual se expresa rápida y transitoriamente en respuesta a la activación neuronal. La región promotora de GAD67 contiene un sitio conservado de unión a Zif268 (15,16) y la activación de Zif268 se ve acompañada por un ascenso en la expresión de GAD67 en neuronas del hipocampo de ratas (17). Por contraste con otros genes precoces inmediatos, Zif268 se expresa a niveles basales estables y relativamente elevados en el cerebro y la expresión de Zif268 es específica a la capa en la corteza (18-23). Tomados en su conjunto, estos datos sugieren que la expresión de ARNm de Zif268 en ciertas poblaciones neuronales puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la fisiología cortical basal, regulando a la vez la expresión génica en respuesta a estímulos particulares. Dados los reportes de niveles más bajos de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral en muestras pequeñas de sujetos con esquizofrenia (24,25), un descenso en la expresión cortical de Zif268 en la esquizofrenia podría ser responsable de los bajos niveles de ARNm de GAD67 en la enfermedad. Sin embargo, ni la relación entre Zif268 y la expresión de GAD67 ni la especificidad molecular y celular de la expresión alterada de ARNm de Zif268 han sido examinadas directamente en la esquizofrenia. Por ejemplo, dado que los genes precoces inmediatos generalmente se expresan de manera dependiente de la actividad (26), es importante determinar si los cambios en la expresión de ARNm de Zif268 difieren de los de otros genes precoces inmediatos en la corteza prefrontal dorsolateral de sujetos con esquizofrenia.

Para abordar estas interrogantes utilizamos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPC) e hibridación *in situ* a fin de determinar los niveles de expresión de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral de una amplia cohorte de sujetos con esquizofrenia y sujetos no psiquiátricos de comparación homologados, la relación intraindividual entre los niveles de los ARNm de Zif268 y GAD67 y los efectos de potenciales variables de confusión. Para determinar la especificidad de la relación entre los niveles de los ARNm de Zif268 y de GAD67, también cuantificamos

la expresión de otros genes precoces inmediatos reguladores (c-fos, c-jun y EGR-2).

Método

Sujetos Humanos

Se obtuvieron muestras de cerebros ($N = 124$) durante autopsias practicadas en la Oficina de Medicina Forense del Condado de Allegheny (Pittsburgh) tras la obtención del consentimiento del familiar más cercano. Un comité independiente de médicos investigadores experimentados estableció diagnósticos consensuados conforme al DSM-IV para cada sujeto, con base en los resultados de entrevistas estructuradas con familiares y la revisión de los expedientes clínicos; para confirmar la ausencia de diagnósticos psiquiátricos en los sujetos de comparación se empleó el mismo método (27). Las muestras de tejido se obtuvieron de la región de la corteza prefrontal dorsolateral 9 y se prepararon como se ya se ha descrito previamente (7,27) (ver el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet del presente artículo). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité para la Supervisión de Investigación y Ensayos Clínicos que Involucran Cadáveres y la Junta Revisora Institucional para Investigación Biomédica de la Universidad de Pittsburgh.

A fin de controlar por la varianza experimental y disminuir la varianza biológica entre grupos, cada sujeto con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ($N = 62$) fue pareado con un sujeto no psiquiátrico de comparación por sexo y lo más cercanamente posible por edad (Tabla 1). Los grupos no difirieron significativamente en la edad promedio, en el intervalo *post mortem*, en el número de integridad del ARN (Agilent Bioanalyzer, Santa Clara, Calif.) ni en el periodo de conservación a -80°C (ver Tabla S1 en el suplemento de datos para detalles demográficos de cada sujeto). Aunque el pH cerebral difirió significativamente entre grupos ($t = 2.68$; $gl = 61$, $p = 0.01$), la media de la diferencia fue muy pequeña (0.1 unidades pH) y de significancia biológica incierta. Cada sujeto presentaba un número de integridad del ARN ≥ 7.0 , indicativo de un ARN total de excelente calidad.

RCPC

El ARN total (10 ng/ μl) fue convertido a ADN complementario (ADNc) en cada sujeto recurriendo a un equipo de reactivos para Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad (Life Technologies, Carlsbad, Calif.). En cada transcrito de interés se determinó el umbral del ciclo por medio del equipo de reactivos Power SYBR Green Master Mix (Life Technologies) y el Sistema ViiA 7 para RCP en Tiempo Real (Life Technologies) utilizando el programa informático ViiA 7 de conformidad con las instrucciones del fabricante. Las

Tabla 1. Resumen de Características Demográficas y Post Mortem de los Sujetos Humanos en el Estudio^a

Característica	Grupo Comparativo (N = 62)		Grupo con Esquizofrenia (N = 62)	
	N	%	N	%
Masculino	47	76	47	76
Blanco	52	84	46	74
Negro	10	16	16	26
	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	48.7	13.8	47.7	12.7
Intervalo <i>post mortem</i> (horas)	18.8	5.5	19.2	8.5
pH cerebral	6.7	0.2	6.6	0.3
Número de integridad del ARN	8.2	0.6	8.1	0.6
Tiempo de conservación (meses a -80°C)	123.2	56.9	119.4	61.4

^a El pH cerebral fue significativamente diferente entre grupos ($p = 0.01$). No se registró ninguna otra diferencia significativa entre grupos.

muestras de ADNc de ambos sujetos de cada par fueron procesadas juntas por cuadruplicado en la misma placa de 384 pozos. Con base en los niveles estables de expresión entre los sujetos con esquizofrenia y los de comparación (28), se utilizaron tres transcritos internos de referencia (actina β , ciclofilina A y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) a fin de normalizar los transcritos de interés. Todas las series de cebadores en el presente estudio mostraron $\geq 96\%$ de eficiencia de amplificación en análisis individuales con curvas estándar y amplificaron un producto aislado específico en los análisis con curvas de disociación (ver Tabla S2A en el suplemento de datos en Internet). El nivel de expresión relativa de cada transcrito de interés se determinó utilizando el método $2^{-\Delta \text{umbral del ciclo}}$ como ya se ha descrito previamente (28) (ver el suplemento de datos en línea).

Hibridación In Situ

Primeramente se generaron plantillas para la síntesis de ribosondas contra el gen *Zif268* humano por medio de RCP. La serie específica de cebadores amplificó un fragmento de 427 pares que correspondió a las bases 1461-1887 del gen *Zif268* humano (GenBank NM_001964), la cual no se superpuso con la serie de cebadores utilizada en el estudio con RCPC. La secuenciación de los nucleótidos confirmó un 100% de homología del fragmento amplificado con la secuencia reportada (ver Tabla S2B en el suplemento de datos en Internet). Se transcribieron ribosondas codificantes y no codificantes *in vitro* en presencia de ^{35}S -CTP (PerkinElmer, Waltham, Mass.) y se efectuaron procedimientos de hibridación *in situ* con tres cortes histológicos de cada sujeto como se describió previamente (27,29) (ver el suplemento de datos en Internet). Los cortes hibridados se expusieron a películas autorradiográficas, se cubrieron con emulsión nuclear, se revelaron y se contratiñieron con cresil violeta.

Los niveles de ARNm de *Zif268* en la sustancia gris total y en capas corticales individuales del área 9 se midieron como las densidades ópticas en la película (27,29) (ver el suplemento de datos en Internet). Para evaluar la expresión del ARNm de *Zif268* a nivel celular, se contabilizaron las cantidades de granos plateados generados por la ribosonda marcada con ^{35}S en cortes cubiertos por emulsión en marcos de muestreo colocados en las capas de profundidad 3 y 4 (ver el suplemento de datos en Internet y la Figura S1). En el interior del marco de muestreo, se contabilizaron las cantidades de granos dentro de círculos de 22 μm de diámetro ubicados sobre cada núcleo teñido con Nissl, los cuales se determinaron previamente ya que cubren el área transversal más amplia de interneuronas en la corteza prefrontal dorsolateral humana (7,30). Se consideró que las neuronas fueron marcadas específicamente, se les denominó como neuronas *Zif268*-positivas, cuando el número de granos por neurona resultó superior a cinco veces la densidad del fondo, determinado en cada corte mediante el recuento de los granos en el mismo círculo ubicado sobre núcleos gliales (27,29).

Monos Expuestos a Antipsicóticos

Se administraron a monos machos adultos (*Macaca fascicularis*) dos dosis orales al día de haloperidol, olanzapina o placebo ($N = 6$ monos por grupo) a lo largo de 17 - 27 meses, como se describió previamente (31). Las concentraciones plasmáticas mínimas finales de haloperidol y olanzapina se ubicaron dentro del rango asociado a eficacia clínica en humanos. Los monos se homologaron por peso corporal terminal y se sacrificaron en grupos de tres (un animal de cada grupo) el mismo día. Se obtuvieron cortes coronales (16 μm) del lóbulo frontal derecho a partir de bloques de tejido fresco congelado que contenían el tercio medio del surco principal. Para la hibridación *in situ*, se utilizaron dos cortes seriados, espaciados de manera similar a 224 μm , a fin de medir la expresión de ARNm de *Zif268* en las áreas 9 y 46 como se describió líneas atrás. Todos los estudios se llevaron a cabo de conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud y fueron aprobados por la Universidad de Pittsburgh.

Análisis Estadístico

Por medio de dos modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), con los datos homologados y no homologados, examinamos los efectos del grupo de diagnóstico sobre los niveles de expresión génica determinados por RCPC y

los niveles totales, laminares y celulares de expresión de ARNm de *Zif268* determinados por hibridación *in situ*. En el modelo ANCOVA homologado, se utilizó el grupo de diagnóstico como el efecto principal, el par de sujetos como un factor bloqueante y el intervalo *post mortem*, el tiempo de conservación, el pH cerebral y el número de integridad del ARN como covariables. La homologación de sujetos puede considerarse un intento por equilibrar los grupos de diagnóstico en términos de sexo y edad y por tomar en cuenta el procesamiento paralelo de las muestras de tejidos de un par, de modo que no corresponde a un verdadero diseño pareado estadísticamente. Por tanto, con el objeto de validar el modelo homologado, el modelo ANCOVA no homologado se aplicó con el grupo de diagnóstico como el efecto principal y el sexo, la edad, el intervalo *post mortem*, el tiempo de conservación, el pH cerebral y el número de integridad del ARN como covariables. Dentro de cada grupo de sujetos, los individuos con niveles de transcritos superiores a tres desviaciones estándar de la media del grupo se consideraron atípicos en dicho parámetro y fueron retirados de análisis subsecuentes. Por tal motivo, los grados de libertad difieren ligeramente entre los análisis.

La potencial influencia de otros factores (*v.gr.*, diagnóstico de trastorno esquizoafectivo; antecedentes de dependencia o abuso de sustancias; consumo de nicotina en la época del fallecimiento; uso de antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepina o valproato sódico en la época del deceso; o muerte por suicidio) sobre los niveles de expresión de ARNm de *Zif268* en el grupo con esquizofrenia se evaluó utilizando un modelo ANCOVA con cada factor como el efecto principal y el sexo, la edad, el intervalo *post mortem*, el tiempo de conservación, el pH cerebral y el número de integridad del ARN como covariables. La relación entre cada gen precoz inmediato y los niveles de expresión de ARNm de *GAD67* se evaluó mediante la correlación de Pearson. En el caso de los monos expuestos a antipsicóticos, se emplearon modelos ANCOVA con el grupo de tratamiento como el efecto principal y la tríada como un factor bloqueante. Todos los valores p fueron bilaterales y el umbral de significancia se estableció en 0.05.

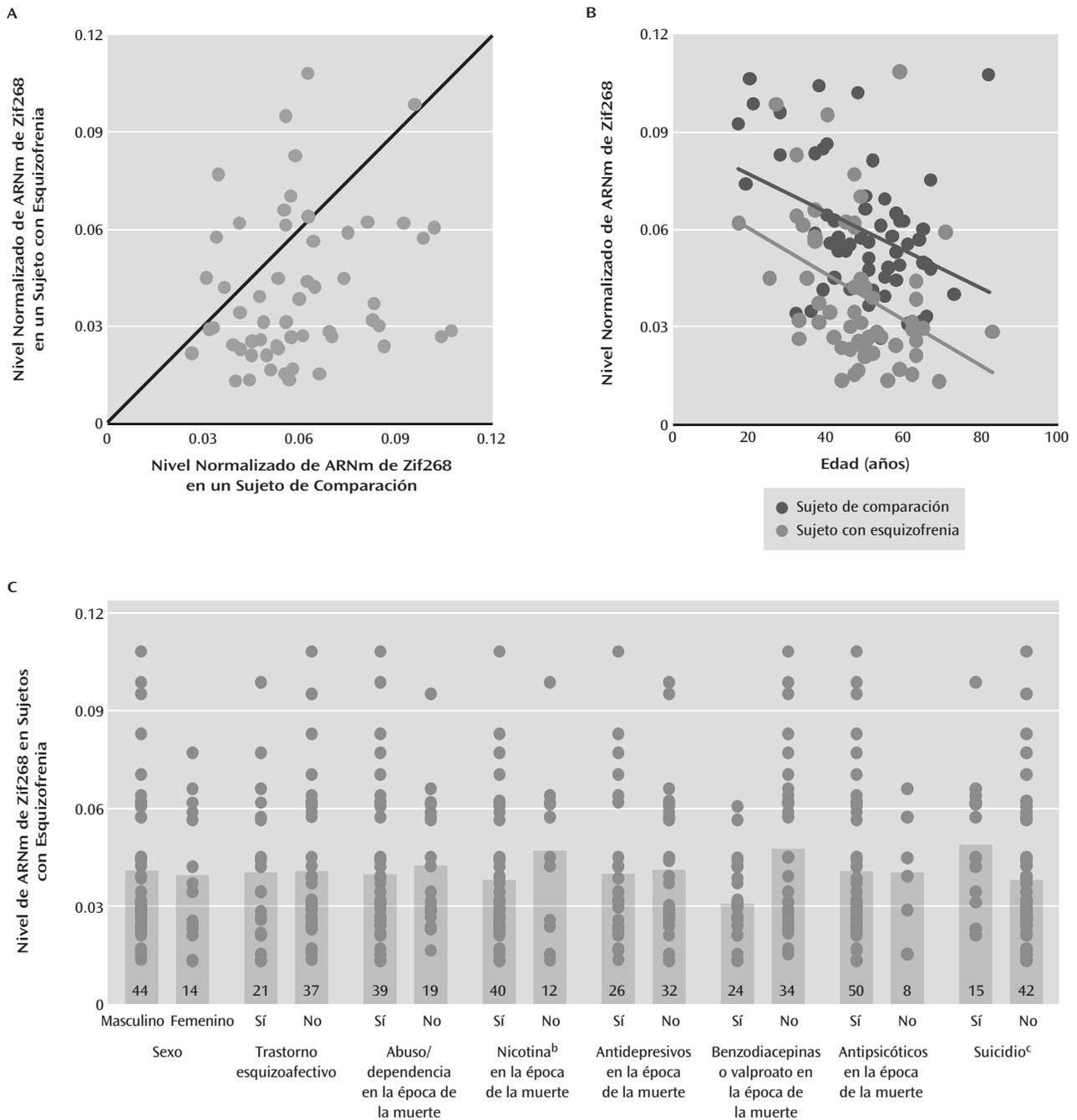
Resultados

Expresión de ARNm de *Zif268* en la Esquizofrenia

En los análisis por RCPC, la media del nivel de ARNm de *Zif268* fue significativamente más baja (32%) en los sujetos con esquizofrenia (homologados: $F = 21.5$, $gl = 1$, 53, $p < 0.001$; no homologados: $F = 29.6$, $gl = 1$, 111, $p < 0.001$). En relación con sus sujetos de comparación homologados, 49 de los 62 sujetos con esquizofrenia mostraron una expresión más baja de ARNm de *Zif268* (Figura 1A). En el modelo ANCOVA no pareado, la edad constituyó un factor determinante y significativo de la expresión de ARNm de *Zif268* en la sustancia gris ($F = 19.0$, $gl = 1$, 111, $p < 0.001$). Análisis adicionales también demostraron que los niveles de ARNm de *Zif268* se correlacionaron negativamente con la edad en los sujetos con esquizofrenia ($N = 58$; $r = -0.38$, $p = 0.003$) y en los sujetos de comparación ($N = 61$; $r = -0.39$, $p = 0.002$) (Figura 1B).

Los niveles de ARNm de *Zif268* en los sujetos con esquizofrenia no difirieron en función del sexo, el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, los antecedentes de dependencia o abuso de sustancias, el consumo de nicotina en la época del fallecimiento, el uso de antidepresivos o antipsicóticos en la época del deceso ni de la muerte por suicidio (Figura 1C). Los sujetos con esquizofrenia bajo benzodiacepinas o valproato sódico en la época de su fallecimiento exhibieron niveles significativamente más bajos de ARNm de *Zif268* en relación con aquellos que no tomaban dichos medicamentos ($F = 7.64$, $gl = 1$, 50, $p < 0.008$) (Figura 1C). Sin embargo, incluso quienes no eran tratados con estos agentes en la época de su muerte presentaron una expresión de ARNm de *Zif268* significativamente

FIGURA 1. Determinación del ARNm de Zif268 por Medio de RCPC en Sujetos con Esquizofrenia y Sujetos de Comparación y Efecto de Potenciales Variables de Confusión sobre los Niveles de Expresión de ARNm de Zif268^a

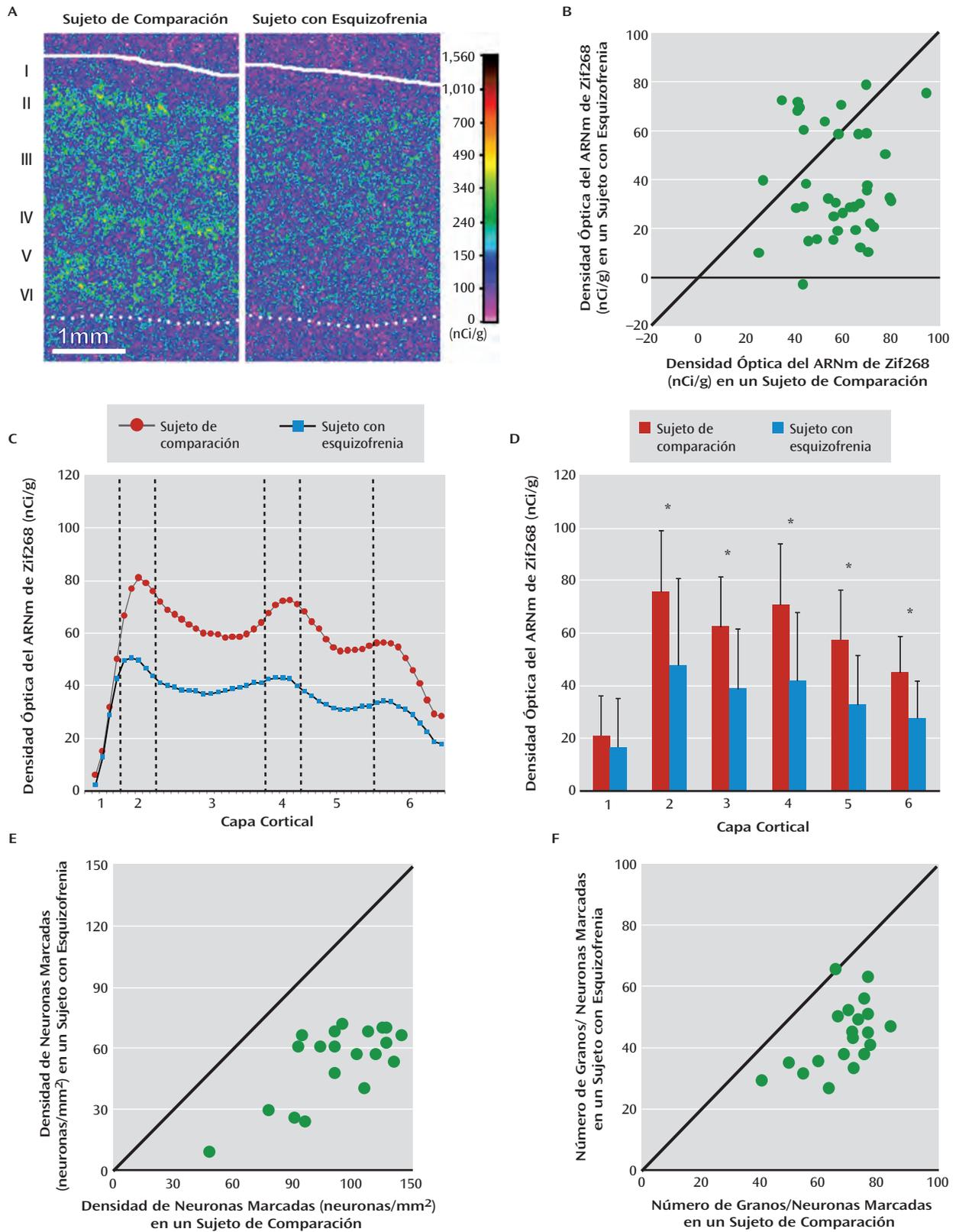


^a RCPC = Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa. En el recuadro A, los gráficos de dispersión indican el nivel de ARNm de Zif268 del sujeto de comparación y del sujeto con esquizofrenia en cada par. Los puntos de datos debajo de la línea diagonal de unidad indican niveles menores de ARNm de Zif268 en el sujeto con esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación. La media de los niveles de ARNm de Zif268 fue significativamente inferior en los sujetos con esquizofrenia frente a los sujetos de comparación (media = 0.041 [DE = 0.023] y media = 0.059 [DE = 0.020], respectivamente; -32% ; $F = 21.5$, $gl = 1, 53$, $p < 0.001$). En el recuadro B, los niveles de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral mostraron una significativa correlación negativa con la edad en ambos grupos de sujetos (sujetos con esquizofrenia: $N = 58$; $r = -0.38$, $p = 0.003$; sujetos de comparación: $N = 61$; $r = -0.39$, $p = 0.002$). En el recuadro C, donde los sujetos con esquizofrenia son agrupados por potenciales factores de confusión, los círculos representan los niveles de expresión de ARNm de Zif268 de los sujetos en lo individual y las barras representan la media de los niveles de ARNm de Zif268 correspondiente al grupo indicado. Los sujetos con esquizofrenia medicados con benzodiacepinas o valproato en la época de su fallecimiento mostraron valores más bajos de ARNm de Zif268 en relación con aquellos que no fueron tratados con dichos medicamentos ($F = 7.64$, $gl = 1, 50$, $p = 0.008$).

^b No se contó con información respecto a la nicotina en todos los sujetos.

^c La causa de muerte no se determinó en el caso de un sujeto con esquizofrenia.

FIGURA 2. Análisis de Película y Análisis de ARNm de Zif268 por Recuento Celular de Granos Mediante Técnicas de Hibridación *In Situ* en Sujetos con Esquizofrenia en Relación con Sujetos de Comparación Homologados^a



^a El recuadro A presenta películas de autorradiografías pseudocoloreadas representativas de cortes de la corteza prefrontal dorsolateral que ilustran los niveles de expresión de ARNm de Zif268 en un sujeto con esquizofrenia y un sujeto de comparación homologado que integran un par. Las líneas continuas y discontinuas

menor en comparación con los sujetos de comparación homologados (-16.7%; pareados: $F = 4.21$, $gl = 1$, 29 , $p = 0.049$; no pareados: $F = 4.13$, $gl = 1$, 60 , $p = 0.047$). Además, con el objeto de evaluar el efecto de la exposición a largo plazo a los antipsicóticos tanto convencionales como atípicos, utilizamos hibridación *in situ* a fin de medir los niveles de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral de los monos expuestos crónicamente a haloperidol, olanzapina o placebo. Los niveles de ARNm de Zif268 no difirieron entre los tres grupos de monos (ver figura S2 en el suplemento de datos en Internet).

Localización de Niveles más Bajos de ARNm de Zif268 en la Esquizofrenia

Para examinar la naturaleza de los niveles más bajos de ARNm de Zif268 a nivel tanto laminar como celular, empleamos hibridación *in situ* a fin de determinar los niveles de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral de 41 pares de sujetos con cantidades suficientes de cortes histológicos disponibles (ver Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet). Las medias de los niveles tisulares de ARNm de Zif268 en los sujetos con esquizofrenia resultaron igualmente bajas cuando se cuantificaron por medio de hibridación *in situ* (-34.0%; pareados: $F = 15.4$, $gl = 1$, 34 , $p < 0.001$; no pareados: $F = 23.6$, $gl = 1$, 71 , $p < 0.001$) (Figura 2A, B) o por medio de RCPc (-29.3%). Asimismo, los niveles de ARNm de Zif268 cuantificados mediante RCPc o hibridación *in situ* estuvieron estrechamente correlacionados ($N = 78$; $r = 0.76$, $p < 0.001$) intraindividualmente. Dado que tanto la serie de cebadores de la RCP como la sonda de la hibridación *in situ* estuvieron dirigidas hacia secuencias de ARNm de Zif268 no superpuestas, estos hallazgos respaldan consistentemente la presencia de un déficit de expresión de Zif268 en la esquizofrenia.

Los análisis por capa cortical revelaron que la expresión de ARNm de Zif268 resultó significativamente más baja en las capas 2 a 6 (pareados: todos los valores $F > 15.2$ ($gl = 1$, 34), todos los valores $p < 0.001$; no pareados: todos los valores $F > 23.1$ ($gl = 1$, 71), todos los valores $p < 0.001$), pero no en la capa 1 (Figura 2C, D). Entre las capas 2 a 6, la diferencia porcentual más amplia en los sujetos con esquizofrenia se encontraba presente en la capa 5 (-42.8%) y la menor diferencia en la capa 2 (-36.8%).

Para determinar si todas o un subconjunto de las neuronas corticales Zif268-positivas se encontraban afectadas, efectuamos un análisis de recuento de granos en las capas de las profundidades 3 y 4 en un subconjunto de 20 pares de sujetos en quienes el nivel total de expresión cortical era más bajo por $\geq 40\%$ en el sujeto con

esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación homologado (ver Figura S1 en el suplemento de datos en Internet). En los sujetos con esquizofrenia, la media del número de neuronas Zif268-positivas por mm^2 resultó más baja (-52.3%; pareados: $F = 266.3$, $gl = 1$, 15 , $p < 0.001$; no pareados: $F = 68.0$, $gl = 1$, 32 , $p < 0.001$) y la media de la densidad de granos por neurona Zif268-positiva fue inferior (-35.6%; pareados: $F = 71.4$, $gl = 1$, 15 , $p < 0.001$; no pareados: $F = 36.9$, $gl = 1$, 32 , $p < 0.001$) en relación con los sujetos de comparación (Figura 2E, F). La magnitud de dichos decrementos en los niveles de ARNm de Zif268 no mostró diferencias entre los 11 sujetos con esquizofrenia medicados con benzodiazepinas o valproato sódico en la época de su fallecimiento y los nueve sujetos que no (ver Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet). Estos datos sugieren que, en la esquizofrenia, un subconjunto de neuronas no llega a expresar niveles detectables de expresión de ARNm de Zif268 y que otras neuronas expresan niveles inferiores de expresión de ARNm de Zif268.

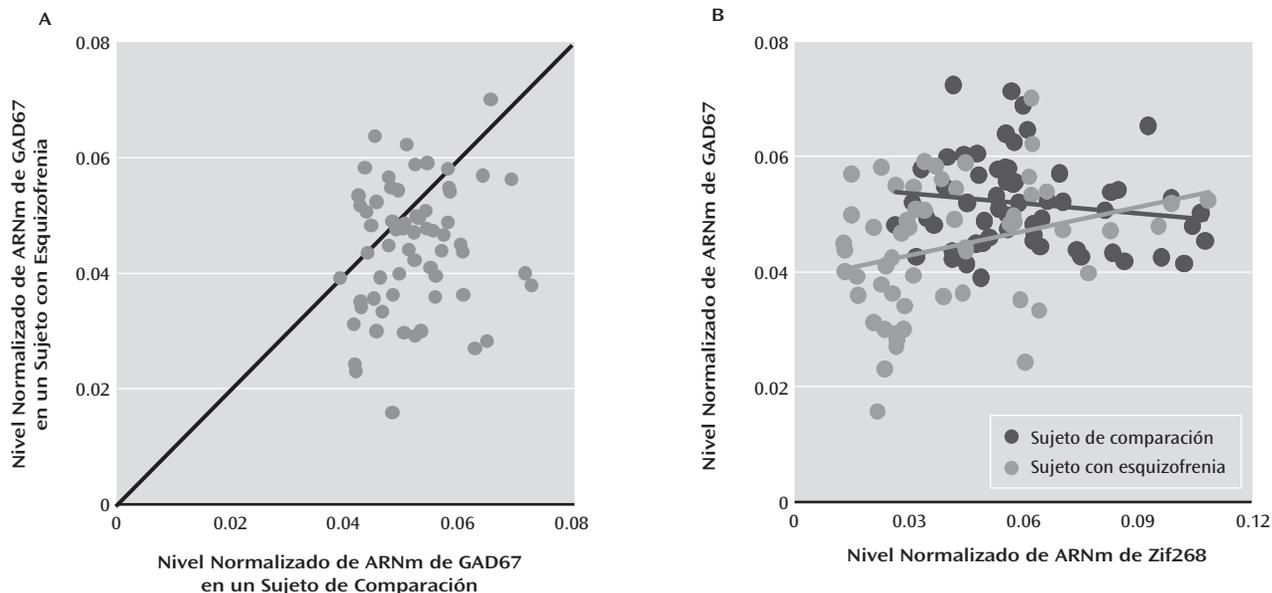
Correlación de la Expresión de los ARNm de Zif268 y GAD67

Para examinar la relación entre los cambios en la expresión de Zif268 y GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral, utilizamos los niveles de ARNm de GAD67 reportados previamente en los primeros 42 pares de sujetos de nuestra cohorte (9) y cuantificamos el ARNm de GAD67 en los 20 pares restantes por medio de RCPc (ver Tabla S1 en el suplemento en Internet). Los niveles de ARNm de GAD67 resultaron significativamente inferiores en los sujetos con esquizofrenia de la nueva cohorte de 20 pares (-18.3%; pareados: $F = 4.81$, $gl = 1$, 15 , $p = 0.044$; no pareados: $F = 6.32$, $gl = 1$, 32 , $p = 0.017$) y en la cohorte combinada de 62 pares (-14.3%; pareados: $F = 12.6$, $gl = 1$, 57 , $p = 0.001$; no pareados: $F = 12.8$, $gl = 1$, 116 , $p = 0.001$). En relación con sus respectivos sujetos de comparación homologados, 45 de los 62 sujetos con esquizofrenia exhibieron niveles más bajos de ARNm de GAD67 (Figura 3A). Los niveles de ARNm de Zif268 y de GAD67 se correlacionaron positivamente en los sujetos con esquizofrenia ($N = 58$; $r = 0.29$, $p = 0.027$), pero no en los sujetos de comparación ($N = 61$; $r = -0.15$, $p = 0.25$) (Figura 3B). En los sujetos con esquizofrenia no medicados con benzodiazepinas ni valproato sódico en la época de su fallecimiento, los niveles de ARNm de Zif268 también se correlacionaron significativamente con los niveles de ARNm de GAD67 ($N = 34$; $r = 0.37$, $p = 0.030$). Estos datos respaldan la idea de que la inferior expresión de ARNm de Zif268 puede estar relacionada causalmente con la menor expresión de ARNm de GAD67 en la esquizofrenia.

indican la superficie de la piamadre y la zona limítrofe entre la sustancia gris y la sustancia blanca, respectivamente. En el recuadro B, el gráfico de dispersión indica el promedio de los niveles de ARNm de Zif268 a través de la sustancia gris de un sujeto de comparación y un sujeto con esquizofrenia que integran el par. Los puntos de datos debajo de la línea diagonal de unidad indican niveles inferiores de ARNm de Zif268 en el sujeto con esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación homologado. Las medias de los niveles de ARNm de Zif268 fueron significativamente más bajas en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación (media = 38.0 [DE = 22.1] y media = 57.6 [DE = 15.4], respectivamente; -34.0%; $F = 15.4$, $gl = 1$, 34 , $p < 0.001$). Los recuadros C y D muestran la expresión laminar de la media de los niveles de ARNm de Zif268 a través de todas las capas corticales (recuadro C) y en cada capa cortical (recuadro D) en sujetos con esquizofrenia y sujetos de comparación (las barras de error indican la desviación estándar). El análisis laminar reveló que las medias de los niveles de ARNm de Zif268 fueron inferiores por un 36.8% en la capa 2, por 37.7% en la capa 3, por 40.6% en la capa 4, por 42.8% en la capa 5 y por 38.7% en la capa 6 en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación. Los recuadros E y F presentan gráficos de dispersión de neuronas Zif268-positivas por mm^2 y de granos por neurona positiva, respectivamente, en las capas de profundidad 3 y 4 del sujeto de comparación y del sujeto con esquizofrenia que integran el par. Los puntos de datos debajo de la línea diagonal de unidad indican niveles menores de ARNm de Zif268 en el sujeto con esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación. El análisis celular reveló que la media de la cantidad de neuronas Zif268-positivas/ mm^2 resultó inferior en las capas de profundidad 3 y 4 en los sujetos con esquizofrenia frente a los sujetos de comparación (media = 53.8 [DE = 18.3] y media = 112.7 [DE = 24.4], respectivamente; -52.3%; $F = 266.3$, $gl = 1$, 15 , $p < 0.001$). La media de la densidad de granos por neurona Zif268-positiva también fue más baja en las capas de profundidad 3 y 4 en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación (media = 43.8 [DE = 10.8] y media = 68.1 [DE = 10.5], respectivamente; -35.6%; $F = 71.4$, $gl = 1$, 15 , $p < 0.001$).

* $p < 0.001$.

FIGURA 3. Determinaciones por RCPC de los Niveles de ARNm de GAD67 y su Correlación con los Niveles de ARNm de Zif268 en Sujetos con Esquizofrenia y Sujetos de Comparación Homologados^a



^a RCPC = Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa. En el recuadro A, el gráfico de dispersión indica el nivel de ARNm de GAD67 del sujeto con esquizofrenia y del sujeto de comparación homologado que constituyen el par. Los puntos de datos debajo de la línea diagonal de unidad indican niveles inferiores de ARNm de GAD67 en el sujeto con esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación homologado. Las medias de los niveles de ARNm de GAD67 fueron significativamente más bajas en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación (media = 0.044 [DE = 0.011] y media = 0.052 [DE = 0.008], respectivamente; -14.3% ; $F = 12.6$, $gl = 1, 57$, $p = 0.001$). En el recuadro B, los niveles de ARNm de Zif268 se correlacionaron positivamente con los niveles de ARNm de GAD67 en los sujetos con esquizofrenia ($N = 58$; $r = 0.29$, $p = 0.027$), pero no en los sujetos de comparación ($N = 61$; $r = 0.15$, $p = 0.25$).

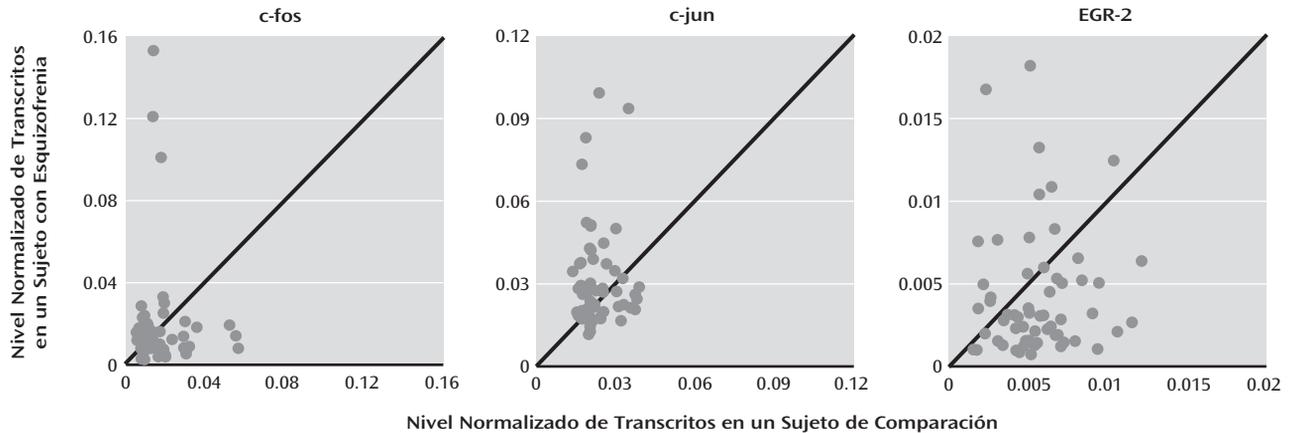
Expresión de ARNm de Otros Genes Precoces Inmediatos en la Esquizofrenia

Para determinar la especificidad de los menores niveles de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos con esquizofrenia, utilizamos la técnica de RCPC a fin de cuantificar los niveles de ARNm de otros tres genes precoces inmediatos (*c-fos*, *c-jun* y *EGR-2*) en los 62 pares de sujetos (Figura 4). Estos tres genes son los miembros prototípicos de las familias *fos/jun* y *EGR* y, de la misma manera que Zif268, se sabe que son genes precoces inmediatos reguladores. Las medias de los niveles de ARNm de *c-fos* no difirieron entre los grupos de sujetos, en tanto que las medias de los niveles de ARNm de *c-jun* fueron significativamente más elevadas en los sujetos con esquizofrenia ($+34.2\%$; pareados: $F = 10.9$, $gl = 1, 56$, $p = 0.002$; no pareados: $F = 14.8$, $gl = 1, 115$, $p < 0.001$) y las medias de los niveles de ARNm de *EGR-2* resultaron inferiores en los sujetos con esquizofrenia (-23.8%), aunque la diferencia no llegó a ser significativa (pareados: $F = 3.49$, $gl = 1, 55$, $p = 0.067$; no pareados: $F = 3.81$, $gl = 1, 114$, $p = 0.053$). Los niveles de ARNm de ninguno de estos genes precoces inmediatos se correlacionaron con los niveles de ARNm de GAD67 en los sujetos tanto con esquizofrenia como de comparación. Estos datos demuestran que los niveles de ARNm de genes precoces inmediatos reguladores no son uniformemente más bajos en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos con esquizofrenia.

Discusión

En los sujetos con esquizofrenia sistemáticamente se han encontrado bajos niveles de la proteína GAD67 y de su ARNm en la

corteza prefrontal dorsolateral (2-10). En el presente estudio nos concentramos en investigar si la expresión alterada del factor transcripcional regulador Zif268 podría contribuir a la presencia de niveles corticales más bajos de GAD67 en los sujetos con esquizofrenia. En concordancia con los resultados de estudios previos en cohortes pequeñas (24,25), encontramos que los niveles de ARNm de Zif268 fueron significativamente inferiores en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos con esquizofrenia. Además, reprodujimos hallazgos previos de niveles inferiores de ARNm de GAD67 (9) en una nueva cohorte de sujetos con esquizofrenia. Dado que Zif268 se une a la región promotora del gen *GAD1* y puede regular la expresión de GAD67 (17), propusimos la hipótesis de que la expresión deficiente de Zif268 podría encontrarse “corriente arriba” de la expresión más baja de ARNm de GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral de los individuos con esquizofrenia. En concordancia con dicha hipótesis, los niveles de expresión de los ARNm de Zif268 y GAD67 se correlacionaron positivamente en los sujetos con esquizofrenia. Además, los niveles de ARNm de otros genes precoces inmediatos reguladores representativos no estuvieron correlacionados con los niveles de ARNm de GAD67 en los sujetos con esquizofrenia ni en los sujetos de comparación, lo cual sugiere que los bajos niveles de expresión de ARN de Zif268 pudieran ser específicos en la esquizofrenia y de este modo contribuir a la presencia de niveles corticales más bajos de GAD67 en el padecimiento. Sin embargo, el presente estudio no puede descartar la posibilidad de que la presencia de menores niveles de expresión de ARNm de GAD67 pudiera ser regulada también por otros mecanismos. Por ejemplo, tanto las variantes alélicas en el gen *GAD1* que se asocian al riesgo de esquizofrenia (32) como las alteraciones en la metilación

FIGURA 4. Análisis por RCPC de Otros Genes Precoces Inmediatos en Sujetos con Esquizofrenia y Sujetos de Comparación Homologados^a

^a RCPC = Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa. Los gráficos de dispersión indican los niveles de ARNm de genes precoces inmediatos en un sujeto con esquizofrenia y un sujeto de comparación homologado que integran un par. Los puntos de datos debajo de las líneas diagonales de unidad indican niveles inferiores de ARNm en el sujeto con esquizofrenia en relación con el sujeto de comparación y viceversa. La media del nivel de ARNm de c-fos no difirió entre los sujetos con esquizofrenia (media = 0.018, DE = 0.026) y los sujetos de comparación (media = 0.017, DE = 0.012). Por contraste, las medias de los niveles de ARNm de c-jun resultaron estadísticamente superiores en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación (media = 0.031 [DE = 0.018] y media = 0.023 [DE = 0.007], respectivamente; +34.2%; $F = 10.9$, $gl = 1, 56$, $p = 0.002$), en tanto que las medias de los niveles de ARNm de EGR-2 fueron menores, sin que la diferencia alcanzara a ser significativa, en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación (media = 0.0042 [DE = 0.0038] y media = 0.0056 [DE = 0.0024], respectivamente; -23.8%; $F = 3.49$, $gl = 1, 55$, $p = 0.067$).

de las histonas de las regiones promotoras de *GAD1* (33) parecen afectar los niveles de ARNm de GAD67 en la corteza prefrontal dorsolateral, lo cual sugiere que múltiples factores pueden contribuir a la presencia de niveles más bajos de GAD67 en la esquizofrenia. De manera alternativa, puesto que no todos los sujetos con esquizofrenia exhibieron niveles más bajos de expresión de Zif268 o GAD67, es posible que los inferiores niveles de ARNm de Zif268 induzcan alteraciones en la expresión de GAD67 exclusivamente en un subconjunto de individuos con esquizofrenia (27).

Nuestro estudio de hibridación *in situ* reveló un patrón laminar distintivo de la expresión de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral humana similar al reportado en la corteza de roedores, gatos y monos (18,19,21-23). Específicamente, las neuronas positivas al ARNm de Zif268 se distribuyeron entre las capas 2 a 6 y las densidades más altas se observaron en las capas 2 y 4. En concordancia con los hallazgos en la RCPC, los niveles de ARNm de Zif268 fueron significativamente más bajos en las capas 2 a 6 en los sujetos con esquizofrenia frente a los sujetos de comparación. A nivel celular, encontramos que un subconjunto de neuronas no alcanzó a expresar niveles detectables de ARNm de Zif268 y que otras neuronas expresaron niveles más bajos de ARNm de Zif268 en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos con esquizofrenia. En conjunto, los niveles inferiores de ARNm de Zif268, demostrados a diferentes niveles de resolución utilizando dos métodos distintos, respaldan la interpretación de que los niveles de ARNm de Zif268 son más bajos en la corteza prefrontal dorsolateral de los sujetos con esquizofrenia y, por lo tanto, pueden contribuir a la presencia de una menor expresión de GAD67.

Si bien otras clases de neuronas GABA pueden verse afectadas, sólo se ha demostrado directamente que el subconjunto de neuronas GABA que contienen la proteína de unión al calcio parvalbúmina presenta niveles más bajos de expresión de ARNm de GAD67 en la esquizofrenia (30). Recientemente, efectuamos exitosamente

análisis de micromatrices con neuronas disecadas individualmente y marcadas con aglutinina de *Vicia villosa*, la cual se encuentra presente en las redes perineuronales que rodean a las neuronas que contienen parvalbúmina (29). En los sujetos sanos de comparación utilizados en el presente estudio, el ARNm de Zif268 se apreció notoriamente expresado en las neuronas marcadas. Dicho nivel de expresión resultó similar al de la parvalbúmina y fue mucho más alto que en cualquier otro gen precoz inmediato regulador. En las neuronas marcadas, la media del nivel de ARNm de Zif268 fue un 16% más baja en los sujetos con esquizofrenia en relación con los sujetos de comparación, si bien esta diferencia no alcanzó significancia estadística. La inferioridad de la magnitud de dicha diferencia en relación con la observada por medio de hibridación *in situ* podría reflejar el hecho de que sólo se tomaron muestras de neuronas que expresaban parvalbúmina con redes perineuronales relativamente bien conservadas en los sujetos con esquizofrenia; es decir, la densidad de las redes perineuronales identificadas por medio de marcaje con aglutinina de *Villa villosa* es más baja en la esquizofrenia (34,35), lo cual sugiere que las neuronas con parvalbúmina más severamente afectadas no fueron capturadas por la microdissección con láser (29). Además, en el caso de los 14 pares de sujetos utilizados en el estudio de micromatrices, nuestro estudio de la sustancia gris por medio de RCPC encontró que los niveles de ARNm de Zif268 sólo fueron un 22% más bajos en los sujetos con esquizofrenia, en comparación con el déficit del 34% observado en los 48 sujetos con esquizofrenia restantes de la cohorte de 62 pares de sujetos. Estos datos indican que el ARNm de Zif268 se expresa pronunciadamente en la población de neuronas GABA que contienen parvalbúmina y sugieren que la presencia de una menor expresión de ARNm de Zif268 en dichas neuronas podría contribuir a niveles inferiores de expresión de ARNm de GAD67 en la esquizofrenia.

Varias líneas de evidencia indican que la inferioridad de la expresión de ARNm de Zif268 se debe al proceso patológico de la esquizofrenia

y que no es atribuible a los factores de confusión relacionados frecuentemente con el padecimiento. En primer lugar, ninguno de los potenciales factores clínicos de confusión, como el sexo, el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, los antecedentes de dependencia o abuso de sustancias, el consumo de nicotina en la época del fallecimiento, el uso de antipsicóticos o antidepresivos en la época del fallecimiento o la muerte por suicidio, dieron cuenta de la presencia de niveles más bajos de expresión de ARNm de Zif268 en los sujetos con esquizofrenia. Si bien el uso de benzodiazepinas o valproato sódico en la época del deceso estuvo relacionado con una menor expresión de ARNm de Zif268, los sujetos con esquizofrenia que no habían sido tratados con dichos medicamentos también presentaron niveles significativamente más bajos de ARNm de Zif268 que los sujetos de comparación con quienes fueron homologados. En segundo lugar, la expresión de ARNm de Zif268 no mostró diferencias en la corteza prefrontal dorsolateral de los monos crónicamente expuestos a haloperidol u olanzapina. Finalmente, se observó una correlación negativa significativa entre la edad y el nivel de ARNm de Zif268 en los sujetos tanto con esquizofrenia como de comparación. La línea de regresión de los sujetos con esquizofrenia fue paralela a la de los sujetos de comparación y se desvió en dirección descendente, lo cual indica que el decremento en la expresión de ARNm de Zif268 se encuentra presente a través de la vida adulta y, por lo tanto, es poco probable que se trate de una consecuencia de la cronicidad de la enfermedad. Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de que la expresión del ARNm de Zif268 decline durante las fases precoces de la enfermedad clínica tras el surgimiento de psicosis. Asimismo, esta observación sugiere que la expresión deficiente de ARNm de Zif268 podría encontrarse presente precozmente en la evolución del padecimiento y de este modo podría contribuir a la fisiopatología de las características clínicas de la enfermedad que reflejan una alteración en la neurotransmisión mediada por GABA.

Dado que todos los genes precoces inmediatos son dependientes de la actividad, es posible que los niveles bajos de ARNm de Zif268 en la esquizofrenia simplemente reflejen una consecuencia inespecífica de un decremento en la actividad neuronal cortical relacionado con una disfunción de la corteza prefrontal ("hipofrontalidad"). No obstante, esta interpretación parece dudosa debido a que 1) los bajos niveles de ARNm de Zif268 no se relacionaron con la cronicidad de la enfermedad ni con otros factores que suelen acompañar a la esquizofrenia y 2) los niveles de ARNm de otros genes precoces inmediatos reguladores examinados en el presente estudio no fueron más bajos en los sujetos con esquizofrenia. De hecho, los otros tres genes precoces inmediatos examinados mostraron niveles más altos, inalterados o más altos en los sujetos con esquizofrenia. En concordancia con estos resultados, la experiencia acumulada sugiere que la expresión de cada gen precoz inmediato puede ser regulada individualmente por vías de señalización selectivas. Por ejemplo, diversos paradigmas de estimulación que inducen una potenciación a largo plazo derivan en incrementos en los niveles de ARNm de Zif268, pero no de los de otros miembros de la familia fos/jun (36,37). De igual manera, se encontró que la electroestimulación de alta frecuencia del núcleo talámico mediodorsal derivó en un incremento en la expresión de ARNm de Zif268, aunque no de ARNm de c-fos, en la corteza frontal de la rata (38). Tomados en su conjunto, estos hallazgos sugieren que la vía de señalización de Zif268 puede verse alterada selectivamente en la esquizofrenia y, por tanto, contribuir a la presencia de niveles corticales inferiores de GAD67 en el trastorno.

Por supuesto, aún quedan por determinar los factores que conducen a una expresión más baja de ARNm de Zif268 en la mayoría de los sujetos con esquizofrenia. Una posibilidad podría ser un decremento de actividad en circuitos específicos de la corteza prefrontal dorsolateral, como los que proporcionan las células piramidales de la capa 3 (14). Dichas células presentan una densidad más baja de espinas dendríticas (39,40), el sitio principal de entradas sinápticas excitatorias y, por lo tanto, presumiblemente reciben menos impulsos excitatorios de otras regiones corticales o del tálamo (41). Los axones de las células piramidales de la capa 3 de la corteza prefrontal dorsolateral se proyectan a través de todas las capas corticales (42) y, por lo tanto, un decremento en la actividad de dichas células podría dar cuenta de la distribución laminar de expresión más baja de ARNm de Zif268 observada en los sujetos con esquizofrenia.

En suma, los hallazgos del presente estudio sugieren que los niveles disminuidos de ARNm de Zif268 pueden ser un factor molecular corriente arriba que conduce a niveles más bajos de ARNm de GAD67 en la esquizofrenia, lo cual proporciona una potencial base mecanicística para explicar la deficiencia en la síntesis de GABA observada en el padecimiento.

Presentado parcialmente en la 42ª reunión anual de la Society of Neuroscience celebrada en Nueva Orleans del 13 al 17 de octubre de 2012. Recibido el 2 de enero de 2014; revisión recibida el 17 de marzo de 2014; aceptado el 10 de abril de 2014 (doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14010004). Del Department of Psychiatry y el Department of Neuroscience, University of Pittsburgh, Pittsburgh. Dirigir la correspondencia al Dr. Lewis (lewisda@upmc.edu).

El Dr. Lewis ha recibido apoyo para investigaciones iniciadas por el investigador de Bristol-Myers Squibb y Pfizer y ha prestado sus servicios como consultor a Autifony, Bristol-Myers Squibb, Concert Pharmaceuticals y Sunovion. Los otros autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Respaldo por las subvenciones MH043784 y MH084053 del NIH (Dr. Lewis) y por una subvención de Nara Medical University (Dr. Kimoto).

Los autores agradecen a Mary Brady por su ayuda en la edición de las imágenes y a Dominique Arion por su apoyo en la obtención de los resultados de los análisis de micromatrices.

Referencias

- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW: Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:312–324
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG: Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:258–266
- Duncan CE, Webster MJ, Rothmond DA, Bahn S, Elashoff M, Weickert CS: Prefrontal GABA(A) receptor alpha-subunit expression in normal postnatal human development and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010; 44:673–681
- Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci* 2005; 25:372–383
- Thompson M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ: Decreased glutamic acid decarboxylase(67) mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatr Res* 2009; 43:970–977
- Vawter MP, Crook JM, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR, Becker KG, Freed WJ: Microarray analysis of gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2002; 58:11–20
- Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA: Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:237–245
- Woo TU, Kim AM, Viscidi E: Disease-specific alterations in glutamatergic neurotransmission on inhibitory interneurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 2008; 1218:267–277
- Curley AA, Arion D, Volk DW, Asafu-Adjiei JK, Sampson AR, Fish KN, Lewis DA: Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell type-specific features. *Am J Psychiatry* 2011; 168:921–929

10. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E: Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1061–1069
11. Hoftman GD, Volk DW, Bazmi HH, Li S, Sampson AR, Lewis DA: Altered cortical expression of GABA-related genes in schizophrenia: illness progression vs developmental disturbance. *Schizophr Bull* (Epub ahead of print, Dec 22, 2013)
12. Benson DL, Huntsman MM, Jones EG: Activity-dependent changes in GAD and preprotachykinin mRNAs in visual cortex of adult monkeys. *Cereb Cortex* 1994; 4:40–51
13. Lau CG, Murthy VN: Activity-dependent regulation of inhibition via GAD67. *J Neurosci* 2012; 32:8521–8531
14. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW: Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012; 35:57–67
15. Szabó G, Katarova Z, Körtvély E, Greenspan RJ, Urbán Z: Structure and the promoter region of the mouse gene encoding the 67-kD form of glutamic acid decarboxylase. *DNA Cell Biol* 1996; 15:1081–1091
16. Yanagawa Y, Kobayashi T, Kamei T, Ishii K, Nishijima M, Takaku A, Tamura S: Structure and alternative promoters of the mouse glutamic acid decarboxylase 67 gene. *Biochem J* 1997; 326:573–578
17. Luo Y, Lathia J, Mughal M, Mattson MP: SDF1alpha/CXCR4 signaling, via ERKs and the transcription factor Egr1, induces expression of a 67-kDa form of glutamic acid decarboxylase in embryonic hippocampal neurons. *J Biol Chem* 2008; 283:24789–24800
18. Chaudhuri A, Cynader MS: Activity-dependent expression of the transcription factor Zif268 reveals ocular dominance columns in monkey visual cortex. *Brain Res* 1993; 605:349–353
19. Kaplan IV, Guo Y, Mower GD: Immediate early gene expression in cat visual cortex during and after the critical period: differences between EGR-1 and Fos proteins. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36:12–22
20. Okuno H, Kanou S, Tokuyama W, Li YX, Miyashita Y: Layer-specific differential regulation of transcription factors Zif268 and Jun-D in visual cortex V1 and V2 of macaque monkeys. *Neuroscience* 1997; 81:653–666
21. Schlingensiepen KH, Lüno K, Brysch W: High basal expression of the zif/268 immediate early gene in cortical layers IV and VI, in CA1 and in the corpus striatum: an in situ hybridization study. *Neurosci Lett* 1991; 122:67–70
22. Worley PF, Christy BA, Nakabeppu Y, Bhat RV, Cole AJ, Baraban JM: Constitutive expression of zif268 in neocortex is regulated by synaptic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:5106–5110
23. Zhang F, Halleux P, Arckens L, Vanduffel W, Van Brée L, Mailleux P, Vandesande F, Orban GA, Vanderhaeghen JJ: Distribution of immediate early gene zif-268, c-fos, c-jun, and jun-D mRNAs in the adult cat with special references to brain region related to vision. *Neurosci Lett* 1994; 176:137–141
24. Pérez-Santiago J, Díez-Alarcia R, Callado LF, Zhang JX, Chana G, White CH, Glatt SJ, Tsuang MT, Everall IP, Meana JJ, Woelk CH: A combined analysis of microarray gene expression studies of the human prefrontal cortex identifies genes implicated in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2012; 46:1464–1474
25. Yamada K, Gerber DJ, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, Aruga J, Minabe Y, Tonegawa S, Yoshikawa T: Genetic analysis of the calcineurin pathway identifies members of the EGR gene family, specifically EGR3, as potential susceptibility candidates in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:2815–2820
26. Hughes P, Dragunow M: Induction of immediate-early genes and the control of neurotransmitter-regulated gene expression within the nervous system. *Pharmacol Rev* 1995; 47:133–178
27. Volk DW, Matsubara T, Li S, Sengupta EJ, Georgiev D, Minabe Y, Sampson A, Hashimoto T, Lewis DA: Deficits in transcriptional regulators of cortical parvalbumin neurons in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1082–1091
28. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA: Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165:479–489
29. Georgiev D, Arion D, Enwright JF, Kikuchi M, Minabe Y, Corradi JP, Lewis DA, Hashimoto T: Lower gene expression for KCNS3 potassium channel subunit in parvalbumin-containing neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2014; 171:62–71
30. Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23:6315–6326
31. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA: The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1649–1661
32. Straub RE, Lipska BK, Egan MF, Goldberg TE, Callicott JH, Mayhew MB, Vakkalanka RK, Kolachana BS, Kleinman JE, Weinberger DR: Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Mol Psychiatry* 2007; 12:854–869
33. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, Akbarian S: Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci* 2007; 27:11254–11262
34. Mauney SA, Athanas KM, Pantazopoulos H, Shaskan N, Passeri E, Berretta S, Woo TU: Developmental pattern of perineuronal nets in the human prefrontal cortex and their deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; 74:427–435
35. Pantazopoulos H, Woo TU, Lim MP, Lange N, Berretta S: Extracellular matrix-glial abnormalities in the amygdala and entorhinal cortex of subjects diagnosed with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:155–166
36. Davis S, Bozon B, Laroche S: How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behav Brain Res* 2003; 142:17–30
37. Rygh LJ, Suzuki R, Rahman W, Wong Y, Vonsy JL, Sandhu H, Webber M, Hunt S, Dickenson AH: Local and descending circuits regulate long-term potentiation and zif268 expression in spinal neurons. *Eur J Neurosci* 2006; 24:761–772
38. Ewing SG, Porr B, Pratt JA: Deep brain stimulation of the mediodorsal thalamic nucleus yields increases in the expression of zif-268 but not c-fos in the frontal cortex. *J Chem Neuroanat* 2013; 52:20–24
39. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM, Barnes TR, Hirsch SR: Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:446–453
40. Glantz LA, Lewis DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:65–73
41. Glausier JR, Lewis DA: Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 2013; 251:90–107
42. Pucak ML, Levitt JB, Lund JS, Lewis DA: Patterns of intrinsic and associational circuitry in monkey prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 1996; 376:614–630

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 enlentecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastorno de pánico

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

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

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

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

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

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

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

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

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

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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

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

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

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

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

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

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

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis estándar en epilepsia

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

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

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

Tratamiento oral

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

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

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

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

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

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

Tratamiento en trastorno del Pánico

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

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

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

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

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

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

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

Instrucciones Especiales de Administración

Epilepsia y Desorden del Pánico

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

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

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

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

Epilepsia

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

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

Trastorno de pánico

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

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

Síntomas

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

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

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

Tratamiento

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

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

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

ADVERTENCIA

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

13. PRESENTACIONES

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

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

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

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

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

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

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.

Basilea, Suiza

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**
GENERA ANSIEDAD