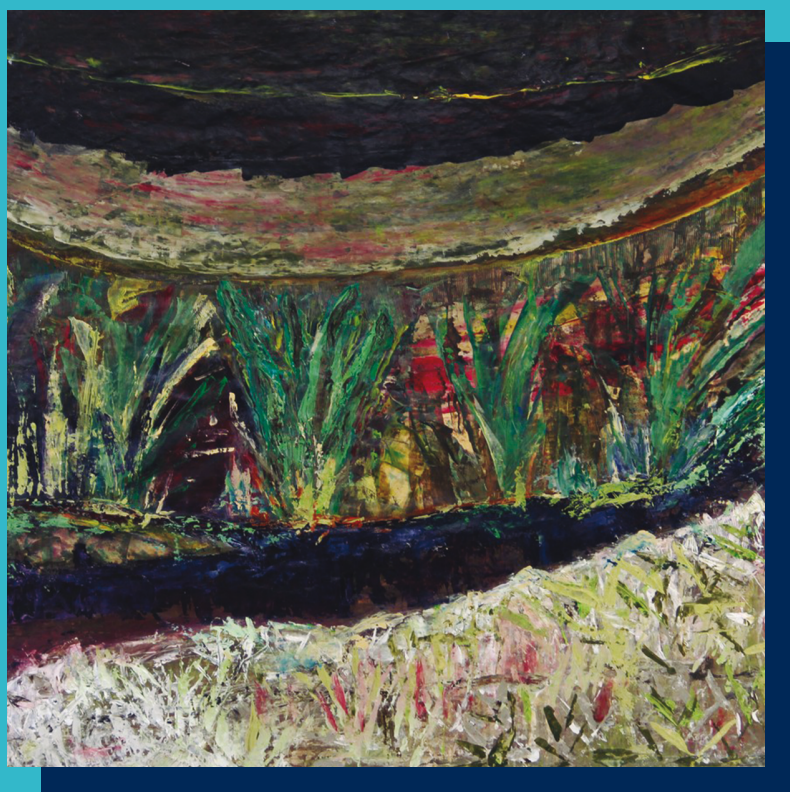


VERTEX
REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA
129

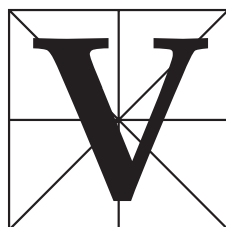


GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA

Guinjoan / Kaminker / Penchaszadeh / Rubinstein / Woloski / Zorrilla Zubilete

Revista de Experiencias Clínicas y Neurociencias / Dossier / El Rescate y la Memoria / Confrontaciones / Señales

Volumen XXVII – Nº 129 Septiembre – Octubre 2016 – ISSN 0327-6139 – Buenos Aires



VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

129

Director:
Juan Carlos Stagnaro
Director Asociado para Europa:
Dominique Wintrebert
Secretario:
Martín Nemirovsky

Comité Científico

ARGENTINA: F. Álvarez, M. Cetkovich Bakmas, R. H. Etchegoyen, O. Gershanik, A. Goldchluk, A. Monchablon Espinoza, J. Nazar, E. Olivera, J. Pellegrini, D. J. Rapela, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, D. Rabinovich, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandiá, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, I. Vegh, H. Vezzetti, P. Zöpke. **AUSTRIA:** P. Berner. **BÉLGICA:** J. Mendlewicz. **BRASIL:** J. Forbes, J. Mari. **CANADÁ:** B. Dubrovsky. **CHILE:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **EE.UU.:** R. Alarcón, O. Kernberg, R. A. Muñoz. **ESPAÑA:** V. Barembli, H. Pelegrina Cetrán. **FRANCIA:** F. Caroli, H. Lóo, P. Noël, J. Postel, S. Resnik, T. Tremine, E. Zarifian. **ITALIA:** F. Rotelli. **PERÚ:** M. Hernández. **SUECIA:** L. Jacobsson. **URUGUAY:** H. Casarotti, A. Lista, E. Probst. **VENEZUELA:** C. Rojas Malpica.

Comité Editorial

Martín Agrest (Proyecto Suma); Patricio Alba (Hospital "Torcuato de Alvear"); Norberto Aldo Conti (Hospital "José T. Borda"); Juan Costa (Centro de Atención Primaria CeSAC 24, GCBA); Gabriela S. Jufe (Hospital "Torcuato de Alvear"); Eduardo Leiderman (Universidad de Palermo); Santiago Levín (Universidad de Bs. As.); Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Bs. As.); Alexis Mussa (Medicus); Martín Nemirovsky (Proyecto Suma); Federico Rebok (Hospital "Braulio A. Moyano"); Esteban Toro Martínez (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación); Hugo Pisa (Consultor independiente); Fabián Triskier (Consultor independiente); Ernesto Wahlberg (Consultor independiente).

Corresponsales

CAPITAL FEDERAL Y PCIA. DE BUENOS AIRES: S. B. Carpintero (Hosp. C. T. García); N. Conti (Hosp. J. T. Borda); V. Dubrovsky (Hosp. T. Alvear); R. Epstein (AP de BA); J. Faccioli (Hosp. Italiano); A. Giménez (A.P.A.); N. Koldobsky (La Plata); E. Mata (Bahía Blanca); D. Millas (Hosp. T. Álvarez); L. Millas (Hosp. Rivadavia); G. Onofrio (Asoc. Esc. Arg. de Psicot. para Grad.); J. M. Paz (Hosp. Zubizarreta); M. Podruzny (Mar del Plata); M. Outes (Hosp. B. Moyano); S. Sarubi (Hosp. P. de Elizalde); N. Stepansky (Hosp. R. Gutiérrez); J. Zirulnik (Hosp. J. Fernández). **CÓRDOBA:** C. Curtó, J. L. Fitó, A. Sassatelli. **CHUBUT:** J. L. Tuñón. **ENTRE RÍOS:** J. H. Garcilaso. **JUJUY:** C. Rey Campero; M. Sánchez. **LA PAMPA:** C. Lisofsky. **MENDOZA:** B. Gutiérrez; J. J. Herrera; F. Linares; O. Voloschin. **NEUQUÉN:** E. Stein. **RÍO NEGRO:** D. Jerez. **SALTA:** J. M. Moltrasio. **SAN JUAN:** M. T. Aciar. **SAN LUIS:** J. Portela. **SANTA FE:** J. C. Liotta. **SANTIAGO DEL ESTERO:** R. Costilla. **TUCUMÁN:** A. Fiorio.

Corresponsales en el exterior

ALEMANIA Y AUSTRIA: A. Woitzuck. **AMÉRICA CENTRAL:** D. Herrera Salinas. **CHILE:** A. San Martín. **CUBA:** L. Artilles Visbal. **ESCOCIA:** I. McIntosh. **ESPAÑA:** M. A. Díaz. **EE.UU.:** G. de Erausquin; R. Hidalgo; P. Pizarro; D. Mirsky; C. Toppelberg (Boston); D. Vigo (Boston). **FRANCIA:** D. Kamienny. **INGLATERRA:** C. Bronstein. **ITALIA:** M. Soboleosky. **ISRAEL:** L. Mauas. **MÉXICO:** M. Krassoievitch; S. Villaseñor Bayardo. **PARAGUAY:** J. A. Arias. **SUECIA:** U. Penayo. **SUIZA:** N. Feldman. **URUGUAY:** M. Viñar. **VENEZUELA:** J. Villasmil.

Objetivo de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría

El objetivo de la revista VERTEX es difundir los conocimientos actuales en el área de Salud Mental y promover el intercambio y la reflexión acerca de la manera en que dichos conocimientos modifican el corpus teórico en que se basa la práctica clínica de los profesionales de dicho conjunto disciplinario.

Informes y correspondencia:
VERTEX, Moreno 1785, piso 5
(1093), Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: 54(11)4383-5291
E-mail: editorial@polemos.com.ar
www.editorialpolemos.com.ar

Corrección técnica de textos:
Natalia Lobos

Diseño
Marisa G. Henry
marisaghenry@gmail.com

Impreso en:
Cosmos Print
Edmundo Fernández 155, Avellaneda

Reg. Nacional de la Prop. Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 0327-6139

Hecho el depósito que marca la ley.

VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, Vol. XXVII Nro. 129 SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2016

Todos los derechos reservados. © Copyright by VERTEX

* Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos Sociedad Anónima.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio sin previo consentimiento de su Editor Responsable. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

SUMARIO

VERTEX
*Revista Argentina de
Psiquiatría*

Aparición
Bimestral

Indizada en el
acopio bibliográfico
*"Literatura
Latinoamericana en
Ciencias de la
Salud" (LILACS) y
MEDLINE.*

Para consultar
listado completo
de números anteriores:
www.editorialpolemos.com.ar

Ilustración de tapa

"Tiempo de búsqueda"

Artista: Nora Maneiro

Medidas: 100 x 70cm

Técnica: Acrílico sobre papel

Isidoro Espacio de Arte

REVISTA DE EXPERIENCIAS CLÍNICAS Y NEUROCIENCIAS

- **Burnout - engagement** y factores de personalidad en estudiantes de Medicina de una universidad pública
Gladys Viviana Hansen, Marcela D'Urso Villar, Liliana Noemí Fracchia pág. 325
- **Uso de psicofármacos y carga sedativa en pacientes adultos con y sin demencia**
María Lucía Rattagan, Darío Lisei, Galeno J. Rojas, Gabriel Gustavo Persi, Virginia Laura Parisi, Martín López Vicchi, Gustavo Da Prat de Magalhaes, María Bres Bullrich, Emilia Mabel Gatto pág. 332
- **Nuevos predictores en Alzheimer: Fase diferida en el test MIS de recuerdo de palabras**
Edith Labos, Sofía Trojanowski, Marcelo Schapira, Daniel Seinhart, Alejandro Renato pág. 339

DOSSIER

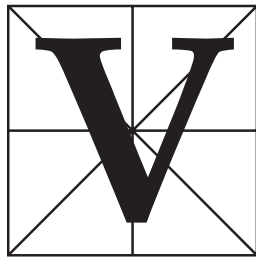
- GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA** pág. 354
- **Reflexiones de un genetista sobre la influencia de los genes en los trastornos psiquiátricos**
Víctor B. Penchaszadeh pág. 357
- **Epigenética 2.0: las múltiples caras del genoma**
Marcelo Rubinstein pág. 368
- **Psiquiatría y genética: un enlace para enfrentar la incertidumbre**
Paula Woloski, Catalina Patricia Kaminker pág. 374
- **Conceptos farmacogenómicos aplicados a Psiquiatría**
María A. Zorrilla Zubilete pág. 383
- **Endofenotipos en Psiquiatría**
Salvador M. Guinjoan pág. 393

LECTURAS Y SEÑALES

- **Las voces de la locura**
Daniel Matusevich pág. 397

IN MEMORIAM

- **R. Horacio Etchegoyen**
Juan Carlos Stagnaro pág. 399



EDITORIAL



diferencia de las investigaciones en otros aparatos y sistemas del organismo, cuyos resultados pueden ser extrapolados de modelos animales a humanos con aceptable confiabilidad, la experimentación en la "caja negra" cerebral ha ofrecido grandes dificultades para profundizar el conocimiento de las bases biológicas de las otrora denominadas "funciones nerviosas superiores" en seres humanos de manera incruenta y en condiciones fisiológicas normales. En las últimas décadas pareció que el problema empezaba

a encontrar un revolucionario recurso para sortearlo a partir de investigaciones basadas en imágenes cerebrales, particularmente por medio de la Resonancia Magnética funcional (fMRI), que se ha utilizado con fines clínicos pero, mayormente, de investigación desde 1990, en aproximadamente 40.000 estudios del cerebro humano. La metodología más frecuente es la de escanear el cerebro de una persona en reposo para establecer una línea de base y luego volver a escanear mientras la persona realiza una actividad, con el fin de detectar correlaciones entre dicha actividad y las zonas del cerebro que incrementan su activación (medida indirectamente por el consumo de oxígeno) al llevarla a cabo. Este método ha contribuido a cambiar dramáticamente el panorama de la investigación en neurociencias en las últimas décadas, pero no está exento de críticas. Una buena parte de ellas tiene que ver con los cálculos estadísticos que se practican utilizando distintos softwares para interpretar los datos crudos que genera el aparato de fMRI para determinar si una zona cerebral específica se ha activado.

El problema es que los cálculos estadísticos son muy complejos y pueden arrojar errores: falsos positivos (una zona aparece activada cuando no lo está) y falsos negativos (no aparece activada cuando lo está). En teoría, se debería encontrar 5% de falsos positivos (para un nivel de significación del 5%). En efecto, un cierto porcentaje de falsos positivos y falsos negativos es esperable, pero si superan cierto umbral la información deja de ser fiable. En un artículo publicado recientemente por Anders Eklund, Thomas E. Nichols y Hans Knutsson en la prestigiosa revista Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) de los EEUU, se ofrecen resultados preocupantes. Según estos autores, los paquetes de software que se utilizan más comúnmente (SPM, FSL, AFNI) para el análisis de datos fMRI pueden generar hasta un 70% de falsos positivos. Estos sorprendentes resultados cuestionan la validez de una serie de estudios de fMRI y pueden tener un gran impacto en la interpretación de aquellos resultados débilmente significativos de los estudios basados en neuroimágenes.

En un reportaje aparecido en www.psyciencia.com, Anders Eklund amplió la información vertida en su artículo en los siguientes términos: "... los softwares pueden decirle al usuario que hay una diferencia significativa entre dos grupos de sujetos (por ejemplo, entre personas sanas y personas con alguna enfermedad), cuando en realidad no hay diferencia [...] La mayoría de estos estudios confían en métodos estadísticos de los cuales se ha demostrado que dan resultados erróneos, pero es imposible saber cuántos de estos estudios son realmente erróneos (mayormente porque los datos no están disponibles para reanalizarlos). Para las investigaciones futuras, los investigadores deberían ser más cuidadosos con los métodos estadísticos que utilizan [...] Me gustaría que utilizaran otros métodos estadísticos, que estén basados en menos supuestos".

Sería un error pretender descartar todos los estudios basados en fMRI por hallazgos como el de Eklund y colaboradores; sin embargo, es conveniente tenerlos muy en cuenta para evitar interpretaciones apresuradas del funcionamiento cerebral y sus traducciones conductuales. La fascinación de las imágenes puede hacer recaer en una nueva mitología cerebral que haga eco a la vieja y superada frenología ■

Juan Carlos Stagnaro

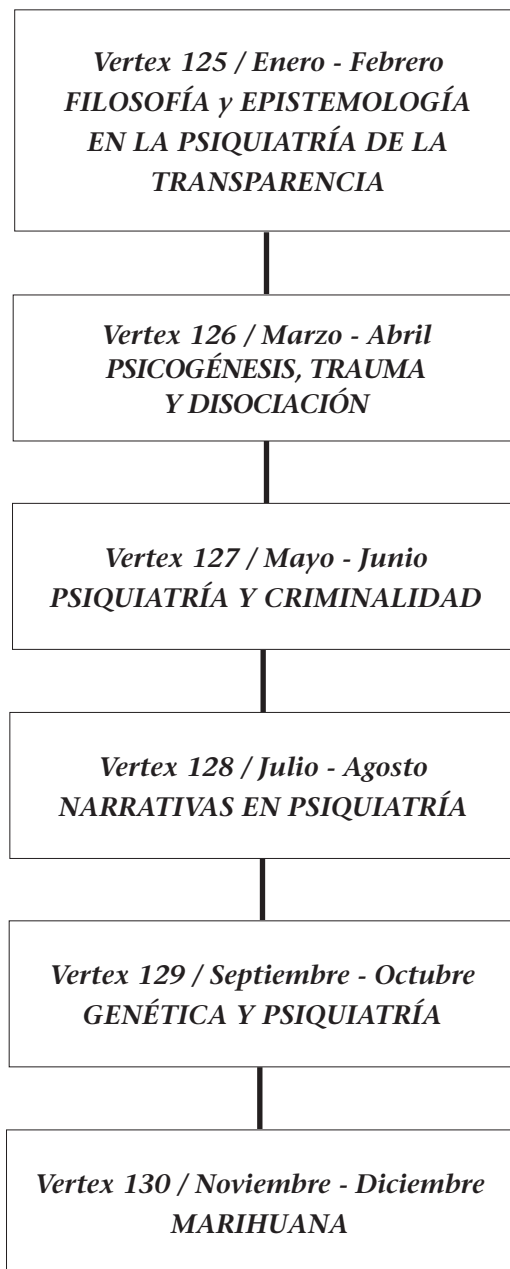
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

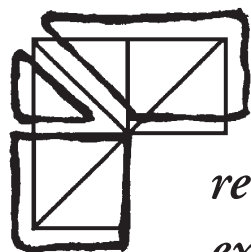
Los artículos que se envíen a la revista deben ajustarse a las normas de publicación que se especifican en el sitio www.editorialpolemos.com.ar

MÉTODO DE ARBITRAJE

Los trabajos enviados a la revista son evaluados de manera independiente por un mínimo de dos árbitros, a los que por otro lado se les da a conocer el nombre del autor. Cuando ambos arbitrajes son coincidentes y documentan la calidad e interés del trabajo para la revista, el trabajo es aceptado. Cuando hay discrepancias entre ambos árbitros, se solicita la opinión de un tercero. Si la opinión de los árbitros lo exige, se pueden solicitar modificaciones al manuscrito enviado, en cuyo caso la aceptación definitiva del trabajo está supeditada a la realización de los cambios solicitados. Cuando las discrepancias entre los árbitros resultan irreconciliables, el director de VERTEX toma la decisión final acerca de la publicación o rechazo del manuscrito.

TEMAS DE LOS DOSSIERS DEL AÑO 2016





*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



Burnout - engagement **y factores de personalidad en estudiantes de Medicina de una universidad pública**

Gladys Viviana Hansen

*Médica Psiquiatra - Doctora en Medicina
Profesora Adjunta Cátedra de Salud Mental II
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán
E-mail: manta@sinectis.com.ar*

Marcela D'Urso Villar

*Magíster en Estadística Aplicada
Profesora Titular Cátedra Estadísticas
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán*

Liliana Noemí Fracchia

*Doctora en Ciencias Biológicas
Profesora Titular Cátedra de Metodología de la Investigación
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán*

Introducción

La formación médica de grado debe promover en los estudiantes de medicina actitudes como la integridad, la compasión, la empatía, cualidades que solamente pueden desarrollarse sobre una buena Salud Mental (1). A pesar de esto, el bienestar y la salud mental de los estudiantes no suele recibir la misma atención que la delimitación de las competencias que ha de desarrollar.

Existen publicaciones en las últimas décadas que muestran que los estudiantes de medicina están expuestos a considerable estrés y al desarrollo del síndrome de *burnout* (2-4). Según una revisión sistemática realizada por Ishak y colaboradores, el rango de prevalencia del *burnout* en estudiantes de medicina oscila, en diferentes trabajos, entre el 45 y el 71% (5).

El síndrome se caracteriza por la presencia de agotamiento que describe la sensación de estar exhausto en virtud de las exigencias del estudio; cinismo, que hace referencia a la actitud distante con relación al sentido y utilidad de los estudios; y falta de eficacia académica, que hace referencia a la percepción que tiene el estudiante con respecto a la limitada competencia con que realiza sus tareas académicas (6). El *burnout* podría ocasionar

depresión, malestar psicosocial e incluso el abandono de los estudios (7).

En los últimos años los investigadores han volcado su interés al estudio del *engagement*. Constructo teóricamente opuesto al *burnout*, se caracteriza por: vigor, que hace referencia a la presencia de altos niveles de energía y un fuerte deseo de esforzarse mientras se estudia; dedicación, que se manifiesta por altos niveles de significado, entusiasmo y orgullo relacionados con los estudios; y absorción, que se caracteriza por estar profundamente concentrado y absorto en lo que se hace cuando se estudia. La investigación sobre el *engagement* en estudiantes universitarios muestra su influencia positiva en el funcionamiento académico y en los niveles de salud (8).

A lo largo del presente trabajo se utilizarán los términos *burnout* y *engagement*, por no existir acuerdo entre los investigadores de lengua española sobre cómo denominar a ambos síndromes, y por la aceptación de los términos en el ámbito científico internacional.

Los síndromes de *burnout* y *engagement* surgen de la interacción de complejas variables personales y del entorno académico (9-17). Aunque la literatura actual muestra a las características del entorno como los predic-

Resumen

Los estudiantes de Medicina pueden desarrollar el síndrome de *burnout*, caracterizado por agotamiento, actitud cínica hacia el estudio y consecuencias negativas en el bienestar y rendimiento académico. El *engagement*, síndrome teóricamente "opuesto" al *burnout*, muestra una influencia positiva en el funcionamiento personal y académico.

Para estudiar la asociación de los síndromes de *burnout* y *engagement* con factores de personalidad en estudiantes de medicina, se realizó un estudio observacional, descriptivo longitudinal, de seguimiento de una cohorte. Se utilizaron tres cuestionarios: el Inventario NEO reducido de Cinco Factores (NEO FFI) administrado al inicio de sexto año; el Maslach Burnout Inventory-Student Survey y el *Utrecht Work Engagement Scale*, aplicados al finalizar el séptimo año. Participaron 120 estudiantes.

La chance de presentar *burnout* fue 3 veces mayor cuando el estudiante presentaba neuroticismo alto y 0.26 veces menor cuando presentaba extraversión alta. La chance de presentar *engagement* fue 10 veces mayor en los alumnos que tenían alta extraversión (Modelo de Regresión Logística Multinivel, $p < 0.05$).

Sería importante profundizar la investigación sobre los mecanismos en que los factores de personalidad podrían favorecer la aparición de los síndromes de *burnout* y *engagement*, y llevar adelante estrategias para prevenir las consecuencias del estrés académico en los estudiantes más vulnerables.

Palabras clave: *Burnout* - *Engagement* - Factores de personalidad - Estrategias de afrontamiento - Bienestar.

BURNOUT - ENGAGEMENT AND PERSONALITY FACTORS IN MEDICAL STUDENTS AT A PUBLIC UNIVERSITY.

Abstract

Medical students can develop burnout syndrome, characterized by exhaustion, cynical attitude towards study and negative consequences on wellbeing and academic performance. Engagement, theoretically syndrome "opposite" to burnout, shows a positive influence on personal and academic performance.

To study the association of syndromes burnout and engagement with personality factors in medical students, a longitudinal observational, descriptive study of a cohort follow-up was performed. Three questionnaires were used: reduced inventory NEO Five-Factor (NEO FFI) administered at the beginning of the sixth year; the Maslach Burnout Inventory-Student Survey and Utrecht Work Engagement Scale, applied at the end of the seventh year. 120 students participated.

The chance of presenting burnout was 3 times higher when the student had 0.26 times higher neuroticism and high extraversion lower when presented. The chance to present engagement was 10 times higher in students who had high extraversion (Multilevel logistic regression model, $p < 0.05$).

It would be important to further research into the mechanisms underlying personality factors could favor the onset of burnout and engagement syndromes, and carry out strategies to prevent the consequences of academic stress on the most vulnerable students.

Keywords: Burnout - Engagement - Personality factors - Coping strategies - Wellbeing.

tores más importantes, las personas responden de manera diferente tanto a los cambios como a las presiones del ambiente (18).

La mayor parte de los trabajos de investigación realizados para evaluar el rol de la personalidad como antecedente de ambos síndromes no se desarrollan en el marco de un modelo integral de la personalidad, sino que son fragmentarios e incompletos (19). Solamente consideran algunas variables de la personalidad como el patrón de conducta tipo A, estabilidad emocional, locus de control (20).

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue el de establecer si existen asociaciones entre la presencia de *burnout* y *engagement* y la personalidad en estudiantes de medicina, evaluando esta relación a través del *modelo de los cinco grandes*, uno de los modelos más aceptados en la descripción de la personalidad humana.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo longitudinal, de seguimiento de una cohorte, a lo largo de la práctica final obligatoria (PFO) de una facultad de medicina de universidad pública. Al principio del sexto año se evaluaron los factores de personalidad; y al final del séptimo año se determinó la presencia de los síndromes de *burnout* y *engagement*, procurando identificar factores de personalidad que pudieran considerarse predictores del desarrollo de los mismos.

La población estuvo compuesta por todos los estudiantes que iniciaron la PFO en el segundo cuatrimestre del año en que se realizó el estudio. La participación fue voluntaria, y se garantizó la confidencialidad de la información obtenida. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina.

Para la evaluación de los Factores de Personalidad se empleó la adaptación española del Inventario NEO reducido de Cinco Factores (NEO FFI) (21). Esta versión consta de 60 ítems (12 por factor) y evalúa las dimensiones del *modelo de los cinco grandes*. Estas dimensiones son:

- *Neuroticismo (N)*: tendencia a experimentar emociones negativas y pensamientos irracionales; capacidad para controlar impulsos y situaciones de estrés.

- *Extraversión (E)*: cantidad e intensidad de las interacciones interpersonales, nivel de actividad, necesidad de estimulación y capacidad para la alegría.

- *Apertura (O)*: amplitud, profundidad, y permeabilidad de la conciencia, y motivación activa por ampliar y examinar la experiencia.

- *Amabilidad (A)*: calidad de las interacciones que una persona prefiere, en un continuo que va de la compasión al antagonismo.

- *Responsabilidad (C)*: grado de organización, persistencia, control y motivación en la conducta dirigida a metas.

Las puntuaciones para cada factor (baja, media o alta) surgieron de comparar la puntuación directa, con la puntuación T de los baremos de los factores para adultos jóvenes (22).

Para medir el *burnout* se empleó una adaptación al castellano del *Maslach Burnout Inventory-Student Survey* (23), que se compone de 3 dimensiones: agotamiento (5 ítems); cinismo (4 ítems) y creencias de eficacia académica (6 ítems). Altas puntuaciones en agotamiento y cinismo fueron indicadores de la presencia de *burnout* en los estudiantes (24).

Para determinar el *engagement* se utilizó el *Utrecht Work Engagement Scale*, el cual consta de tres dimensiones: vigor (6 ítems), dedicación (5 ítems) y absorción (6 ítems). Altas puntuaciones en vigor y dedicación, los llamados el corazón del *engagement*, fueron indicadores de la presencia del síndrome (25).

Ambos instrumentos fueron traducidos y validados por el equipo de investigación WONT, de la Universidad de Jaume I de Castellón (26). Para la corrección se tuvieron en cuenta los datos normativos de las puntuaciones de ambos cuestionarios, desarrolladas en muestras de trabajadores españoles (27, 28).

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial de los datos, empleando el test de asociación exacto de Fisher y el Modelo de Regresión Logística Multinivel, con un nivel de significación del 5%. El programa usado fue el Stata 11.

Resultados

De los 120 estudiantes encuestados al inicio de sexto año, 85 completaron el estudio (70,8%).

Al evaluar los factores de personalidad se pudo observar que el 58% de los estudiantes (70) presentaron altas puntuaciones en responsabilidad; el 50% (60) alta apertura; el 34% (41) altas puntuaciones de amabilidad y extraversión; y el 28% (33) alto neuroticismo. Ver gráfico N°1.

Al evaluar la relación entre la presencia de *burnout* con factores de personalidad, se observó una asociación estadísticamente significativa con neuroticismo y extraversión.

El *burnout* fue más frecuente entre quienes presentaron altas puntuaciones de neuroticismo (64% (14); versus 32% (20) de los estudiantes con puntuaciones medias y bajas de neuroticismo) (Test exacto de Fisher, $p=0.012$). Ver gráfico N° 2.

Por su parte el síndrome fue más frecuente entre aquellos estudiantes que presentaron media y baja extraversión. (52% (28); versus 19% (6) de los estudiantes con alta extraversión) (Test exacto de Fisher, $p=0.005$) (ver Gráfico N°3).

Al emplear un Modelo de Regresión Logística considerando como variable respuesta la presencia de *burnout* (presente, ausente) y como variables explicativas, neuroticismo y extraversión, se encontró que:

- La chance de presentar *burnout* fue 3 veces mayor cuando el estudiante presentaba neuroticismo alto (OR=3, $p=0.042$);

- y 0.26 veces menor cuando el estudiante presentaba extraversión alta (OR=0.26, $p=0.014$).

Al relacionar la presencia de *engagement* con factores de personalidad, se observó que el mismo se asoció

Gráfico 1. Distribución de los estudiantes según factores de personalidad (n= 120).

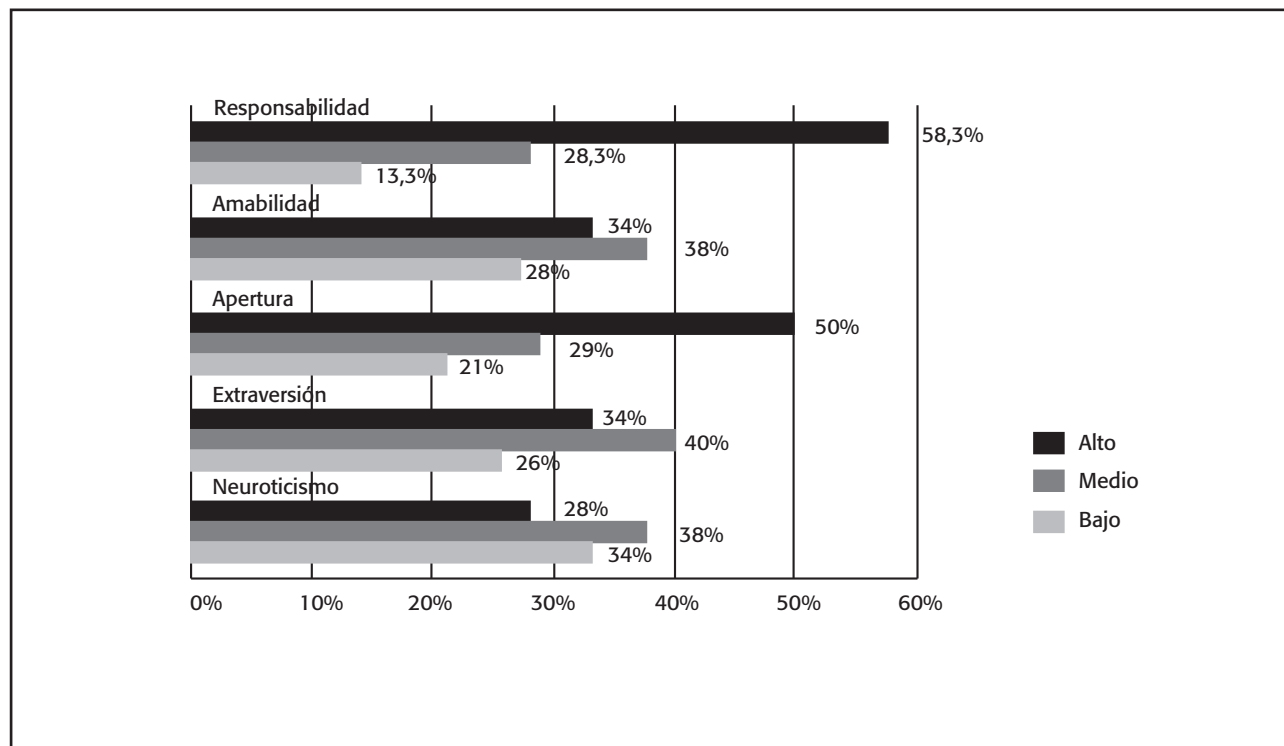


Gráfico 2. Asociación entre la presencia de *burnout* y neuroticismo en los estudiantes (n=85).

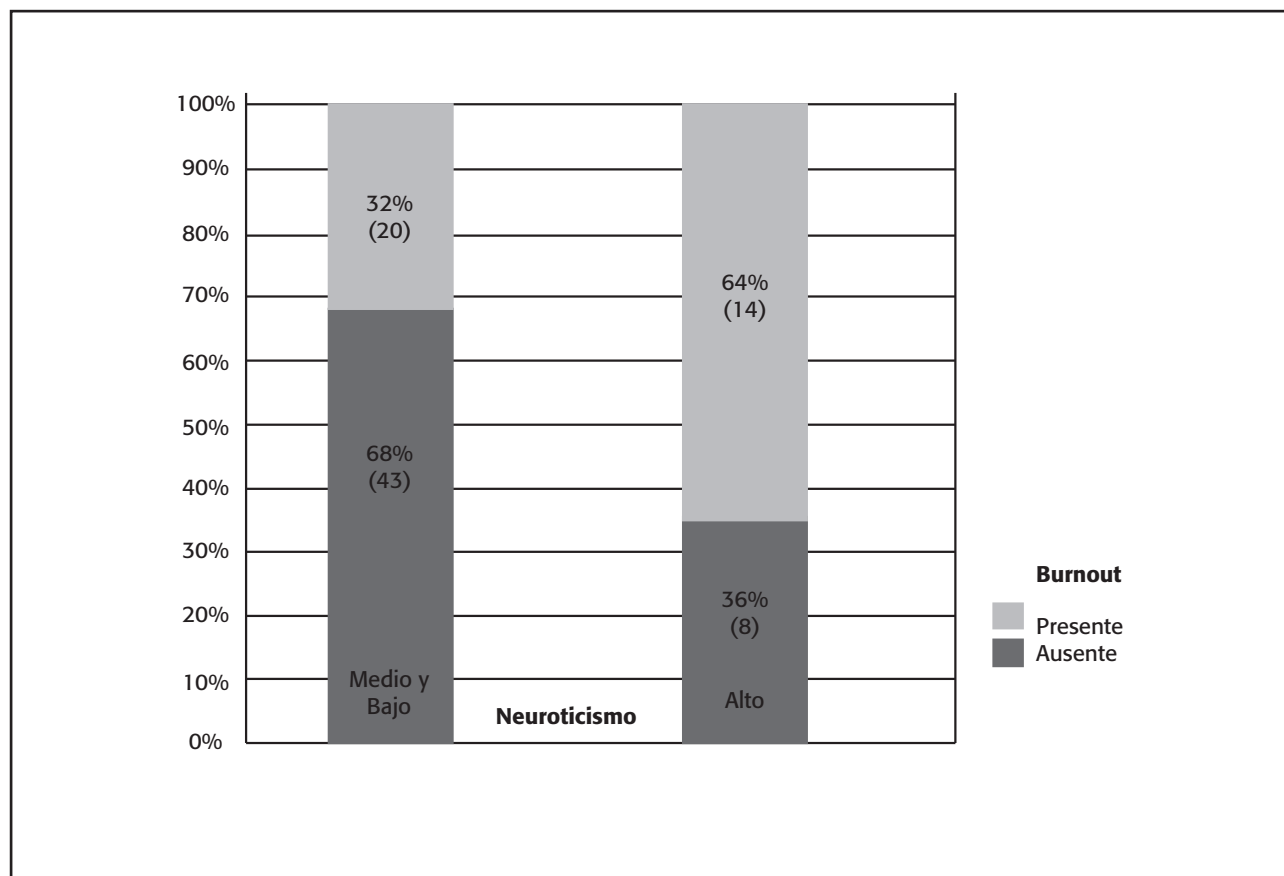
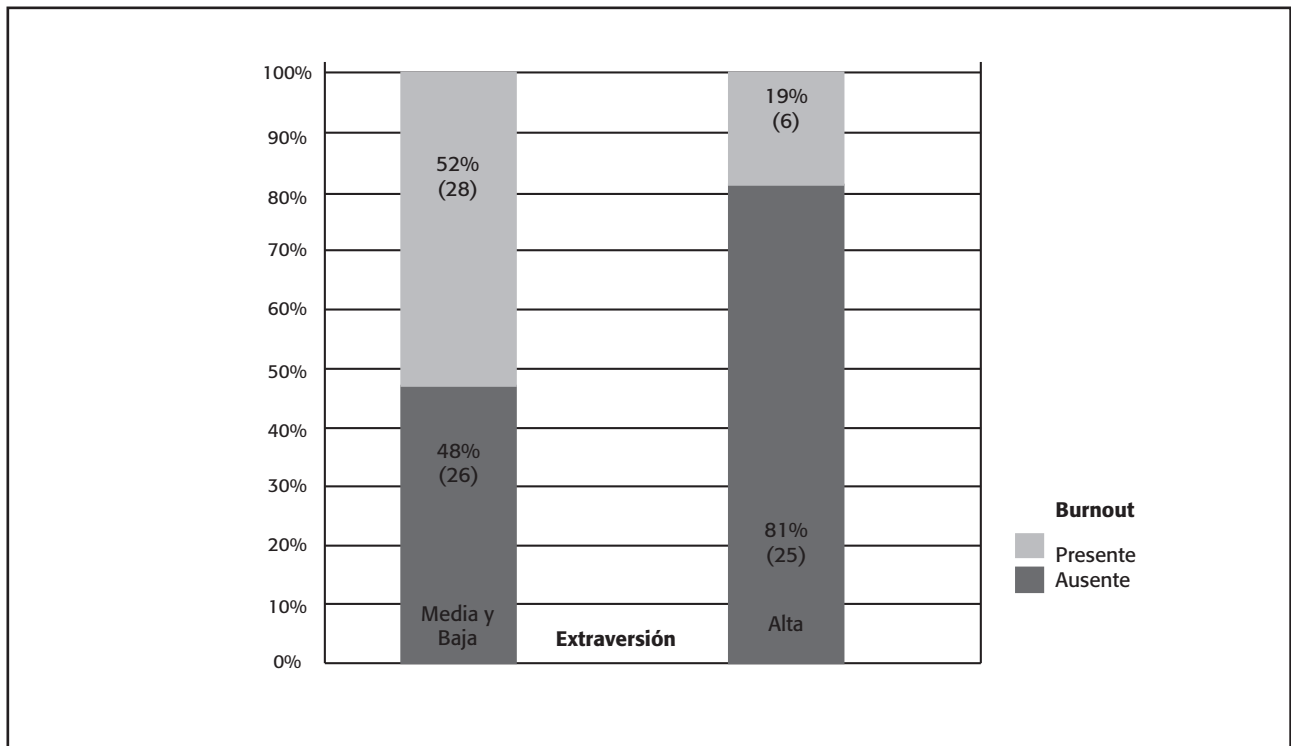
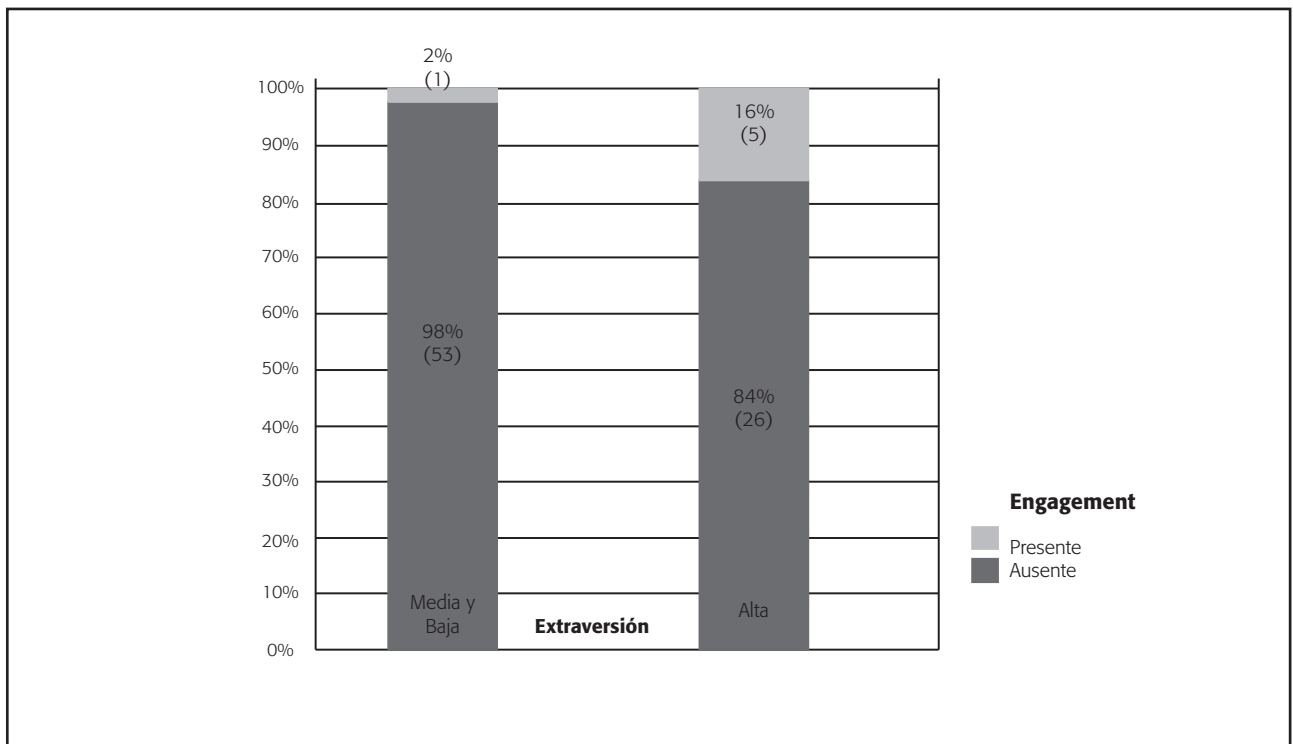


Gráfico 3. Asociación entre la presencia de *burnout* y extraversión en los estudiantes (n=85).



de una manera estadísticamente significativa solamente con extraversión. El *engagement* fue más frecuente entre los estudiantes que presentaron alta extraversión (16% (5); vs el 2%(1) de los estudiantes con puntuaciones baja / media de extraversión) (Test exacto de Fisher, $p=0.023$) (ver Gráfico N°4).

Gráfico 4. Asociación entre la presencia de *engagement* y extraversión en los estudiantes (n=85).



Al aplicar el Modelo de Regresión Logística considerando como variable respuesta *engagement* (presente, ausente) y como variable explicativa extraversión, se encontró que la chance de presentar *engagement* fue 10 veces mayor en los alumnos que tenían alta extraversión (OR=10.19, p=0.038).

Discusión

De acuerdo con los resultados, responsabilidad y apertura fueron los factores de personalidad que presentaron una mayor frecuencia de altas puntuaciones entre los estudiantes, lo que refleja un perfil que es considerado de interés en el área de la psicología educativa. En este sentido, los estudiantes responsables son bien organizados, de propósitos definidos y perseverantes, rasgos que parecen conducir a un mayor rendimiento académico y ser predictores de éxito en la vida futura. Por su parte, el factor apertura tiene una cierta relación con las medidas de inteligencia, algo mayor con las del pensamiento divergente; es probable que los estudiantes con alta puntuación en apertura utilicen y obtengan mejor fruto de las oportunidades educativas (29).

Se podrían realizar investigaciones que permitan profundizar en las características de personalidad de los estudiantes de medicina, para procurar identificar la probable existencia de un perfil que los caracterice en cuanto a factores de personalidad.

Las asociaciones encontradas en el presente trabajo son coincidentes con diversas investigaciones. Malasch, Schaufelli y Leiter describen la asociación del síndrome de *burnout* con el factor neuroticismo (30, 31). Por su parte un meta análisis realizado por Swider y Zimmerman mostró una fuerte relación de las tres dimensiones del *burnout* con neuroticismo y extraversión (32). Un estudio realizado en estudiantes universitarios de Sudáfrica encontró una asociación estadísticamente significativa entre las tres dimensiones del *burnout* con neuroticismo, extraversión, y además, a diferencia de este trabajo, con el factor responsabilidad (33). Finalmente, en un estudio prospectivo realizado por Dahlin y Runeson en estudiantes del ciclo clínico de medicina en Suecia, altas puntuaciones en neuroticismo en el primer año del estudio predijeron el desarrollo del síndrome de *burnout* al finalizar la investigación (34).

La chance tres veces mayor de desarrollar el síndrome de *burnout* cuando el estudiante tenía neuroticismo alto hallada en la investigación podría atribuirse a la tendencia a experimentar sentimientos negativos (miedo, melancolía, vergüenza, ira, culpabilidad), así como a la menor capacidad de enfrentar el estrés y controlar sus impulsos que caracteriza a estas personas (35).

Sería importante incluir dentro de la educación médica espacios que posibiliten a los estudiantes discutir sobre el estrés y sus consecuencias, así como promover el desarrollo de estrategias que favorezcan el afronta-

miento de las situaciones estresantes que deben atravesar en su etapa formativa (36).

La menor chance de desarrollar *burnout* que presentaron los estudiantes con alta extraversión podría relacionarse con la sociabilidad que los caracteriza. La capacidad de vincularse con las personas y poder establecer relaciones humanas adecuadas son competencias relevantes en un médico. En este sentido, además de favorecer el logro de una adecuada relación médico-paciente, la promoción de habilidades comunicacionales y sociales en los estudiantes de medicina podrían colaborar en la prevención del *burnout*.

Finalmente, la chance diez veces mayor de presentar *engagement* en los alumnos que tenían alta extraversión podría atribuirse también a la sociabilidad que caracteriza a estos sujetos. Se sabe que la alta extraversión predice el desempeño en profesiones que requieren altos niveles de energía y habilidades sociales (37). Las personas con alta extraversión, según el modelo de los cinco grandes, son asertivas, activas, tienen facilidad para iniciar y mantener conversaciones, tienden a ser de carácter alegre, enérgicos y optimistas (38). Estas características se enlazan con el vigor y la dedicación que configuran el corazón del *engagement*.

Sería importante profundizar la investigación sobre los mecanismos en que los factores de personalidad podrían favorecer la aparición de los síndromes de *burnout* y *engagement* (39).

Conclusiones

Los factores de personalidad pueden ayudar a comprender el por qué ante las mismas circunstancias del contexto de aprendizaje algunos estudiantes desarrollan el síndrome de *burnout*, mientras que otros se muestran resilientes y vinculados con sus estudios (40). El reconocer los factores de personalidad como factores protectores y/o de riesgo en el desarrollo de los síndromes de *burnout* y *engagement* puede ser de utilidad para llevar adelante programas para promover la salud mental y prevenir las consecuencias físicas y psíquicas del estrés académico. Al identificar a los estudiantes vulnerables a través de los factores de personalidad, estos alumnos podrían beneficiarse de estrategias que les ayuden a mejorar sus habilidades de afrontamiento frente a las situaciones estresantes del contexto. Estas estrategias podrían tener impacto a lo largo de toda la vida profesional y personal de los futuros médicos.

Agradecimientos

El presente trabajo, que formó parte de una Tesis Doctoral, se realizó en el marco de un proyecto de investigación subsidiado y acreditado por el Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT) ■

Referencias bibliográficas

- Dunn LB, Iglewicz A, Moutier C. A Conceptual Model of Medical Student Well-Being: Promoting Resilience and Preventing Burnout. *Acad Psychiatry* 2008, 32:44-53.
- Guthrie E, Black D, Bagalkote H, Shaw C, Campbell M, Creed F. Psychological stress and burnout in medical students: a five-year prospective longitudinal study. *J R Soc Med.* 1998, 91:237-43.
- Dyrbye LN, Thomas MR, Huntington JL, Lawson KL, Novotny PJ, Sloan JA, Shanafelt TD. Personal life events and medical student burnout: a multicenter study. *Acad Med.* 2006, 81:374-84.
- Dahlin ME, Runeson B. Burnout and psychiatric morbidity among medical students entering clinical training: a three year prospective questionnaire and interview-based study. *BMC Med Educ.* 2007, 7: 6-14.
- Ishak W, Nikraves R, Lederer S, Perry R, Ogunyemi D, Bernstein C. Burnout in medical students: a systematic review. *The Clinical Teacher.* 2013, 10:242-245.
- Schaufeli W B, Salanova M, González-Romá V, Bakker A. The measurement of burnout and engagement: A confirmatory factor analytic approach. *Journal of Happiness Studies* 2002, 3:71- 92.
- Salanova M, Martínez I, Bresó E, Llorens S, Grau R. Bienestar psicológico en estudiantes universitarios: facilitadores y obstaculizadores del desempeño académico. *Anales de Psicología* 2005; 21(1):170-180.
- Salanova M, Martínez I, Bresó E, Llorens S, Grau R. *Ibidem.*
- Salanova M, Martínez I, Bresó E, Llorens S, Grau R. Op. cit. 7.
- Oginska-Bulik N. The role of personal and social resources in preventing adverse health outcomes in employees of uniformed professions. *Int J Occup Med Environ Health* 2005; 18:233-240.
- Bovier PA, Chamot E, Perneger TV. Perceived stress, internal resources, and social support as determinants of mental health among young adults. *Qual Life Res.* 2004, 13:161-170.
- Bresó E, Salanova M, Schaufeli WB, Nogareda C. Síndrome de estar quemado por el trabajo "Burnout" (III): Instrumento de medición. Nota Técnica de prevención, 732, 21ª Serie. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo, 2007.
- Miller NM, McGowen RK. The painful truth: physicians are not invincible. *Southern Medical Journal* 2000; 93:966-973.
- Wolf TM. Stress, coping and health: enhancing well-being during medical school. *Med Educ.* 1994; 28:8-17.
- Firth-Cozens J. Medical student stress. *Med Educ* 2001; 35:6-7.
- Miller NM and McGowen RK. The painful truth: physicians are not invincible. *Southern Medical Journal* 2000, 93:966-973.
- Wilkinson TJ, Gill DJ, Fitzjohn J, Palmer CL, Mulder RT. The impact on students of adverse experiences during medical school. *Med Teach.* 2006; 28:129-135.
- Voltmer E, Kieschke U, Schwappach D, Wirsching M, Spahn C. Psychosocial health risk factors and resources of medical students and physicians: a cross-sectional study. *BMC Medical School* 2008; 8:46-54.
- Bakker A, Van Der Zee K, Lewig K, Dollard M. The Relationship Between the Big Five Personality Factors and Burnout: A Study Among Volunteer Counselors. *The Journal of Social Psychology* 2006, 146:1, 31-50.
- Salanova M, Llorens S. Estado actual y retos futuros en el estudio del burnout. *Papeles del Psicólogo* 2008, 29 (1):59-67.
- Cordero A, Pamos A y Seisdedos N, NEO-PI-R: Inventario de la personalidad NEO revisado (NEO-PI- R) e Inventario NEO Reducido de Cinco Factores (NEO-FFI). Manual profesional. Madrid: TEA Ediciones, 2008, Tercera Edición revisada y ampliada.
- Cordero A, Pamos A, Seisdedos N. *Ibidem.*
- Schaufeli WB, Salanova M, González-Romá V, Bakker A. Op. cit. 6.
- Dyrbye LN, Thomas MR, Harper W, Massie FS Jr, Power DV, Eacker A, Szydlo DW, Novotny PJ, Sloan JA, Shanafelt TD. The learning environment and medical student burnout: a multicentre study. *Med Educ.* 2009; 43(3):274-282.
- Schaufeli WB, Salanova M, González-Romá V, Bakker A. Op. cit. 6.
- Salanova M, Martínez I, Bresó E, Llorens S, Grau R. Op. cit. 7.
- Bresó E, Salanova M, Schaufeli WB, Nogareda C. Op. cit. 12.
- Salanova M, Schaufeli W. La ilusión por el trabajo (engagement): ¿El lado positivo del burnout?. En: Varios autores. Quemarse en el trabajo, 11 perspectivas del burnout. Egido Editorial, Zaragoza. 2005. p. 73-92.
- Cordero A, Pamos A, Seisdedos N, R. Op. cit. 21.
- Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu. Rev. Psycho.* 2001; 52:397-422.
- Schaufeli WB, Leiter MP, Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. *Career Development International.* 2009; 14(3):204-220.
- Swider BW, Zimmerman RD. Born to burnout: A meta-analytic path model of personality, job burnout and work outcomes. *Journal of Vocational Behavior* 2010; 76(3):487-506.
- Morgan B, Debruin K. The relations between the big five personality traits and burnout in South African university students. *South African Journal of Psychology.* 2010; 40:182-191.
- Dahlin ME, Runeson B. Op. cit. 4.
- Cordero A, Pamos A, Seisdedos N. Op. cit. 21.
- Hooper C, Meakin R, Jones M. Where students go when they are ill: how medical students access health care. *Medical Education.* 2005; 39:588-593.
- Cordero A, Pamos A, Seisdedos N. Op. cit. 21.
- Barrick MR, Mount MK. The big five personality dimensions and job performance: a meta-analysis. *Personnel Psychology* 1991, 44 (1):1-26.
- Cote S. A social interaction model of the effects of emotion regulation on work strain. *Academy of Management Review* 2005; 30:509-530.
- Langelaan S, Bakker AB, Van Doornen LJP, Schaufeli WB. Burnout and work engagement: do individual differences make a difference? *Personality and Individual Differences, Elsevier* 2006, 40:521-532.

Uso de psicofármacos y carga sedativa en pacientes adultos con y sin Demencia

María Lucía Rattagan

Médica Neuróloga

Departamento de Neurología, Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires, CABA

E-Mail: neurologiamitre@gmail.com

Darío Lisei

Galeno J. Rojas

Gabriel Gustavo Persi

Virginia Laura Parisi

Martín López Vicchi

Gustavo Da Prat de Magalhaes

María Bres Bullrich

Emilia Mabel Gatto

Resumen

Las drogas sedativas se asocian con mayor deterioro cognitivo e incremento de la mortalidad. La carga sedativa (CS) es la exposición acumulativa a múltiples drogas con propiedades sedativas. *Objetivo:* Describir el uso de psicofármacos y la CS en pacientes ≥ 65 años con (PcD) y sin demencia (PsD). *Material y métodos:* Estudio descriptivo transversal entre 2014-2015 (Sanatorio Trinidad Mitre), en pacientes hospitalizados mayores de 65 años. Se emplearon el Sistema de Clasificación Anatómica, Química y Terapéutica de la OMS y el modelo de Linjakumpu. *Resultados:* Analizamos 152 PsD y 35 PcD, edad media 80.8 ± 8.42 años. El 44.39% del total evidenció polifarmacia; 62.86% en PcD y 40.13% en PsD ($p=0.0147$). Al menos un psicotrópico/sedativo se identificó en 40.64% de la muestra; con mayor prevalencia en PcD respecto de PsD (60% vs 36.18%- $p=0.0097$). La CS global fue 1.32 ± 1.59 ; 2.14 en PcD y 1.13 en PsD ($p<0.001$). Los antipsicóticos atípicos y benzodiazepinas fueron los psicofármacos más empleados en PcD (51.43% y 40%, respectivamente). *Conclusiones:* En nuestra muestra encontramos una alta prevalencia de polifarmacia, empleo de drogas psicotrópicas/sedativas y CS. Esta situación fue mayor en PcD. Estos hallazgos resaltan la importancia de implementar estrategias para racionalizar el uso de drogas sedativas en los pacientes añosos.

Palabras clave: Demencia - Fármacos - Psicotrópicos - Carga sedativa.

RATIONAL USE OF PSYCHOTROPIC MEDICATIONS AND SEDATIVE LOAD IN OLDER ADULTS WITH AND WITHOUT DEMENTIA.

Abstract

Sedative drugs use has been associated with more cognitive impairment and increased mortality. Sedative load refers to cumulative exposure to multiple drugs with sedative properties. *Objective:* Describe the use of psychotropic drugs and sedative load in older adults with and without dementia. *Material and methods:* We conducted a cross-sectional study from 2014-2015 (Sanatorio Trinidad Mitre), in hospitalized patients older than 65 years old. Drugs were classified according to the WHO ATC system. The sedative load of drugs was calculated using the Linjakumpu model. *Results:* 152 PsD and 35 PcD patients were registered, mean age 80.8 ± 8.42 . Polypharmacy was present in 44.39% being higher in patients with dementia than without dementia (62.80% vs 40.13%, $p=0.0147$). In 40.64% at least one psychotropic/sedative medication was used, greater in PcD (60% vs 36.18%, $p=0.0097$). The CS was: 1.32 ± 1.59 ; 2.14 in PcD and 1.13 in PsD ($p<0.001$). Atypical antipsychotics and benzodiazepines were the most common (51.43 and 40% respectively) in patients without dementias. *Conclusion:* we evidenced a high level of prescription psychotropic or sedative drugs, mostly in patients with dementia. In those, the sedative load was greater. This finding highlights the importance of implementing strategies to optimize sedative drug use among older people.

Keywords: Dementia - Drugs - Psychotropic - Sedative load.

Introducción

La proporción de población adulta mayor está en aumento y esto representa una tendencia global. Se estima que hacia el año 2050, el 22% de la población mundial estará compuesta por mayores de 60 años (1). El aumento progresivo en la expectativa de vida se asocia a mayor morbilidad y, en general, mayor consumo de medicamentos, por lo que la polifarmacia es un escenario cada vez más frecuente en esta población (2, 3).

La polifarmacia y los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se presentan en pacientes adultos incrementan el riesgo de padecer reacciones no deseadas (RND) por fármacos e interacciones peligrosas (4, 5, 6). Los mecanismos involucrados en el desarrollo de las mismas son múltiples, tales como la disminución de la motilidad y flujo sanguíneo gastrointestinal, el aumento del pH gástrico, cambios en el volumen de distribución de la droga, disminución de los niveles de albúmina, disminución de la actividad metabólica hepática (principalmente del sistema enzimático CYP450 con mayor compromiso de las reacciones de fase 1), disminución del filtrado glomerular (dado por disminución del flujo y masa renal, menor número de nefronas funcionales, etc.) así como cambios en la expresión y actividad de la glicoproteína-P, por lo cual el cerebro estaría expuesto a altos niveles de fármacos y toxinas en los sujetos de edad avanzada, aunque no hay datos concluyentes sobre esto último (7, 8).

En dicho contexto, una población con mayor riesgo de padecer efectos adversos de drogas psicotrópicas y sedativas son los pacientes con demencia. Estos pacientes tendrían una tendencia a no reportar síntomas comunes y habría un sub-registro de RND neuropsiquiátricas asociadas a psicotrópicos por parte de los profesionales de la salud, quienes frente a esta situación aumentarían la prescripción de los mismos en esta población (9, 10).

Los pacientes con demencia son particularmente vulnerables y fue reportado un aumento de la mortalidad con el uso de algunos psicofármacos (11-16). En nuestro país contamos con escasa información en cuanto al perfil de prescripción de psicofármacos en pacientes con demencia. Sin embargo, fue publicado recientemente que una gran cantidad de medicamentos están siendo recetados sin un claro sustento científico. Concluyendo que el mal uso de medicamentos en pacientes con demencia puede incrementar los gastos en salud (17, 18).

Referimos como *fármacos psicotrópicos* a aquellos productos farmacéuticos capaces de influenciar las funciones psíquicas por su acción sobre el sistema nervioso central, produciendo cambios temporales en la percepción, el ánimo, el estado de conciencia y el comportamiento; y *fármacos o drogas sedativos (DS)* designa aquellas drogas prescritas con la intención de causar sedación, así como aquellas en las que esto constituye un efecto secundario frecuente o un efecto adverso (19).

En los últimos años, ha habido un creciente interés en el desarrollo de escalas que permitan cuantificar la toxicidad de los fármacos, con el objeto de poder evaluar la carga global de los mismos en cada paciente, principalmente en lo que respecta a psicotrópicos (20).

El efecto acumulativo de múltiples fármacos con propiedades sedativas ha sido llamado en la literatura *carga sedativa (CS)* (21). Un modelo de CS fue sugerido por Linjakumpu T y col. en el año 2003, con el objetivo de cuantificar el efecto acumulativo de la prescripción de múltiples drogas sedantes (22).

De todo esto se deduce lo complejo de la prescripción de fármacos en el adulto mayor, donde la CS y la sobreutilización de psicotrópicos son dos de los aspectos más relevantes. En el presente estudio describiremos el uso de drogas psicotrópicas y sedativas y la CS en pacientes adultos mayores de nuestro medio, con un enfoque particular en pacientes con demencia.

Objetivos

Describir el uso de fármacos psicotrópicos, polifarmacia y CS en pacientes adultos mayores internados en el Sanatorio Trinidad Mitre.

Analizar estas variables en los pacientes con demencia (PcD) y sin demencia (PsD).

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal, durante el período comprendido entre octubre del año 2014 y marzo del 2015 en el Sanatorio Trinidad Mitre, siendo el mismo un establecimiento de salud privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Se identificaron 187 pacientes mayores de 65 años que requirieron internación en sala general, registrando la medicación habitual al momento del ingreso y variables clínicas. Los datos fueron recabados diariamente, según lo descrito en la ficha de ingreso de cada historia clínica.

Se interpretó como *polifarmacia* el consumo simultáneo de 5 fármacos o más.

Se consideró *paciente con demencia* a quienes: 1) presentaban diagnóstico conocido previo a la internación y 2) quienes estaban bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (17, 23).

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 65 años internados en sala general por causa clínica aguda.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 65 años, pacientes internados por cirugías programadas, pacientes internados de los que no se tenía referencia de antecedentes clínicos ni medicación habitual. Las drogas psicotrópicas se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Química y Terapéutica (ATC) de la OMS en: antipsicóticos (ATC-N05A), antidepresivos (ATC-N06A), benzodiazepinas (ATC-N05B) e hipnóticos no benzodiazepínicos (ATC-N05C) (24).

Se calculó la CS de cada paciente mediante un modelo de cuatro grupos utilizado previamente en la literatura por Linjakumpu y col (22). Grupo 1: DS primarias (asignándose un valor de 2 puntos); Grupo 2: drogas que producen sedación como principal efecto secundario (asignándose un valor de 1 punto); Grupo 3: drogas que producen sedación como potencial efecto adverso y Grupo 4: drogas sin conocimiento sobre sus propiedades sedativas (sin recibir puntuación el uso de fármacos per-

tenecientes a los últimos dos grupos). La CS se obtuvo mediante la suma del puntaje correspondiente a cada droga recibida por cada paciente. Los pacientes fueron clasificados en: no usuarios de sedantes (= 0, sin carga sedativa), usuarios de algunos fármacos sedantes (= 1-2, baja carga sedativa) y usuarios con alta carga sedativa (≥ 3 , alta carga sedativa).

Este estudio fue realizado acorde a la normativa de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, última revisión de 1964 de la Declaración de Helsinki. Debido al diseño del mismo, no se ha requerido la aprobación explícita de un comité ético de investigación científica, aunque se ha respetado escrupulosamente en todo momento la confidencialidad de los datos utilizados, de manera que se garantizase el anonimato de los pacientes. Para ello, los datos se han volcado de una vez en la base de datos, sin contener identificadores directos de su correspondencia con los pacientes.

Se realizó estadística descriptiva y testeos no paramétricos, empleándose Test de Mann-Whitney para com-

parar variables cuantitativas entre dos grupos y Test de Chi Cuadrado, con correcciones de Fisher, para variables dicotómicas. Se empleó el paquete estadístico G-Stat 2.0. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 187 pacientes, con una edad media de 80.8 ± 8.42 años, 100 (53%) mujeres (Tabla 1). Un total de 35 pacientes (18.72%) presentaban diagnóstico de PcD, con una edad media ligeramente mayor que los PsD, (83.68 vs 80.11 ; $p=0.0751$). La media del tiempo de internación fue 12.75 ± 17.5 días, presentando un paciente un período de internación inusualmente largo (195 días), por lo que fue excluido de los cálculos referidos a tiempo de internación.

Las causas de internación se encuentran expuestas en la Figura 1.

Figura 1. Días de internación según causa de internación.

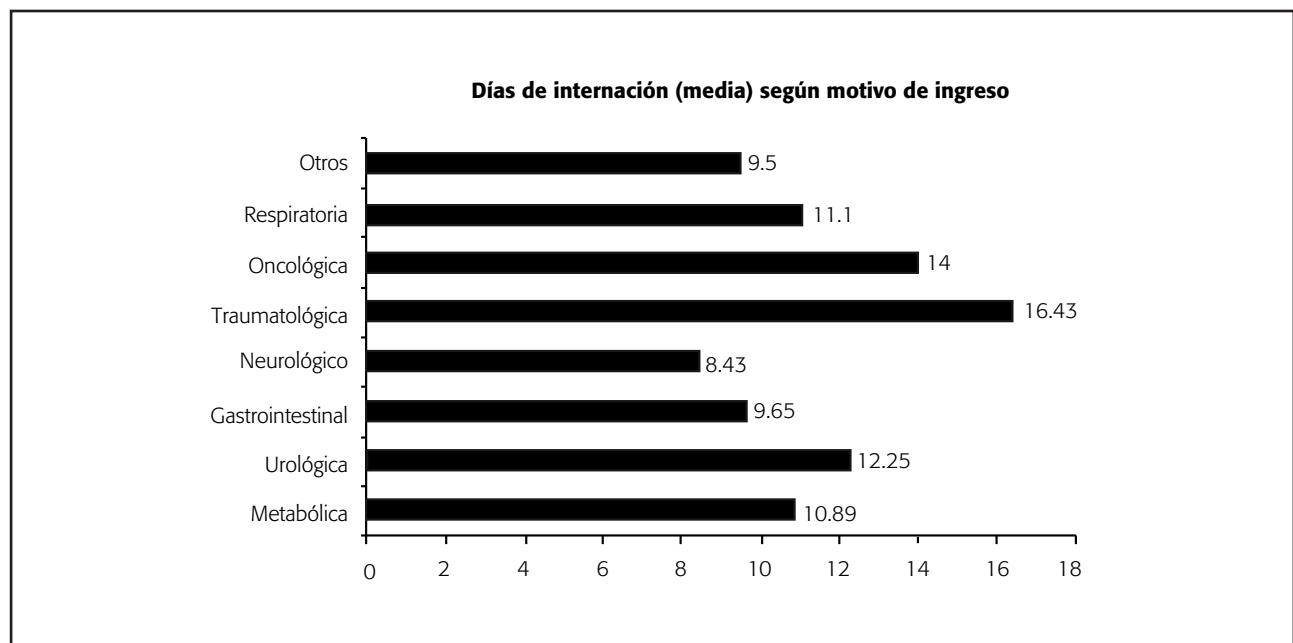


Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Variable	Total de Pacientes (n=187)	Pacientes con demencia (n= 35)	Pacientes sin demencia (n= 152)	P
Edad (años)	80.8+/-8.42	83.34+/-6.13	80.19+/-6.13	0.0751
Sexo n (%)				
Hombres	87 (47%)	12 (34.29%)	75 (49.34%)	
Mujeres	100 (53%)	23 (65.71%)	77 (50.66%)	0.1633

Los pacientes que ingresaron por causa traumato-lógica presentaron una media de días de internación más prolongada con respecto al resto de las causas (16.43±9.31 vs 10.69±9.31 días; p= 0.0243). En este grupo de pacientes no se evidenció diferencia significativa en cuanto a la carga sedativa, uso de benzodiazepinas y presencia de polifarmacia con respecto a otras causas de internación.

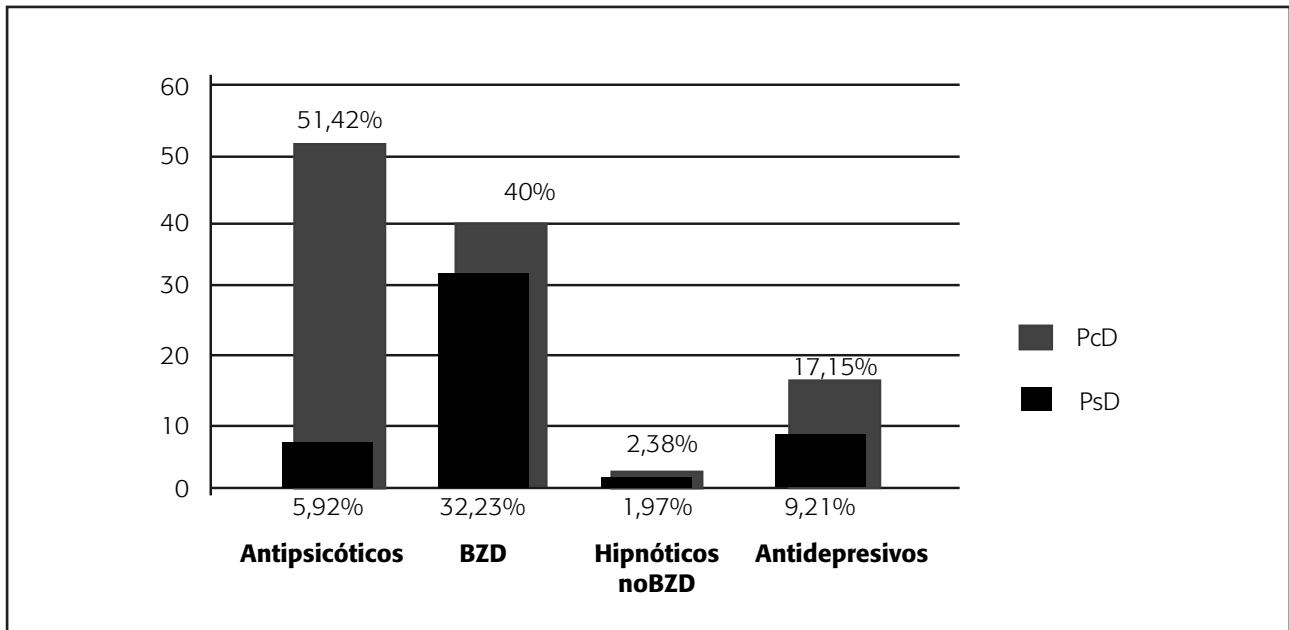
Ochenta y tres pacientes (44.39%) presentaron polifarmacia, siendo mayor en PcD que en PsD (62.86 vs. 40.13%, Chi cuadrado p=0.0147). Aquellos pacientes

con polifarmacia cursaron internaciones más prolongadas (Media de días 13.18 vs 9.52 p=0.0044).

Del total de la muestra, 99 pacientes (53%) presentaban al menos una droga con potencial efecto sedativo. En 78 de ellos (78.8%) se constató al menos una droga psicotrópica, siendo mayor la prescripción en PcD (60% vs 36.18% p=0.0097) (ver Figura 2 - Tabla 2).

En aquellos pacientes sin prescripción de drogas psicotrópicas, 21 de ellos (21.2%) tenían al menos una droga con potencial efecto sedativo.

Figura 2. Fármacos psicotrópicos en PcD y PsD.



PcD: pacientes con demencia. PsD: pacientes sin demencia.

Tabla 2. Días de internación según causa de internación.

Variable	Total de Pacientes (n=187)	Pacientes con demencia (n= 35)	Pacientes sin demencia (n= 152)	P
Número de fármacos (media)	5.27+/-3.09	6.68+/-3.67	4.95+/-2.86	0.0349
Número de pacientes con polifarmacia (%)	83 (44.39%)	21 (62,86%)	62 (40.13%)	0.0147
Antidepresivos n (%)				
ISRS	17 (9.1%)	4 (11.43%)	12 (7.89%)	0.5016
ATC	4 (2.14%)	2 (5.71%)	2 (1.32%)	0.1058
Antipsicóticos n (%)	27 (14.44%)	18 (51.43%)	9 (5.92%)	<0.001
Benzodiazepinas n (%)	61 (32.62%)	14 (40%)	49 (32.24%)	0.3823
Hipnóticos No BDZ n (%)	4 (2.13%)	1 (2.86%)	3 (1.97%)	0.7453
Carga sedativa	1.32+/-1.59	2.14+/-1.97	1.13+/-1.43	<0.001

ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC antidepresivos tricíclicos; BDZ benzodiazepinas.

La CS fue 1.32+/-1.59, también mayor en PcD (2.14 vs. 1.13, $p<0.001$), siendo los fármacos más utilizados en este grupo los antipsicóticos atípicos (51.42%) y benzodiazepinas (40%). En PsD las DS mayormente prescriptas fueron benzodiazepinas (32.23%) y opioides (12.5%). Entre PcD y PsD no hubo diferencias significativas en el uso de antidepresivos ($p=0.3011$), hipnóticos no benzodiazepínicos ($p=0.7453$) ni benzodiazepinas ($p=0.3823$).

El uso de benzodiazepinas fue mayor en mujeres que en hombres, sin alcanzar una diferencia significativa (40 vs 26.44%; $p=0.0503$) (ver Tabla 3).

Cuarenta y uno del total de pacientes (21%) presentaban alta CS, mientras que 87 (47%) se encontraban expuestos a una baja CS, sin encontrar relación entre la misma y los días de internación, motivo de ingreso, ni mortalidad dentro de la internación.

Tabla 3. Carga sedativa y fármacos que contribuyen a la misma en PcD y PsD.

	Pacientes con demencia n=35		Pacientes sin demencia n=152	
Carga sedativa				
Media	2.14		1.13	
Rango	0-10		0-6	
	Antipsicóticos atípicos	n= 18 (51.42%)	Benzodiazepinas	n= 49 (32.23%)
	Quetiapina	n= 18 (100%)	Alprazolam	n= 18 (36.73%)
	Olanzapina	n= 1 (5.55%)	Clonazepam	n= 15 (30.61%)
	Benzodiazepinas	n= 14 (40%)	Lorazepam	n= 13 (26.53%)
	Alprazolam	n= 8 (57.14%)	Opioides	n= 19 (12.5%)
	Clonazepam	n= 4 (28.57%)	Tramadol	n= 12 (63.15%)
	Antiepilépticos	n= 7 (20%)	Morfina	n= 4 (21%)
	Ácido Valproico	n= 3 (42.8%)	Codeína	n= 3 (15.78%)
	Levetiracetam	n= 2 (28.57%)	ISRS	n= 12 (7.9%)
	ISRS	n= 4 (11.4%)	Antiepilépticos	n= 12 (7.9%)
	Antipsicóticos típicos	n= 3 (8.57%)	Pregrabalina	n= 9 (75%)
	Haloperidol	n= 3	Antipsicóticos atípicos	n= 9 (5.92%)
			Quetiapina	n= 7 (77.7%)
			Risperidona	n=2 (22,22%)

PcD pacientes con demencia. PsD pacientes sin demencia. ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ATC antidepresivos tricíclicos. BDZ benzodiazepinas.

Discusión

El presente estudio destaca la alta prevalencia, en la población de adultos mayores estudiada, de drogas psicotrópicas y/o fármacos con potencial efecto sedativo. En nuestra muestra más de la mitad (53%) de nuestros pacientes poseían alguno de estos fármacos dentro de su medicación habitual, presentando el 21% una alta carga sedativa. La proporción de pacientes con indicación de fármacos psicotrópicos/sedativos fue mayor si consideramos aquellos con diagnóstico de demencia. En nuestro país, existen escasas publicaciones respecto del perfil de prescripción de psicofármacos en adultos mayores con o sin demencia. En el estudio de Rojas y cols. (18), los pacientes recibían un promedio de 2.84 fármacos/día y el 39.3% recibían psicofármacos (28.11% benzodiazepinas y 9.26% antipsicóticos atípicos), evidenciando en el mismo el uso irracional de antidemenciales y psicofármacos en nuestro país.

Estudios previos demostraron una relación directa entre valores de carga sedativa elevados, disminución de la fuerza muscular y trastornos del equilibrio, no así con aumento de la mortalidad (25, 26). Los psicofármacos tipo benzodiazepina pueden alterar la conducta en pacientes con demencia, producir amnesia anterógrada y cuadros paradójales con mayor riesgo en pacientes añosos (19).

A pesar de las recomendaciones citadas por la bibliografía local (27), internacional (14,15), guías nacionales (28) y las distintas agencias regulatorias (29), en nuestro país es probable que exista una alta tasa de prescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia. En nuestra muestra se utilizaron en el 51.42% de los pacientes con demencia.

Estos hallazgos alertan sobre la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas en adultos mayores, teniendo en cuenta el riesgo potencialmente acumulativo de las drogas con efecto sedante. Estos efectos deben considerarse al prescribir drogas que no tienen como finalidad pri-

maria generar sedación, pero que pueden incrementar la carga sedativa del paciente.

Según nuestro conocimiento este es el primer análisis sobre carga sedativa en pacientes adultos mayores en nuestro medio. Consideramos necesario el diseño de estudios dirigidos, prospectivos (30, 31), de mayor población, de alto valor estadístico, más representativa, con la inclusión de pacientes ambulatorios (17) para obtener mayor información, estableciendo así mejores conclusiones con el objetivo de aplicar las mismas a diferentes poblaciones. La principal finalidad del presente trabajo ha sido describir el patrón de prescripción de psicofármacos y drogas sedativas en pacientes mayores de 65 años con y sin diagnóstico previo de demencia, que ingresaron a nuestra institución para internación en sala de clínica médica. No obstante, dada la metodología centrada en historias clínicas de este estudio, el mismo presenta las siguientes limitaciones:

1. El estudio fue realizado en una institución privada con capacidad para el manejo de pacientes críticos por lo que puede ser un error extrapolar estos resultados a la población general. El estudio debería realizarse con una muestra poblacional más amplia y heterogénea.

2. La indicación de antagonistas del receptor NMDA como la Memantina no fue considerada como criterio de inclusión en el grupo de PcD, aunque al respecto cabe destacar que los pacientes que la recibían fueron incluidos en el mismo por presentar el antecedente cognitivo.

3. El diagnóstico de demencia no fue confirmado durante la internación.

4. No se diferenció en el estudio entre deterioro cognitivo leve y demencia, ni el estadio de la misma. Esto es importante ya que hay distintos tipos de demencia, así como estadios de las mismas que probablemente requie-

ran una diferente utilización de psicofármacos o drogas sedativas o algunos tipos de demencia que no presenten indicación de uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (siendo uno de los criterios de inclusión).

5. No se determinó el motivo de indicación, dosis ni duración del tratamiento con psicofármacos, siendo los mismos factores a tener en cuenta para evaluar el uso racional de los mismos.

Dentro de las fortalezas del estudio debe destacarse que los datos fueron recabados en forma detallada y prospectiva. El presente estudio puede colaborar al uso racional de medicamentos (32) psicofármacos en pacientes adultos con y sin demencia. Dicha práctica implica tener un conocimiento actualizado de la bibliografía científica y de las normativas citadas por las agencias regulatorias nacionales (en nuestro país, la ANMAT) (33). Este uso racional implica integrar lo mencionado con conocimientos de la medicina basada en evidencia y la experiencia clínica. Finalmente, vale la pena recordar lo citado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien definió en 1985 que el uso racional de medicamentos requiere que "los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad". Es fundamental que la prescripción de psicofármacos contemple la selección, administración, dispensación y sobre todo la correcta prescripción de los medicamentos con el objetivo de lograr un adecuado tratamiento de las distintas patologías neurológicas y psiquiátricas.

Los autores no declaran conflictos de intereses ■

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Ageing and life course: interesting facts about ageing. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
2. T Linjakumpu, S Hartikainenb, T Klaukkad, J Veijola, S Kiveläe, R Isoahoe. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. Agosto 2002; 55(8) 809-817.
3. E R. Hajja, A C. Cafiero, J T. Hanlon. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007; 5(4) 345-351.
4. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición: 11a. Mcgraw-Hill, 2006.
5. Ganjavi H, Herrmann N, Rochon PA, Sharma P, Lee M, Cassel D. et al. Adverse Drug Events in Cognitively Impaired Elderly Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(6):395-400.
6. P.A. Routledge, M. S. O'Mahony, K.W. Woodhouse. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Feb; 57(2):121-6.
7. Brenner SS, Klotz U. P-glycoprotein function in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Apr; 60(2):97-102.
8. Toornvliet R, Van Berckel BN, Lurtsema G, Lubberink M,

- Geldof AA, Bosch TM. et al. Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun; 79(6):540-8.
9. Florez Menéndez G, Blanco Ramos M, Gómez-Reino Rodríguez I, Gayoso Diz P, Bobes García J. Polipharmacy in the antipsychotic prescribing in practices psychiatric out-patient clinic. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 Nov-Dec; 32(6):333-9.
 10. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. et al. *BMJ.* 2004 Jul 10; 329(7457):75.
 11. Cohen CA, Gold DP, Shulman KI, Wortley JT, McDonald G, Wargon M. et al. Factors determining the decision to institutionalize dementing individuals: a prospective study. *Gerontologist* 1993; 33(6):714-720.
 12. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34(10):711-21.
 13. Committee on Safety of Medicines. Atypical Antipsychotic Drugs and stroke. 2004. <http://www.gov.scot/Publications/2004/03/19074/34348>
 14. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5; 146(11):775-86.
 15. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176(5):627-32.
 16. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH. et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-41.
 17. Rojas G, Demey I, Arizaga RL. Medicamentos utilizados para trastornos cognitivos. Análisis de un millón y medio de prescripciones en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2013; 73(3):213-23.
 18. Rojas G, Serrano C, Dillon C, Bartoloni L, Iturry M, Allegri RE. Usos y abusos de fármacos en pacientes con deterioro cognitivo. *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría.* 2010 Jan-Feb; 21(89):18-23.
 19. Nemeroff CH B, Kelsey JE, Newport J. Principles of psychopharmacology for mental health professionals. John Wiley & Sons, Inc. 2006; 283-310.
 20. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, Henman MC, Kenny RA, Kos M. Sedative Load and Frailty Among Community-Dwelling Population Aged ≥65 Years. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Apr; 16(4):282-9.
 21. Taipale HT, Hartikainen S, Bell JS. A comparison of four methods to quantify the cumulative effect of taking multiple drugs with sedative properties. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Oct; 8(5):460-71.
 22. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä SL, Isoaho R. A model to classify the sedative load of drugs. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Jun; 18(6):542-4.
 23. Bell JS, Taipale HT, Soini H, Pitkälä KH. Sedative load among long-term care facility residents with and without dementia: a cross-sectional study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(1):63-70.
 24. World Health Organization (WHO). [Internet]. Consultado: 25/04/2016. Actualizado: 16/12/2015. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
 25. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley JC y Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002 Dec 10; 59(11):1721-9.
 26. Taipale HT, Bell JS, Gnjjidic D, Sulkava R, Hartikainen S. Muscle strength and sedative load in community-dwelling people aged 75 years and older: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Dec; 66(12):1384-92.
 27. Bustin J. Atypical antipsychotics and CATIE-AD. Is this a turning point? *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría.* 2009 Mar-Apr; 20(84):136-43.
 28. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC. et al. Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina. Enfermedad de Alzheimer. *Guía de práctica clínica. NEUROL ARG.* 2011; 3(2):120-137.
 29. Vademecum Nacional de Medicamentos ANMAT- PAMI. [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: <https://vademecum.anmat-pami.gov.ar/>
 30. Taipale HT, Bell JS, Gnjjidic D, Sulkava R, Hartikainen S. Sedative load among community-dwelling people aged 75 years or older: association with balance and mobility. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2012; 32(2):218-24.
 31. Taipale HT, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Sedative load and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *Drugs and Aging.* 2009; 26(10):871-81.
 32. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, n.º 5, Ginebra: WHO; 2002 (WHO/EDM/2002.3). [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.
 33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 5904/96. [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/NORMATIVA/NORMATIVA/MEDICAMENTOS/DISPOSICION_ANMAT_5904-1996.PDF.

Nuevos predictores en Alzheimer prodrómico: Fase diferida en el test MIS¹ de recuerdo de palabras

Edith Labos

*Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
E-mail: elabos@arnet.com.ar*

Sofía Trojanowski

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Marcelo Schapira

Hospital Italiano de Buenos Aires

Daniel Seinhart

Hospital Italiano de Buenos Aires

Alejandro Renato

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

¹ Versión autorizada del *Memory Impairment Screen* (M.I.S). Four Item Delayed and Cued recall, Herman Buschke, Department of Neurology. Albert Einstein College of Medicine.

Introducción

La evaluación de los trastornos de la memoria es de uso estratégico al explorar sujetos con queja cognitiva. El déficit de memoria es un rasgo distintivo de la Enfermedad de Alzheimer (EA) que se manifiesta desde estadios muy tempranos de la enfermedad. En la población de sujetos mayores de 60 años con quejas de memoria, entre el 2.3% y el 6.6% por año progresa a Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o demencia (1).

El informe de *First WHO Ministerial Conference on Global Action Against Dementia* (2) indica que la demencia es una de las mayores causas de discapacidad y dependencia en la población de adultos mayores. El *World Alzheimer Report 2014-ADI* (3) estima que 44 millones de personas en el mundo viven con demencia.

En Argentina la prevalencia de demencia en general está estimada en 12.18% en sujetos mayores de 65 años según el estudio realizado por Pages (4), no obstante, es importante destacar que el mismo incluyó sujetos institucionalizados. En el estudio piloto en Cañuela de Arizaga y cols. (5) se encontró deterioro cognitivo en el 23% de los sujetos mayores de 60 años. Según estas cifras podemos inferir que hay en nuestro país aproximadamente 1.000.000 de sujetos con deterioro cognitivo y 480.000 sujetos con demencia.

La detección de la enfermedad constituye un problema en la práctica clínica en la Atención Primaria de la Salud (6, 7) ya que muchos pacientes que consultan por queja cognitiva no reciben un diagnóstico adecuado. Sólo uno de cuatro pacientes con EA es diagnosticado en estadios tempranos (8) y sólo en países desarrollados, entre el 20-50% de las demencias son reconocidas y documentadas en atención primaria (9).

Estas evidencias ponen de manifiesto la necesidad de identificar a la población de riesgo de deterioro cognitivo en estadios tempranos para su seguimiento y posible intervención terapéutica.

Los déficits amnésicos tipo hipocámpico se caracterizan por fallas en Memoria Episódica Verbal (MEV) que dificultan la recuperación de estímulos verbales en fase diferida, con baja respuesta a la codificación semántica. Bruno Dubois (10) introduce el concepto de Alzheimer Prodrómico y lo caracteriza justamente con la presencia de amnesia hipocámpica y de uno de los biomarcadores consensuados.

Según Dubois (11), el síndrome amnésico de tipo hipocámpico definido como un pobre desempeño en el recuerdo libre de información verbal y una declinación en el recuerdo total debido a un insuficiente efecto de la clave semántica constituye un marcador válido para detectar Alzheimer Prodrómico en pacientes con DCL, con una sensibilidad del 79.7% y una especificidad del 89.9%.

Resumen

Introducción: La detección de déficits cognitivos incipientes es prioritaria en Atención Primaria. El test MIS (*Memory Impairment Screen*) es una herramienta de probada eficacia para la detección de Enfermedad de Alzheimer. Con el fin de optimizar su especificidad para identificar sujetos de riesgo de Deterioro Cognitivo Leve amnésico (a-DCL) agregamos a su versión original (MIS-A) una fase diferida del recuerdo (MIS-D). **Objetivos:** 1. Presentar la versión y normas en español del MIS en ambas modalidades. 2. Verificar la validez del MIS-D para la detección de a-DCL en la población estudiada. **Métodos:** Se evaluaron 739 participantes de 65 años y más. 436 fueron controles sanos (GC) y 303 con a-DCL (GP) conformado por pacientes que concurren a la Unidad de Geriátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires. **Medidas estadísticas:** ANOVA y test t de Student de comparación de medias. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad, y valores predictivos Positivos y Negativos para el MIS-A y MIS-D. **Resultados:** Se presentan los valores normativos en el GC. Los resultados obtenidos registraron una diferencia significativa ($p < 0.0001$) para las variables edad e instrucción en ambas modalidades. El punto de corte para el MIS-A fue de 7.5 y de 5.5 para el MIS-D. La comparación entre el GC y el GP (curva ROC) fue de 5.5 para el MIS-D con 97% de especificidad y 76% de sensibilidad. **Conclusión:** El MIS-D muestra una confiable utilidad clínica como predictor positivo de a-DCL en la población estudiada. Una ampliación de la muestra en otros contextos asistenciales permitirá verificar su validez clínica para otras poblaciones.

Palabras clave: Test de Memoria - Fase diferida - Detección - Deterioro Cognitivo Leve.

NEW PREDICTORS IN PRODROMAL ALZHEIMER: DEFERRED PHASE IN WORD RECALL OF MIS TEST

Abstract

Background: The Memory Impairment Screen (MIS-A) is a validated test to detect Alzheimer's Disease (AD) and other dementias. We have modified this test to suit a Spanish speaking population and added a new component, delayed recall (MIS-D). **Objectives:** 1) To test a Spanish version of MIS-A and MIS-D. 2) To assess the discriminative validity of MIS-D as a screening tool for the amnesic variant of Mild Cognitive Impairment (aMCI). **Methods:** A case-control study of a cohort of 739 aged 65 years old and over, of whom 436 were healthy controls and 303 had a diagnosis of aMCI. The MCI group was patients from the Geriatric Unit for the Elderly at the Italian Hospital of Buenos Aires staffed by geriatricians. **Measurements:** ANOVA test and test t de Student mean comparison. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NVP) were estimated for MIS-D and MIS-A. **Results:** Normative values for MIS-A and MIS-D were obtained from the control population. Both age and education significantly affected these values ($p < 0.0001$). The cut-off for MIS-A should be 7.5 and for MIS-D, 5.5. Comparison between control population and aMCI population using ROC curve gave a result of 5.5 in MIS-D, with 97% specificity and 76% sensitivity. **Conclusion:** MIS-D was positively predictive of Amci. An extension of the sample in other health care contexts would enable us to verify its clinical validity for other populations.

Key words: Memory test - Delayed recall - Detection - Mild Cognitive Impairment.

Los sujetos con un cuadro de DCL que progresan a una EA tienen como manifestación clínica central la pérdida gradual de la memoria episódica verbal y hay evidencia objetiva de que la capacidad de recuperar la información no mejora con la clave semántica consolidada en el momento del aprendizaje. Este déficit puede presentarse aislado o asociado a otros cambios cognitivos (12).

El DCL se encuentra presente entre un 3 y 19% de los adultos mayores de 65 años, y más de la mitad progresa a demencia en 5 años (13). De allí que el Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico (DCLa) se considere actualmente un predictor de alto riesgo de Alzheimer Prodrómico.

El *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* han desarrollado un criterio diagnóstico para identificar los síntomas en la fase pre demencia de AD (14), que han llamado "Deterioro Cognitivo Leve debido a EA". Sugieren incluir en la evaluación cognitiva tests de memoria episódica que registren recuerdo inmediato y diferido. Los déficits en recuerdo diferido en pacientes con DCL aumentan la probabilidad de progresión.

En consecuencia, la evaluación neuropsicológica es crucial a fin de establecer la naturaleza de los trastornos mnésicos en la etapa prodrómica de la EA. Hay evidencia de que aquellos tests que incluyan tareas de memoria verbal con aprendizaje semántico para facilitar la recuperación de los estímulos pueden mejorar la identificación diagnóstica (15, 16). Por otro lado, este tipo de abordaje resulta de gran utilidad para distinguir y diferenciar el síndrome amnésico de tipo hipocámpico de los resultantes de fallas atencionales o de funciones ejecutivas.

Buschke H. (17), considerando estos nuevos paradigmas, ha elaborado el *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)* que muestra una alta especificidad (90%) y permite identificar EA prodrómica 2 años antes del diagnóstico de demencia. Sus resultados registran un pobre Recuerdo Libre con una disminución significativa del Recuerdo total de los estímulos verbales. Dubois la considera como una de las pruebas de mayor predicción de EA (18).

Los tests de tres palabras en recuerdo libre, frecuentemente utilizados en la práctica clínica, son de baja especificidad para un diagnóstico temprano de enfermedad (19, 20).

En 1999 Buschke elabora la prueba *Memory Impairment Screening (MIS)* (21), que incluye cuatro ítems de recuerdo libre/facilitado. Ha sido diseñado a los fines de procurar una mayor sensibilidad y ser más específica para detectar los trastornos de la memoria episódica. Su metodología optimiza la calidad de la codificación con clave semántica, aumentando de ese modo la capacidad de recuperación. Esta característica responde a los nuevos paradigmas provenientes de la Psicología Cognitiva ya mencionados acerca del funcionamiento mnésico que postulan que la calidad de la recuperación en memoria dependería de una buena codificación semántica de los estímulos. De este modo se discriminan con claridad los posibles trastornos atencionales que pudieran operar como variable, a la hora de evaluar los resultados del recuerdo inmediato de listas de palabras. El reporte original de Buschke verifica un 0,87% de sensibilidad con una especificidad de 0,96 para un punto de corte de 4, lo que demuestra su eficacia en la detección de EA en estadios tempranos.

El MIS ha sido validado en España en tres unidades especializadas en deterioro cognitivo (22, 23) obteniendo unos resultados semejantes a los de la versión original, con una validez igual o superior al MMSE. Bhom, Peña y col (24) reportaron una sensibilidad de 0.74 con una especificidad para detectar EA de 0.96 con un punto de corte menor a 5 puntos.

Galeno Rojas y col. (25) presentaron una versión del Test MIS para el español, con datos normativos en una población de 183 sujetos (88 pacientes con demencia, 54 con EA y 41 controles). Observaron que en demencia en general, con una prevalencia de 68%, el punto de corte más efectivo se sitúa < 6 puntos, la sensibilidad es de 82% y la especificidad de 90%. En cambio, en EA, con una prevalencia del 56%, con un corte < 5, la sensibilidad es de 85% y especificidad de 95%.

La presente versión del MIS se elaboró siguiendo criterios psicolingüísticos para la selección de estímulos. Consideramos la tipicidad de las palabras propia de la lengua española para nuestra población, basándonos en un trabajo de investigación previo (26) realizado por nuestro grupo, donde se establecen los valores de tipicidad para 22 categorías semánticas. Los estímulos del test corresponden a ejemplares de una tipicidad media. A fin de optimizar las variables fonológicas y silábicas de las palabras consideramos la longitud y complejidad silábica de los estímulos, respetando una buena distancia del fonema y/o sílaba de inicio entre palabras. Con estos mismos criterios elaboramos una segunda lista de estímulos a ser utilizada como retest.

La presente versión posibilita ser administrada en poblaciones de países sudamericanos de habla hispana, particularmente la rioplatense. Hemos respetado para su elaboración las categorías semánticas y las características lingüísticas de los estímulos de su versión original.

En un estudio previo (27) se estudiaron 180 sujetos sanos mayores de 50 años que cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, 186 pacientes con déficit cognitivo (77 diagnosticados como DCL, 76 como DTA y 33 con depresión) a los que se efectuó evaluación neurológica y neuropsicológica. El test MIS se administró en forma ciega a la población de pacientes con DCL y DTA. Atendiendo a los criterios de prevalencia de DTA se seleccionó una población de sujetos control de 65ª y mas homologable en edad e instrucción con los pacientes. Se corroboraron los resultados obtenidos en otros estudios con un punto de corte <=4 que evidencia alta sensibilidad (92,3% y una especificidad mayor a 70% para detectar enfermedad demencial. Se obtuvo una correlación positiva con la Escala de Memoria del Adas Cog. Los resultados totales en población control fueron de 7.49+-0.84, sin diferencias significativas entre versiones. Nuestros hallazgos ubican la mayor sensibilidad en un punto de corte de 6, a diferencia de otros trabajos que verifican una alta sensibilidad en un punto de corte menor.

Las implicancias clínicas de estos resultados permiten considerar como población de riesgo a sujetos que obtengan puntajes menores. La presente versión está siendo validada en otros países latinoamericanos a modo de obtener resultados comparativos.

El Recuerdo Diferido (RD) es una de las tareas de evaluación que resultan de alta especificidad en el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, y uno de los marcadores cognitivos de peso en la detección de Deterioro Cognitivo Leve. Esta tarea, incluida generalmente en los tests de evaluación de la memoria, consiste en proponer material a recordar, ya sea verbal o visual, y solicitar su recuperación tiempo más tarde.

En el caso del MIS es la fase del procesamiento amnésico que consiste en reproducir una lista de palabras almacenadas luego de un período de tiempo definido. Este proceso por medio del cual uno puede recuperar la información suele incluirse actualmente en la Evaluación Neuropsicológica y constituye un marcador predictivo de EA en pacientes con DCL (28) (29, 30).

Consideramos la necesidad de agregar a esta versión un registro diferido del recuerdo de los estímulos a fin de optimizar la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de pacientes con aDCL y así contribuir al abordaje temprano de esta población. Identificaremos este formato como MIS-D, reservando la nomenclatura de MIS-A para la versión original sin recuerdo diferido.

Los objetivos de este trabajo son: 1) Presentar una versión del MIS-A y MIS-D en lengua hispana. 2) Brindar los datos normativos en sujetos hablantes nativos del español rioplatense. 3) Determinar valores de sensibilidad y especificidad del MIS-D en pacientes con DCL (curva ROC).

Acordamos que una evaluación de cribado no provee un diagnóstico pero puede guiar al agente de salud sobre la necesidad de realizar la correspondiente derivación para una evaluación neuropsicológica más exhaustiva que permita confirmar o descartar un diagnóstico de aDCL.

Métodos

Se realizó un estudio de 739 sujetos compuesto por 436 controles sanos (Grupo A) y 303 con diagnóstico de aDCL (Grupo B). El total de los participantes firmó el consentimiento informado.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión: Para el Grupo A, debían ser mayores de 60 años, saber leer y escribir y demostrar integridad cognitiva. Otro requerimiento era un MMSE igual o mayor a 24 sin alteraciones significativas en las actividades de la vida diaria (AVD) o en las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL). Se excluyeron los potenciales participantes con estudios neurológicos, psiquiátricos, psicológicos o trastornos sensoriales (sin compensación) que podrían alterar su desempeño cognitivo. El grupo de referencia quedó conformado por participantes que asistieron a las unidades de enfermería o médicas del Hospital Italiano de Buenos Aires, personal administrativo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y pacientes que consultaron por trastornos de memoria pero cuyas evaluaciones cognitivas no evidenciaron déficits significativos.

El Grupo B lo conformaron pacientes que concurrieron a la sección de Geriátría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Al total de los participantes se les administró una evaluación cognitiva estándar y fueron reclutados entre enero 2008 y marzo 2011.

Materiales

Se administró una evaluación cognitiva estándar a cargo de la Unidad de Evaluación Funcional del Anciano del Hospital Italiano que incluye: Anamnesis, CDR (*Clinical Dementia Rating*), BDS (*Blessed Dementia Scale*), FAST (*Functional assessmentst ages for EA*), ADL (*Activities Daily Living*), IADL (*Instrumental Activities Daily Living*), *Depression Scale*, *Rosen Hachinski modified Score*, FAS, ADAS cog. con Recuerdo Diferido (40), Fluencia verbal y TMT a y B.

Las formas alternativas del MIS (MIS-A y MIS-D) se administraron al principio y al final de la batería de test utilizados.

Para el diagnóstico de DCL se utilizaron los criterios de Petersen (31): 1) queja de memoria, preferentemente corroborado por el cuidador; 2) trastorno de memoria objetiva en tests formales en relación a la edad y al nivel de instrucción; 3) estado cognitivo general preservado.

El diagnóstico fue efectuado luego de una evaluación geriátrica integral focalizando en el estudio neurocognitivo. La evaluación fue realizada por médicos geriatras especializados y por neuropsicólogos de la unidad de evaluación cognitiva. Los profesionales intervinientes tenían acceso a la información clínica del paciente.

Prueba MIS-A y MIS-D: procedimiento

En un primer paso se presentan al participante una lámina con cuatro palabras de distintas categorías semánticas, y se le solicita la lectura en voz alta (los estímulos verbales corresponden a palabras de tipicidad media para el español rioplatense). El proceso de aprendizaje categorial se inicia cuando el participante logra asociar cada una de las 4 claves semánticas presentadas aleatoriamente por el evaluador, con la palabra correspondiente, por ejemplo, para la palabra "Albañil" se le pregunta al paciente "Señale en la lámina cuál de estas palabras es un Oficio". Se aplica el mismo procedimiento para las 4 palabras. Luego de un intervalo de 2-3 minutos, donde se administra una tarea distractora no semántica, por ejemplo contar del 1 al 20 y repetir hasta que pase el tiempo correspondiente, se solicita el recuerdo libre (RL) de los ítems, otorgando 5 segundos para cada ítem, y esperando unos 10 segundos para pasar al siguiente paso de facilitación. Si alguna de las palabras no es recordada a partir del RL, se utilizan las mismas claves categoriales que se aplicaron durante la fase de aprendizaje para facilitar su recuperación; por ejemplo, si el sujeto no recordó la palabra "Albañil", se le pregunta: "una de las palabras era un Oficio, cuál de las palabras era un oficio?". Transcurridos 20 minutos de la fase de RL se le solicita nuevamente el recuerdo de las 4 palabras (RD) en modalidad libre y facilitada.

Puntuación: La puntuación del MIS-A es la misma que en la versión original (MIS TOTAL= [recuerdo libre x 2] + [recuerdo facilitado]).

La puntuación del recuerdo libre mide el grado de evocación espontánea en tanto que el recuerdo facilitado es una medida de la capacidad de la memoria episódica con claves categoriales utilizadas en el aprendizaje.

Se asignan 2 puntos por cada palabra recordada en RL y 1 punto por cada palabra recordada con la clave categorial (RF).

Considerando que en el RF se dieron pistas selectivamente para aquellos estímulos verbales que no fueron recuperados en el RL se asumió en la versión original del MIS que el resto de los estímulos también sería recordado con las pistas semánticas. Por esta razón se multiplicó el RL por 2 a modo de equiparar las puntuaciones. De este modo el rango de puntuaciones obtenidas queda repartida para el RL (0-8), RF (0-4) RT (0-8) para el MIS-A.

Se efectúa el mismo procedimiento para el Recuerdo Diferido (MIS-D).

Análisis estadísticos

Se realizó el "*Tukey Honest Significant Difference (HSD)*" con el fin de identificar diferencias significativas entre los grupos para factores de Edad y Educación.

Se realizó un análisis de ANOVA y Test t de Student de comparación de medias para grupos etarios, educación y género tanto para el grupo control como el grupo de DCL.

Se verificaron a posteriori los valores de sensibilidad y especificidad a través de la curva ROC, los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para el MIS original (MIS-A) y el MIS con diferido (MIS-D).

Tanto para la realización de los análisis de ANOVA y test t de Student como para el análisis de la curva ROC se utilizó el software estadístico R. Para la curva ROC se utilizó el paquete específico "pROC" (32) desarrollado en la *Swiss Institute of Bioinformatics* y para los demás análisis el paquete "Psych" (33).

Resultados

Se establecieron tres franjas etarias (60-69, 70-79 y 80-90). El nivel de educación fue agrupado en tres categorías: Elemental (hasta 7 años), Medio (de 8 a 12 años) y Superior (>13).

El Grupo A (Tabla 1 y Tabla 3) quedó conformado por sujetos sanos hispano hablantes residentes en Buenos Aires, mayores de 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión pre establecidos. La media del MMSE para el grupo de sujetos sanos fue de 28.61 (SD \pm 2.43).

El Grupo B (Tabla 2 y Tabla 3) estaba conformado por sujetos con diagnóstico de DCLa. El estudio del balance de covariancias reflejó que ambos grupos están balanceados. Se utilizó "Matching" package (34) para la distribución de "R". Los resultados no muestran diferencias significativas por edad (Estimativo = -0.32412, p-value = 0.311), nivel educativo (Estimativo = -0.15413, p-value = 0.81929) y género (Estimativo = -0.019829, p-value = 0.08594).

Análisis del Grupo Control

Se analizaron los resultados del análisis de la variancia (ANOVA) para MIS-A y MIS-D dentro del grupo control (A) con respecto a las variables edad, educación (Tabla 4) y género. La edad y educación resultaron ser variables significativas tanto para MIS A como para MIS D. En cuanto a género no resultó relevante en ninguno de los dos casos.

Los resultados obtenidos a partir del Análisis de *Tukey Honestly Significant Difference (HSD)* para ambas modalidades, MIS-A y MIS-D, indican que las diferencias signifi-

cativas se dan entre los grupos de edad 70-80 y 80-90 con respecto a 60-70, pero no entre los dos primeros (Tabla 5). Esto es indicativo de una caída más abrupta a medida que se incrementan los años, siendo más pronunciada en las proximidades de los 70 años. En el Gráfico 1 se presentan los distintos valores de medias de MIS-A y MIS-D para la variable edad. La línea horizontal muestra el valor para la media del grupo, donde se puede observar en forma clara esta diferencia.

El análisis de Tukey (HSD) para la variable MIS-A y MIS-D con respecto a la variable Educación verifica una diferencia significativa entre los niveles Elemental y Superior tanto para MIS-A como para MIS-D (Tabla 6).

Para MIS-A existe una diferencia entre los niveles elemental y superior y medio y superior, mientras que para MIS-D la diferencia significativa es entre el nivel Superior y el Elemental.

Por último se realizó un análisis de ANOVA con Tipo III de error para ver la interacción de las variables Edad y Educación con respecto a las categorías Target MIS-A y MIS-D (Tabla 7).

Para MIS-A y para MIS-D se comprueba que las variables Edad y Educación son significativas, pero no la interacción de ambas (Gráfico 2).

Puede observarse un descenso significativo de los valores de MIS-A y MIS-D en relación a la variable Edad en forma de relativa independencia con respecto a la educación.

El análisis de los valores normativos (Tabla 8) muestra que las medias declinan según edad y educación tanto para el MIS-A como para el MIS-D, siendo más abrupta la declinación en el MIS-D. Este hallazgo es esperable ya que la memoria episódica verbal declina con la edad y su fase diferida presenta un mayor esfuerzo del sistema que impacta en los sujetos añosos.

Los valores normativos estarían en un rango entre 6 y 8 para el MIS-A, y 5 y 8 para MIS-D, dependiendo de la edad y educación (ejemplo: en el rango de los 70-80 años y 80-90 años con educación elemental son aceptables valores mínimos de 5 puntos en MIS-D).

Análisis ROC de MIS-D para población con DCL

Se determinaron los parámetros de sensibilidad y especificidad para los distintos puntos de corte considerando la población de sujetos con DCL versus la población control (Tabla 9 y Tabla 10).

Los datos normativos se presentan como probabilidad de DCL para los distintos puntos de corte. Los valores de sensibilidad y especificidad y punto de corte se determinaron mediante el empleo del módulo pROC (32) del software estadístico R. El método permitió evaluar el poder discriminativo de la clasificación entre casos control y DCL basados en los datos de la muestra. La curva ROC muestra la sensibilidad (la proporción de observaciones correctamente clasificadas) y especificidad (la proporción de observaciones negativas correctamente clasificadas) de acuerdo a un rango de posibles límites elegidos en forma óptima o de conveniencia para el caso estudiado.

En el presente estudio los límites fueron seleccionados con el fin de que la mayor cantidad de casos con

Tabla 1. Datos descriptivos del grupo control (A).

	N	Media	Std	Mediana	Trimmed	Mad	Min	Max	Rango	Asim.	Kurtosis
EDAD	436	72,99	6,72	73	73,03	8,90	61	91	30	-0,05	-0,85
EDUC.	436	13,23	7,20	12,5	13,43	9,64	1	24	23	0,07	-1,44
MMSE	436	28,61	2,43	29	28,78	1,48	1	60	59	1,37	99,39
MIS_A	436	7,72	0,52	8	7,82	0,00	6	8	2	-1,71	2,02
MIS_D	436	7,16	0,82	7	7,23	1,48	5	8	3	-0,63	-0,38

Educ.: Educación, MMSE: *Mini Mental State Examination*, MIS_A: versión original del *Memory Impairment Screen*, MIS_D: Versión del *Memory Impairment Screen* con recuerdo diferido.

Tabla 2. Datos descriptivos del grupo con DCL (B).

	N	Media	Std	Mediana	Trimmed	Mad	Min	Max	Rango	Asim.	Kurtosis
EDAD	303	79,43	5,69	80,00	79,69	5,19	63,00	96,00	33,00	-0,38	0,11
EDUC.	303	15,58	7,06	21,00	16,00	1,48	3,00	24,00	21,00	-0,31	-1,74
MMSE	303	25,45	3,71	26,00	25,98	2,97	2,00	30,00	28,00	-2,30	9,35
MIS_A	303	5,35	2,16	6,00	5,60	1,48	0,00	8,00	8,00	-0,85	-0,04
MIS_D	303	3,84	2,06	4,00	3,88	1,48	0,00	8,00	8,00	-0,17	-0,71

Educ.: Educación, MMSE: *Mini Mental State Examination*, MIS_A: versión original del *Memory Impairment Screen*, MIS_D: Versión del *Memory Impairment Screen* con recuerdo diferido.

Tabla 3. Distribución de los sujetos según variable edad y educación.

	Elemental	Medio	Alto	Elemental	Medio	Alto
	G.A	G.B	G.A	G.B	G.A	G.B
60-70	57	11	42	6	60	9
70-80	78	74	51	46	95	18
80-90	15	79	18	32	20	27

G.A grupo A, G.B.: grupo B.

DCL fueran detectados. Bajo la hipótesis de que los casos que superen el punto de corte puedan ser clasificados como DCL y los que estén por debajo como carentes de tal diagnóstico, se estima la proporción de casos correcta e incorrectamente clasificados. Las respuestas de la clasificación entonces pueden ser cuatro: casos positivos bien clasificados (verdaderos positivos), casos positivos erróneamente clasificados (falsos positivos), casos negativos correctamente clasificados (verdaderos negativos) y casos negativos erróneamente clasificados (falsos negativos). La curva ROC resultante es la expresión de la proporción entre casos correcta e incorrectamente clasificados.

Además de los valores de sensibilidad y especificidad, se calculó el área bajo la curva ROC, que mide el desempeño de la clasificación, el punto de corte y las respectivas medidas de confianza para el punto de corte y los umbrales de especificidad y sensibilidad.

La comparación entre población control y población con DCL mediante la utilización de la curva ROC arrojó un valor de 5.5 en el MIS en tiempo diferido, 97% de especificidad y 76 % de sensibilidad (CITA).

La decisión del punto de corte en 5.5 tuvo la ventaja de tener una gran especificidad (97.3 %) es decir que logró detectar a casi el 95% de los pacientes con DCL. Esta deci-

Tabla 4. Análisis de Anova para MIS-A y MIS-D para Grupo Control.

		MIS-A	MIS-D
Edad	Anova		
	DF	2	2
	Suma Cuad.	5.81	24.76
	Media Cuad.	2.91	12.3
	Valor de F	11.03	20.21
	Pr (>F)	< 0.0001	< 0.0001
	Medias		
	60-70 (N=159)	7.86	7.45
	70-80 (N=224)	7.67	7.04
	80-90 (N=53)	7.53	6.77
Media Total (N=436)	7.72	7.15	
Educación	Anova		
	DF	2	2
	Suma Cuad.	5.31	6.17
	Media Cuad.	2.65	3.08
	Valor de F	10.04	4.7
	Pr (>F)	< 0.0001	< 0.0001
	Medias		
	Elemental (N=161)	7.6	7.02
	Medio (N=142)	7.71	7.16
	Alto (N=133)	7.81	7.32

Tabla 5. Análisis de *Tukey Honestly Significant Difference* (HSD) para la variables MIS-A y MIS-D con respecto a la Edad.

Edad	MIS A					MIS D				
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P		DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
70-80 60-70	-0.196	-0.322	-0.071	0.00073**		-0.413	-0.603	-0.222	<0.0001**	
80-90 60-70	-0.333	-0.525	-0.142	0.00014**		-0.679	-0.971	-0.387	<0.0001**	
80-90 70-80	-0.137	-0.321	0.047	0.1893901		-0.266	-0.548	0.015	0.0673965	
	Medias	Std	Min	Máx	Letra	Medias	Std	Min	Máx	Letra
60-70	7.86	0.40	6	8	A	7.45	0.71	5	8	A
70-80	7.67	0.57	6	8	B	7.04	0.85	5	8	B
80-90	7.53	0.58	6	8	B	6.77	0.49	5	8	B

** Indica las diferencias significativas. Medias con la misma letra no tienen diferencias relevantes. El valor de referencia es 0.05.

sión implicó la elección de la sensibilidad (75.9 %) lo que determina que la prueba detectará como DCL alrededor de un 15 % de sujetos sin que ellos presenten esta patología. Un punto de corte mayor perdería especificidad ganando sensibilidad, sin embargo, consideramos más importante captar la mayor cantidad de sujetos con DCL (Gráfico 3).

Para la interpretación clínica de los resultados, debe tenerse en cuenta la edad, educación y la probabilidad de ocurrencia de la patología dentro de la población. La probabilidad de ocurrencia en nuestro caso refleja las

características de la población que accede a una consulta hospitalaria, y en este caso no cabría esperar demasiadas diferencias entre la muestra aquí obtenida y la probabilidad de ocurrencia en el contexto clínico.

Así podemos encontrar que el punto de corte 5.5 para el MIS-D es óptimo en términos estadísticos y permite dar cuenta de la validez de la prueba. El punto de corte de 5.5 posee un 97% de especificidad, lo cual garantiza que solamente una porción mínima de la población que está por debajo de ese valor no presenta la patología. En

Gráfico 1. Grupos de EDAD para MIS-A (a la derecha) y Grupos de Edad para MIS-D (a la izquierda).

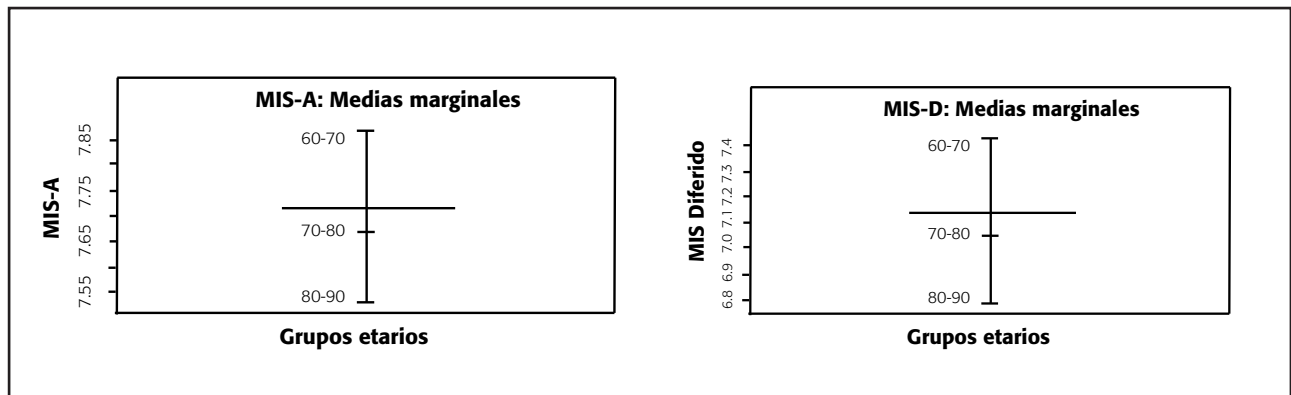


Tabla 6. Análisis de Tukey Honestly Significant Difference (HSD) para la variables MIS-A y MIS-D con respecto a la variable Educación.

Educación	MIS A				
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
Medio-Elemental	0.11	-0.03	0.25	0.16	
Alto-Elemental	0.27	0.13	0.41	0.01**	
Alto-Medio	0.16	0.01	0.31	0.03	
	Media	Std	Min	Máx	Letra
Elemental (N=161)	7.60	0.62	6	8	B
Medio (N=142)	7.71	0.50	6	8	B
Alto (N=133)	7.87	0.38	6	8	A
Educación	MIS		MIS D		
	DIF	Bajo	Alto	Valor de P	
Medio-Elemental	0.14	-0.08	0.36	0.31	
Alto-Elemental	0.29	0.07	0.51	0.01**	
Alto-Medio	0.15	-0.08	0.38	0.26	
	Means	Std	Min	Max	Letra
Elemental (N=161)	7.02	0.87	5	8	B
Medio (N=142)	7.16	0.81	5	8	AB
Alto (N=133)	7.31	0.73	5	8	A

este caso el valor 1-PPV es de 0.05, indicando que solamente el 5% de la población normal está por debajo del 5.5 de valor de corte.

El valor de sensibilidad es de 76% para el punto de corte de 5.5, con un 1-NPV de 0.15, lo cual nos indica que el 15% de los pacientes que presentan la patología y están por encima de ese valor no son correctamente detectados como aDCL. Un punto de corte mayor, como por ejemplo 6.5, posee un 1-NPV de 0.07, indicando que la población con aDCL no detectada se reduce a la mitad, solamente el 7%, pero aumenta la cantidad de individuos sin la patología que son considerados positivos: el 25%.

El valor VPP (valor predictivo positivo) refleja la proporción de sujetos con DCL que dan positivo en el MIS-D

en un determinado punto de corte, siendo el valor 1-VPP para el punto de corte 5.5 de 0,05 (VPP=95%). El valor 1-VPN (valor predictivo negativo) refleja la proporción de los sujetos controles que puntúan por encima de un punto de corte establecido y refleja los verdaderos negativos, cuyo resultado fue 0,15 como muestra la Tabla 9 (VPN=85%). Con esta elección, solo el 5% de los sujetos con DCL no sería detectado en primera instancia.

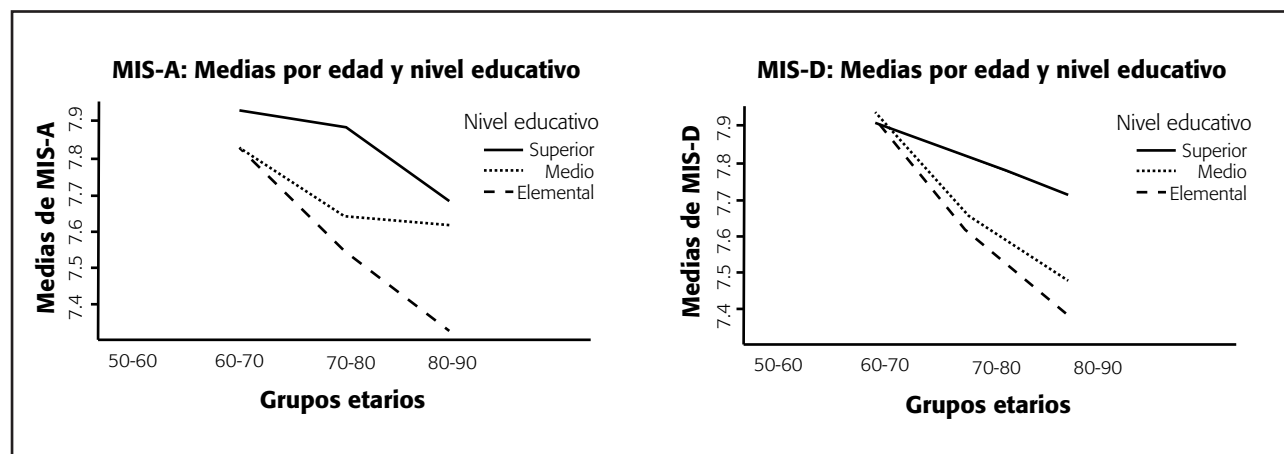
El área bajo la curva ROC (AUC) fue de 93.6% con el intervalo de confianza de 91,8%-95,4% (Gráfico 4).

Se calculó también la curva ROC con suavizado, y se obtuvo un 87.9% bajo el área de la curva. Los valores de sensibilidad fueron de 85.5% y de especificidad de 90.4 %, con un VPP de 89% y un valor predictivo negativo de 90 % (Gráfico 5).

Tabla 7. Análisis Anova de error Tipo III entre Edad y Educación para MIS-A y MIS-D.

		Suma Cuad.	Df	F	Valor de P
MIS-A	(Intersección)	17423.4	1	68832.64	< 0.0001
	Edad	4.8	2	9.56	< 0.0001
	Educación	3.7	2	7.25	0.0007996
	Edad-Educación	1.3	4	1.26	0.2847387
MIS-D	(Intersección)	14810.1	1	24643.56	< 0.0001
	Edad	23	2	19.12	< 0.0001
	Educación	5.2	2	4.36	0.01336
	Edad-Educación	4	4	1.68	0.1538

Gráfico 2. Interacción de las medias Edad y Educación para MIS-A y MIS-D.



Los distintos puntos de corte con los intervalos de confianza y también con el promedio se muestran en la Tabla 10.

Análisis de la curva ROC de MIS-A para aDCL

Se realizó un análisis de la curva ROC para la prueba de MIS-A en la misma población. Los datos revelan que la prueba no detecta pacientes con aDCL en forma confiable. La superficie debajo de la curva es de 87,9 %, el cual se presenta como un método que logra captar un buen porcentaje de la población (Gráfico 5).

Sin embargo, al examinar el punto de corte, vemos que el punto de corte para el MIS A se sitúa en 7,5, con una sensibilidad de 77.4% y una especificidad de 87.1 %, un valor de PPV de 0.71 y un valor de NPV de 0.89 (Tabla 11, Gráfico 6). Los valores demuestran que el punto de corte es muy elevado, ya que un valor de 7.5 sobre un máximo de 8 puntos mostraría que solamente las personas que tengan el puntaje óptimo de 8 puntos serían considerados normales. La realidad muestra que un puntaje de 7 es aceptable para esa población, en especial para los grupos etarios más avanzados. Por otro lado, estable-

ciendo ese puntaje, sin embargo, muchas personas con aDCL no serían captadas por la prueba.

Tenemos en este caso una baja especificidad (75 %) con lo cual se detecta casi el 72% de los pacientes con aDCL, mientras que el 28% restante no logra ser detectado, de acuerdo al valor de PPV de 0,71 (Tabla 11). En cuanto al valor de NPV, se encuentra que casi un 11% de los pacientes normales serían diagnosticados con aDCL. La elección de un punto de corte situado en 6.5 arrojaría una elevación de la especificidad al 96% pero una sensibilidad inaceptable del orden del 60%.

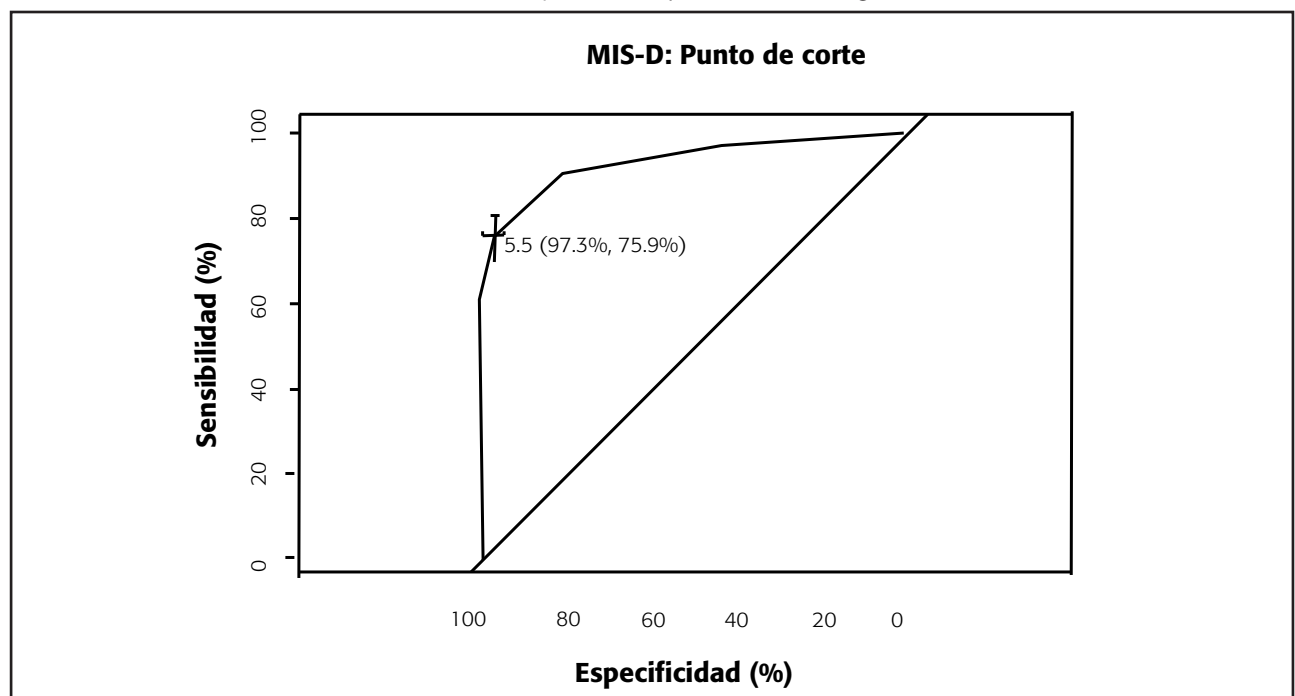
Discusión y conclusiones

El diagnóstico de aDCL se caracteriza por la presencia de fallas objetivables en la memoria episódica verbal y es considerado un marcador cognitivo válido en estadios tempranos de déficit cognitivo. Por otro lado sabemos que la Memoria es un sistema que declina con la edad, y justamente es el sub-sistema episódico de largo plazo el que declina más tempranamente, siendo el último que se adquiere en el proceso de ontogénesis.

Tabla 8. Valores normativos para el MIS-A y MIS-D comparados por Edad y Educación.

Edad	Educación	N	Variable	Media	Std	Min	Máx	Mediana	Media	Media	Valor t	Pr> t
60-70	Elemental	48	MIS A	7.83	0.48	6	8	8	7.69	7.97	113.92	<.0001
			MIS D	7.46	0.77	5	8	8	7.23	7.68	67.05	<.0001
	Medio	57	MIS A	7.82	0.43	6	8	8	7.71	7.94	138.11	<.0001
			MIS D	7.47	0.66	6	8	8	7.30	7.65	85.82	<.0001
	Alto	54	MIS A	7.92	0.26	7	8	8	7.85	8	220.33	<.0001
			MIS D	7.42	0.72	6	8	8	7.23	7.62	76.17	<.0001
70-80	Elemental	92	MIS A	7.54	0.65	6	8	8	7.41	7.68	110.77	<.0001
			MIS D	6.91	0.87	5	8	7	6.73	7.09	75.98	<.0001
	Medio	72	MIS A	7.64	0.54	6	8	8	7.51	7.76	120.30	<.0001
			MIS D	7.00	0.88	5	8	7	6.79	7.21	66.88	<.0001
	Alto	60	MIS A	7.88	0.37	6	8	8	7.79	7.98	163.96	<.0001
			MIS D	7.28	0.74	5	8	7	7.09	7.47	76.39	<.0001
80-90	Elemental	21	MIS A	7.33	0.58	6	8	7	7.07	7.60	58.21	<.0001
			MIS D	6.52	0.60	5	7	7	6.25	6.80	49.70	<.0001
	Medio	13	MIS A	7.61	0.50	7	8	8	7.31	7.92	54.22	<.0001
			MIS D	6.69	0.48	6	7	7	6.40	6.98	50.23	<.0001
	Alto	19	MIS A	7.68	0.58	6	8	8	7.40	7.96	57.51	<.0001
			MIS D	7.10	0.74	6	8	7	6.75	7.46	42.00	<.0001

Gráfico 3. Punto de corte con los valores de especificidad y sensibilidad elegidos.



El test MIS A es útil para detectar población con EA, sin embargo no obtuvo una buena especificidad para detectar pacientes con trastornos tempranos en la memoria episódica.

Atendiendo a los nuevos paradigmas del funcionamiento mnésico, Herman Buschke (28) señala que el MIS utiliza el aprendizaje controlado con claves semánticas y el recuerdo con claves para optimizar la codificación de la información.

Dada la importancia clínica de las fallas de memoria en la fase diferida del recuerdo verbal, nuestra versión, el MIS D, resulta una útil herramienta de cribado para detectar trastornos de la memoria episódica en sujetos

no dementes. En nuestro estudio, el MIS D provee suficiente evidencia para identificar sujetos con aDCL.

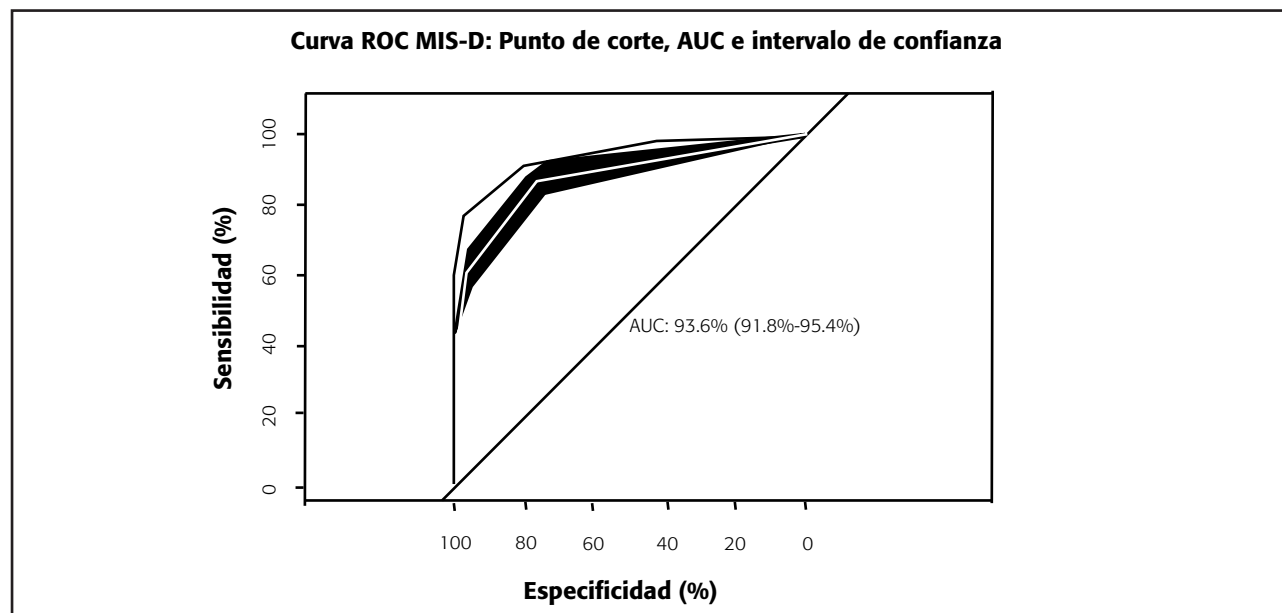
La especificidad del MIS D para detectar DCL es 0.97 y su sensibilidad es de 0.76 (Tabla 9). Este dato sugiere que el MIS-D es un instrumento clínico válido para detectar trastornos en la memoria episódica en sujetos que consultan por fallas de memoria en centros de atención primaria.

En el trabajo original de Herman Buschke (21), las variables demográficas como edad, educación y género así como sus interacciones eran significativas a un nivel de 0.051. Sin embargo, en nuestra muestra, y coincidiendo

Tabla 9. Valores de Sensibilidad, Especificidad, PPV y NPV para los distintos puntos de corte.

Punto de Corte	7.5	6.5	5.5	4.5	3.5	2.5
Sensibilidad	0.97	0.91	0.76	0.61	0.41	0.25
Especificidad	0.39	0.79	0.97	1.00	1.00	1.00
1-ppv	0.47	0.25	0.05	0.00	0.00	0.00
1-npv	0.04	0.07	0.15	0.21	0.29	0.34

Gráfico 4. Curva ROC (AUC).



do con otros trabajos (16), la edad y la educación fueron las variables más significativas en el MIS-A y en el MIS-D.

Coincidiendo con otros trabajos (24), la edad y la educación fueron las dos variables de mayor impacto en el puntaje del MIS-A y MIS-D.

En el trabajo de Bohm (24) cuya población con EA presentó mayor diferencia en las medias de acuerdo a la edad, se requirió una corrección de 1 punto después de los 76 años.

En nuestro estudio no fue necesario realizar un ajuste de los puntajes para contrarrestar ese efecto, pues la

población estudiada presenta diferencias en las medias inferiores a un punto.

Una de las variables de impacto en la reserva cognitiva de un individuo es la cantidad de años de educación formal que se debe considerar a la hora de evaluar los resultados de las escalas cognitivas. Seguramente una mayor reserva cognitiva permitirá al sujeto operar con mejores estrategias compensatorias frente a un déficit, por lo que se esperan mejores rendimientos en estas poblaciones en pruebas breves y sencillas como el MIS, que en sujetos de mayor edad

Gráfico 5. Área bajo Curva (AUC) para MIS-A.

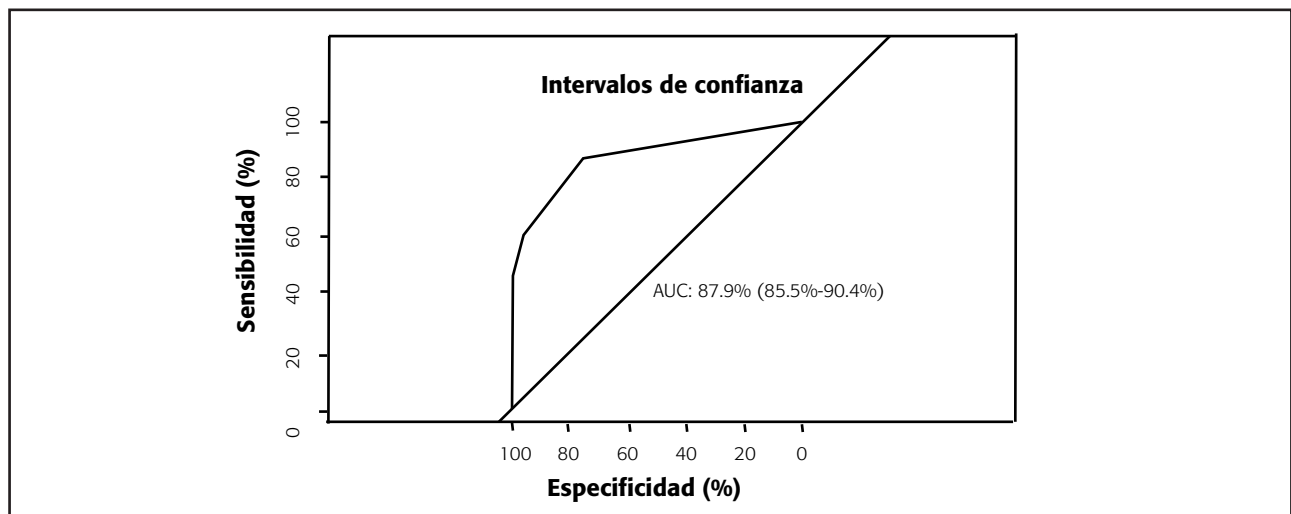


Tabla 10. MIS-D: Diferentes puntos de corte con intervalos de confianza y medias.

	Esp. Bajo	Esp. Media	Esp. Alta	Sen. Baja	Sen. Media	Sen. Alta
7.5	0.35	0.39	0.44	0.95	0.97	0.99
6.5	0.75	0.79	0.83	0.88	0.91	0.94
5.5	0.95	0.97	0.98	0.72	0.76	0.80
4.5	1.00	1.00	1.00	0.56	0.61	0.66

y baja educación. Este comportamiento cognitivo podría enmascarar un deterioro incipiente de la memoria episódica, por lo que se recomienda complementar con la administración de instrumentos de mayor nivel de complejidad y exigencia como es el FCSRT (35, 36).

La interpretación del score de la prueba MIS-D en el contexto clínico debe considerar los resultados normativos establecidos en la Tabla 8. Debe tenerse en cuenta que la elección de un punto de corte mayor eleva la sensibilidad es decir la probabilidad de incluir a la mayor cantidad de individuos que presentan la patología en desmedro de elevar el número de individuos que no la tienen.

Un punto de corte de 5.5 podría ser aceptable para la franja etaria de 80-90 años. En este caso las medias para la edad son: 6.52 para nivel educativo elemental, 6.69 para medio y 7.10 para alto. En tanto, los niveles educativos elemental, medio y alto tienen límites de confianza inferiores de 6.25, 6.40 y 6.75 respectivamente, es conveniente la utilización del punto de corte de 6.5 para toda la franja etaria.

El punto de corte de 6.5 es aceptable en una franja etaria de 60 -70 años, donde la media de los distintos niveles educativos es: Elemental 7.46, Medio, 7.47 y alto 7.42. Debe considerarse así mismo que los límites de confianza para las medias son superiores en todos los casos al 7.2. Debe tenerse en cuenta que la elección de este punto de corte

eleva la probabilidad de que ese individuo (que representa al 25% de toda la población) no presente la patología, como se muestra en el NPV de 0.25.

Así como podemos ver, el punto de corte para MIS-A es muy alto (7.5), esto significa al puntaje de la población normal. Esta es la razón por la cual el MIS-A no logra discriminar a los sujetos con aDCL de aquellos sujetos normales. Tenemos que considerar el hecho de que a medida que avanza la edad y disminuye el nivel de instrucción, las diferencias con la población normal son más estrechas. Sin embargo el puntaje del MIS-D (5.5), es más concluyente a la hora de discriminar la población sin déficit cognitivo (Tabla 8).

Como se mencionó antes la presente versión en español tiene la ventaja de contar con una cuidadosa selección de los estímulos verbales, que respetan las categorías de la versión original y al mismo tiempo el grado de tipicidad de las palabras para nuestra población. Las mismas son de tipicidad media, condición que asegura que los estímulos no sean demasiado fáciles ni demasiado difíciles a la hora de su codificación.

La rapidez de administración de esta prueba y los resultados obtenidos le otorga validez para ser administrada en atención primaria de la salud, a fin de detectar sujetos en riesgo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio comprueban que la versión para hispanohablantes del MIS-D es un instrumento de cribado válido para discriminar la

Tabla 11. MIS-A: valores de sensibilidad, especificidad, PPV y NPV para los distintos puntos de corte.

Puntos de Corte				
Umbral	-	7.5	6.5	5.5
Sensibilidad	1.00000	0.8708609	0.6026490	0.4503311
Especificidad	0.00000	0.7568807	0.9633028	1.000000
PPV	0.4092141	0.7127371	0.9191919	1.000000
NVP	-	0.8943089	0.7777778	0.7242525

Gráfico 6. Punto de corte y curva ROC para MIS-A.

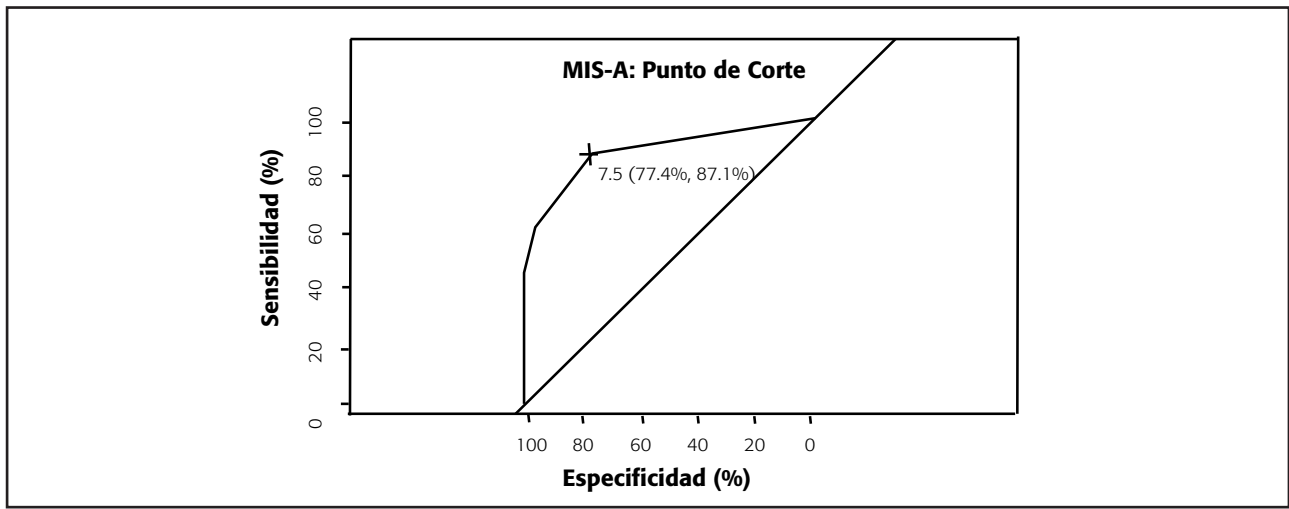
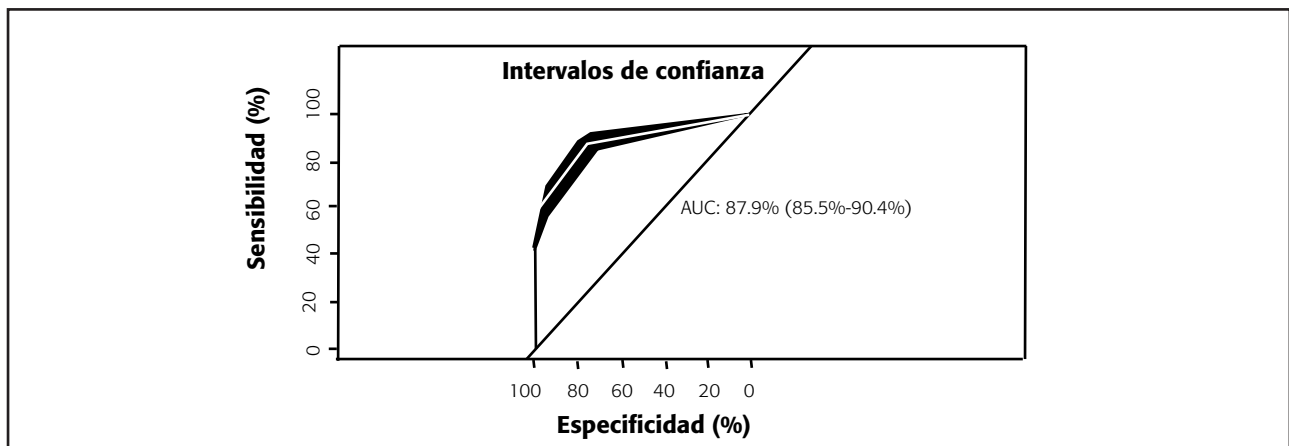


Gráfico 7. Punto de corte y curva ROC para MIS-A.



población con DCL. Si bien un puntaje bajo será indicador de un déficit en el sistema mnésico de largo plazo (subsistema episódico), el diagnóstico clínico deberá ser corroborado con un estudio clínico neurológico y un estudio neuropsicológico extendido.

Debilidades y proyecciones

Si bien la muestra es adecuada (303 casos con aDCL) la cantidad de sujetos clasificados por franja etaria y

nivel educativo es pequeña, de manera que no siempre se puede tener una verdadera dimensión de la influencia de estas variables en los puntajes y puntos de cortes que arrojan los datos obtenidos en este estudio.

Este estudio tiene la limitación de que fue efectuado en un centro asistencial privado. Sin embargo ha tenido la ventaja de contar con un porcentaje importante de participantes del grupo control provenientes de individuos que acudieron al hospital para realizar consultas por queja cognitiva y que no presentaron alteraciones

objetivables. Esta característica refleja en parte las condiciones del contexto clínico donde se efectuará la prueba de cribado que debe discriminar a los pacientes de riesgo de presentar el aDCL. En este sentido, el porcentaje de pacientes con aDCL en el contexto de consulta hospita-

ria de atención primaria es mucho más elevado que en una muestra seleccionada al azar.

Un seguimiento evolutivo de la progresión del déficit y la detección de los pacientes que desarrollan EA mejoraría la calidad y relevancia de los datos del estudio ■

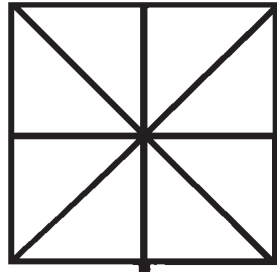
Anexo

MIS - Protocolo A								
Marque Lectura, Identificación, Recuerdo libre o facilitado. Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1,2,3 o 4								
	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	R.L.	R.F.	R.L.D.	R.F.D.
1	Juego	Dominó						
2	Vajilla	Sartén						
3	Mensaje	Carta						
4	Oficio	Albañil						
Recuerdo Libre								
2 X Recuerdo Libre								
PUNTAJE MIS = (2 X R.L.) + R.F =								
PUNTAJE MIS -D = (2 X R.L.D.) + R.F.D. =								

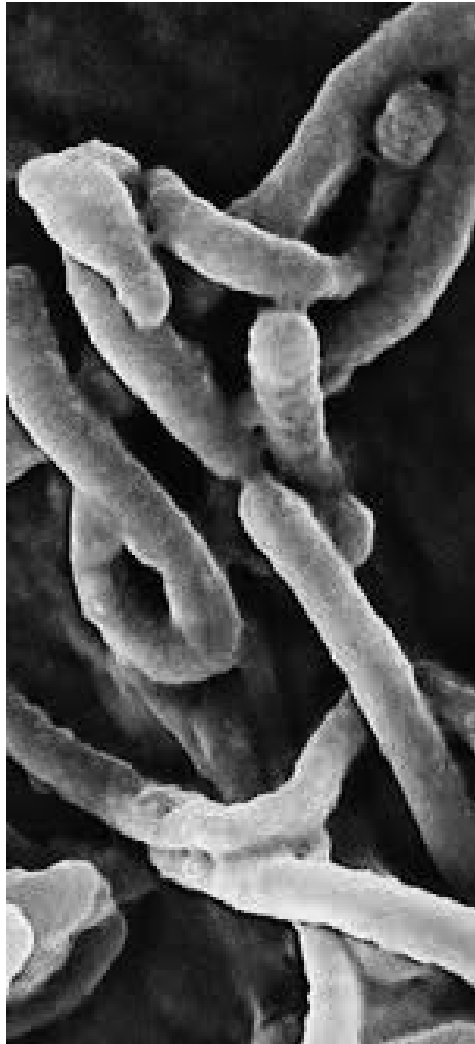
MIS - Protocolo B								
Marque Lectura, Identificación, Recuerdo Libre o Facilitado. Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1, 2, 3 o 4								
	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	R.L.	R.F.	R.L.D.	R.F.D.
1	Construcción	Autopista						
2	Ítem de uso personal	Talco						
3	Materia escolar	Química						
4	Organismo no gubernamental	Bomberos						
Recuerdo Libre								
2 X Recuerdo Libre								
PUNTAJE MIS = (2 X R.L.) + R.F =								
PUNTAJE MIS -D = (2 X R.L.D.) + R.F.D. =								

Referencias bibliográficas

- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. (2014) Risk of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Older People with Subjective Memory Complaints: Meta-Analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451.
- Chan M. (2015) *Article Title*. First WHO ministerial Conference on Global Action against Dementia. 16-17 March 2015, Geneva.
- Prince M, Prina M, Guerchet M, Albanese *et al.* (2014) World Alzheimer Report: Dementia and Risk Reduction. Alzheimer's Disease International (ADI), London.
- Pagés Larraya F, Grasso L, Mari G: Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg* 2004; 29:148-153.
- Arizaga RL, Harris P, Allegri RF. (2003) Epidemiología de las Demencias. En *Las Demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. JC Arango Lasprilla, S Fernández Guinea y A Ardila. México: El Manual Moderno.
- Bond J., Stave, C., Sganga, A., Vincenzino, O., O'connell, B. and Stanley, R.L. (2005) Inequalities in Dementia Care across Europe: Key Findings of the Facing Dementia Survey. *International Journal of Clinical Practice*, 59, 8-14.
- Wilkinson D, Stave C, Keohane D, Vincenzino O. (2004) The Role of General Practitioners in the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: A Multinational Survey. *Journal of International Medical Research*, 32, 149-159.
- Alzheimer Europe. National Dementia Plans: Finland. (En línea: <http://www.alzheimer-europe.org/EN/Policyin-Practice2/National-Dementia-Plans/Finland>).
- Prince, M., Bryce, R. and Ferri, C. (2011) World Alzheimer Report, Alzheimer's Disease International (ADI), London.
- Dubois B. (2004) Amnesic MCI or Prodromal Alzheimer's Disease? *The Lancet Neurology*, 3, 246-248.
- Dubois, B., Picard, G. and Sarazin, M. (2009) Dialogues in Clinical Neuroscience. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11, 135-139.
- Albert *Met al.* (2011) The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, 270-279.
- Gautier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K *et al.* (2006) Mild Cognitive Impairment. *The Lancet*, 367, 1262-1270.
- Liu Y, Pan N, Ma Y, Zhang S, Guo W, Li H, Zhou J, Liu G, Gao, M, (2013) Inhaled sevoflurane may promote progression of amnesic mild cognitive impairment: A prospective, randomized parallel-group study. *Am J Med Sci*, 345, 355-360.
- Tounsi, H., Deweer B, Ergis AM *et al.* (1999) Sensitivity to Semantic Cuing: An Index of Episodic Memory Dysfunction in Early Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 38-46.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J *et al.* (2007) Amnesic Syndrome of the Medial Temporal Type Identifies Prodromal AD: A Longitudinal Study. *Neurology*, 69, 1859-1867.
- Buschke H. (1986) Cued Recall in Amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Dubois B. (2012) *The New Criteria for Alzheimer Disease*. London:ADI.
- Cullum CM, Thompson LL, Smernoff, E.N. (1993) Three-Word Recall as a Measure of Memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 321-329.
- Buschke H, Sliwinski M, Kuslansky G, Lipton, R.B. (1995) Aging, Encoding Specificity and Memory Changes in the Double Memory Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 483-493.
- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. (1999) Screening for Dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. (2005) Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del BuschkeMemoryImpairmentScreen para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Revista de Neurología*, 40, 644-648.date, pp.
- Barrero-Fernández FJ, Vives-Montero F, Morales-Gordo, B. (2006) Evaluación de la versión española del Memory Impairment Screen. *Revista de Neurología*, 43, 15-19.
- Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones-Ubeda S. (2005) Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): Datos normativos y validez discriminativa. *Neurología*, 20, 402-411.
- Rojas G, Serrano CM, Allegri RF. (2008) Versión Argentina del Memory Impairment Screen (MIS) y Métodos de detección de demencias: Análisis comparativo de curvas ROC. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 33-39.
- Renato A, Labos E, Atlasovich C, Vanotti, S. (1996) Características de la producción de categorías semánticas en español rioplatense. En: Aires, B., Ed., *Actas de las Jornadas Universitarias El lenguaje y sus alteraciones*, Facultad de Medicina, locatíon, 155-160.
- Labos E, Mauriño A, Cristalli D, Arguello G, Seinhart D, Etchepareborda J, Cruz D, Martínez L, Trojanowski S. (2010) Versión adaptada en lengua hispana del Test MIS para hablantes sudamericanos. Estudio multicéntrico en la República Argentina. Resultados Preliminares. *Alzheimer's Association - International Conference*, Honolulu, Julio 2010.
- Sano M, Raman R, Emond J, Thomas RG, Petersen R, Schneider LS, Aisen PS. (2011) Adding Delayed Recall to the Alzheimer Disease Assessment Scale Is Useful in Studies of Mild Cognitive Impairment but Not Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25, 122-127.
- Takayama Y. (2010) A Delayed Recall Battery as a Sensitive Screening for Mild Cognitive Impairment: Follow-Up Study of Memory Clinic Patients after 10 years'. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 57, 177-184
- Gauthier S, Dubois B, Feldman H, Scheltens P. (2008) Revised Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, 7, 668-670.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris J, Rabins V, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B. (2001) Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J, Markus M. (2011) pROC: An Open-Source Package for R and S+ to Analyze and Compare ROC Curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77.
- Revelle W. (2009) *An Introduction to Psychometric Theory with Applications in R*. Berlin: Springer.
- Sekhon JS. (2011) Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization. *Journal of Statistical Software*, 42(7), 1-52.
- Labos E., Trojanowski S, Ruiz C. (2008) Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión Verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y normas en lengua española. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 50-66.
- Van der Linden M, Coyette F, Pointreud J, *et al.* (2004) L'Epreuve de Rappel Libre/ Rappel indicé á 16 Items' (RL/ RI-16) In: Van der Linden, M., Ed., *L'Evaluation des troubles de la mémoire*. Marseille: Solal.
- Educ.: Educación, MMSE: Mini Mental State Examination, MIS_A: versión original del Memory Impairment Screen, MIS_D: Versión del Memory Impairment Screen con recuerdo diferido.



dossier



GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA

Coordinación

Santiago A. Levín

La búsqueda de estabilidad y coherencia en su cuerpo conceptual acompaña a la Psiquiatría desde sus inicios hace poco más de dos siglos, singularidad que coloca a la nueva disciplina en un derrotero en el que la polémica y los intentos de reformulación son más la norma que la excepción. Así, desde los planteos de fines del XVIII hasta nuestros días, son numerosas las controversias tanto al interior de la Psiquiatría como entre ésta y otras disciplinas colindantes.

Clasificaciones, etiopatogenia, psicopatología, terapéutica, son algunos de las rotondas en las que distintas corrientes disciplinares han pugnado por prevalecer, alimentando el debate. La discusión no obedece únicamente a razones científicas o médicas, sino que se enmarca en un panorama más amplio que incluye todo el trasfondo histórico-cultural: política, intereses económicos, posicionamientos filosóficos, subjetividades de época... Así, es posible analizar cada una de estas controversias en sus dos vertientes: la interna y la externa a la disciplina.

Una de estas rotondas, de estos puntos de cruce, que atraviesa a la psiquiatría desde sus inicios, es la conocida polémica natura-nurtura, naturaleza-cultura, cerebro-mente, cuerpo-alma, res extensa-res cogitans... por sólo mencionar algunas de las maneras en que se nos presenta. La forma dual –y dicotómica– de esta oposición es también un asunto a discutir, ya que podríamos preguntar si son tan sólo dos los términos en disputa. Hay quienes hablan de naturaleza, cultura y sociedad, por ejemplo, convirtiendo el binomio en un trinomio, al que podrían sumarse más y más dimensiones.

Cuando el complejo fenómeno humano se intenta explicar utilizando uno solo de sus aspectos constitutivos, se incurre en lo que se denomina reduc-

cionismo. Existe un reduccionismo biológico, pero también uno psicológico. También un reduccionismo cultural, otro sociológico, etc. Entre el problema de los reduccionismos y el del dualismo mente-cuerpo –punto ciego de la filosofía occidental–, no son pocos los escollos con los que se topa quien pretenda contribuir a una concepción antropológica, holística, de la medicina¹.

¿Cuánto hay de biológico y cuánto de cultural en el ser humano? Es conocida la respuesta de Edgar Morin, en una entrevista realizada por la TV francesa en la década de los ochenta del siglo pasado: “No tengo dudas: somos 100% biológicos y 100% culturales”².

¿Cuánto hay de genético en el comportamiento humano, en las enfermedades mentales, en los estilos de personalidad, en los modos de reaccionar ante estímulos, en las elecciones de vida? ¿Cuánto influyen los genes en el terreno que llamamos mental? Las respuestas a estas preguntas han sido diversas a lo largo de la historia de nuestra especialidad –al compás de las diversas crisis y reformulaciones de paradigma científico, para utilizar la terminología de Thomas Kuhn–, pendulando entre las dos posiciones antagónicas reduccionistas: desde “Los genes explican todo” hasta “El ambiente es el principal determinante”.

Por motivos que no desarrollaremos aquí, en el último cuarto del siglo XX pudo observarse un reverdecer de la perspectiva biologicista en medicina. Así, en el terreno de la Psiquiatría, los recursos económicos se derivaron mayoritariamente al estudio del cerebro y de los genes. Nace la moderna neurociencia, y se decreta el último decenio del siglo pasado como la década del cerebro. En la misma década se funda el Proyecto Genoma Humano en los EEUU, cuyo

¹ Recomendamos la lectura del siguiente artículo: Stagnaro, J.C. Biomedicina o medicina antropológica. *Vértex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 2002; 13: 19-26.

² En su artículo, Víctor Penchaszadeh atribuye esta afirmación a los epidemiólogos norteamericanos Kenneth Rothman y Sander Greenland. En cualquier caso, lo que interesa aquí no es certificar el *copyright* del aserto, sino resaltar lo que tiene de ingenioso: desde el humor ¡Dos veces 100%! se sugiere superar la lógica disyuntiva -naturaleza o cultura- por otra que incluya ambos términos en su totalidad.

primer borrador estuvo disponible en el año 2000 –y la versión completa, en 2003–. Hubo mucha expectativa de un lado y mucha promesa del otro. Creemos que ya ha pasado tiempo suficiente como para ir haciendo un balance.

La importancia que el área genética ha ido adquiriendo en las últimas dos décadas en el área de la salud es insoslayable. Esto se refleja en el aumento del número de publicaciones especializadas y en la creciente presencia de la genética en escritos de otras especialidades, como la Psiquiatría.

En esta misma revista ya habían sido publicados algunos trabajos sobre el tema que venimos analizando, dos de los cuales vienen al caso en esta oportunidad: uno de Daniel Vigo, del año 2008³, y otro de Patricia Kaminker y Paula Woloski (también autoras en el presente número), publicado en 2012⁴.

Se justificaba, entonces, la preparación de un dossier enteramente dedicado a tratar este trascendente y controvertido tópico. Nuestro interés se centra en la clínica, y es desde allí que hemos hecho la convocatoria a los autores que presentaremos a continuación. Pero nuestra condición de clínicos no nos exime de la reflexión histórica y epistemológica, ni de la necesidad de explicitar nuestra postura, que ya hemos presentado como antropológica y anti-reduccionista.

El artículo que abre el presente dossier está escrito por el médico genetista Víctor Penchaszadeh, y tal como se anuncia desde su título, constituye una discusión y puesta al día de la relación entre genes y trastornos psiquiátricos. Luego de compendiar los desarrollos más recientes en genética humana y de alertar sobre el peligro epistemológico del reduccionismo y el determinismo genéticos, comienza la aproximación a los trastornos mentales, vistos desde la perspectiva de un experto en genética clínica. Las conclusiones a las que arriba el autor tienen trascendencia no sólo clínica, sino también epistemológica y hasta política.

El segundo artículo hace foco en el apasionante mundo de la epigenética, área en la que se ha centrado un notable interés en los últimos años. Su autor, el doctor en Química e investigador Marcelo Rubinstein, la define como “la rama de la genética que estudia las relaciones dinámicas entre genotipos estables y fenotipos variables”. La lectura de este artículo transformará a quien lea, no solo por la calidad de la información allí contenida sino por su sorprendente estilo literario. El lector comprenderá, al final, que en esa transformación juega un importante rol la propia epigenética!

El artículo que escriben Patricia Kaminker y Paula Woloski (médica genetista y médica psiquiatra respectivamente) es el segundo publicado por las autoras en esta revista, sobre similar temática (ver referencia

supra). Más aún, el artículo que presentamos en este dossier puede concebirse como la continuación de aquél de 2012, también inspirado en preguntas surgidas desde la práctica con pacientes. En esta oportunidad, las autoras exploran el enlace clínico entre psiquiatría y genética, definiendo los conceptos de asesoramiento genético (en general y en psiquiatría) y proponiendo la construcción de un espacio común, de colaboración y crecimiento, entre ambas especialidades médicas.

La investigadora María Zorrilla Zubilete (bióloga, doctora en Farmacología) nos ofrece, en el cuarto artículo de esta serie, una introducción a la farmacogenómica. Desde hace décadas se conoce que hay individuos más respondedores que otros a determinadas drogas, pero se desconocían los mecanismos moleculares involucrados y su relación con variaciones genéticas. En el caso de los psicofármacos, la tasa de variabilidad es alta, lo que constituye de por sí un problema clínico. Los estudios farmacogenéticos, como nos explica Zorrilla, buscan minimizar los efectos adversos y mejorar los beneficios terapéuticos de los tratamientos farmacológicos. Se discute la variabilidad en la respuesta a los fármacos en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos, y se analizan posibles usos clínicos a futuro de los estudios farmacogenéticos.

El último artículo de este dossier, escrito por el médico psiquiatra Salvador Guinjoan, nos presenta otro de los conceptos insoslayables a la hora de hacer una puesta al día en el tema que nos convoca: el concepto de endofenotipo. Como bien explica el autor, el concepto de endofenotipo fue retomado a principios del siglo XXI por la Psiquiatría, cuando resultó evidente el fracaso de la promesa “un gen, una enfermedad”, que había tomado cuerpo en la ya mencionada década del cerebro, a fines del siglo pasado. “Endofenotipo designa a cualquier variable mensurable pero no aparente clínicamente, que se asocia a una enfermedad mental independientemente de la actividad de esa enfermedad mental (es decir es un ‘rasgo’ y no un indicador de ‘estado’) y que es heredable”, dice Guinjoan. En la noción misma de endofenotipo puede adivinarse, también, la tensión entre modelos explicativos poco compatibles entre sí (clasificación categorial versus fisiopatología, genética mendeliana versus explicaciones multifactoriales, etc.).

Sin ninguna intención de agotar el tema –sino, por el contrario, con la de continuarlo en el futuro–, creemos haber reunido un conjunto de artículos (y de colaboradores) que nos ayudan a los psiquiatras clínicos a adentrarnos en el apasionante y polémico terreno de los genes en relación con la salud y la enfermedad ■

³ Vigo, D. ¿Cómo crece tu jardín? Una actualización del debate sobre la naturaleza genética o ambiental de los trastornos psiquiátricos. *Vértex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 2008; 19: 201-210.

⁴ Kaminker, P., Woloski, P. De tal palo... ¿tal astilla? Enfoques de la genética clínica en la práctica de la consulta psiquiátrica. *Vértex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 2012; 26: 446-457.

Reflexiones de un genetista sobre la influencia de los genes en los trastornos psiquiátricos

Víctor B. Penchaszadeh

*Ex Profesor Titular de Genética y Salud Pública, Universidad de Columbia, Nueva York
y Universidad Nacional de La Matanza
Presidente Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética, UNESCO
E-mail: victorpenchas@gmail.com*

Resumen

La naturaleza y causas de los trastornos psiquiátricos son motivo de debates y controversias, con teorías cambiantes con los contextos históricos, científicos, políticos, sociales y culturales del momento. Las hipótesis hereditarias tropezaron en el pasado con el desconocimiento de la genética, la complejidad de las interacciones genético-ambientales, y las controversias aun no resueltas de definiciones fenotípicas. La irrupción de la genómica dio esperanzas a los que creen que las causas de los trastornos mentales están en los genes y que, armados con secuenciadores de ADN y bioinformática, comenzaron a comparar secuencias de genomas de pacientes y controles buscando asociaciones con fenotipos diversos que siguen sin definición adecuada. Dado que todas las características humanas están influidas por genes, está ocurriendo lo previsible: un flujo incesante de asociaciones con centenares de genes pero pocas claves causales. Todas las características humanas están también influidas por factores ambientales/sociales, que explican aún más la varianza fenotípica de los trastornos psiquiátricos. Dado que las metodologías para el estudio de aquéllas y su interacción con el genoma no están tan avanzadas como la genómica, la comprensión de las causalidades de los trastornos mentales está en un laberinto, del que solo podrá salir con nuevos enfoques de las interacciones genético-ambientales que vayan más allá de la epigenómica y apunten a influencias no necesariamente medibles químicamente.

Palabras clave: Genética y Psiquiatría - Interacción genético-ambiental - Heredabilidad - Epigenética - Reduccionismo genético - Determinismo genético

REFLECTIONS OF A GENETICIST ON THE INFLUENCE OF GENES IN PSYCHIATRIC DISORDERS

Abstract

The nature and causes of psychiatric disorders are controversial and subject to debate, with theories changing according to historical, scientific, political, social and cultural contexts. In the past, hereditarian hypotheses stumbled in front of the lack of knowledge of genetics, the complexity of genetic-environmental interactions and the controversies of phenotypic definitions, still unresolved. The burst of genomics gave hopes to those who believe that the causes of psychiatric disorders is in the genes and who, armed with DNA sequencers and bioinformatics, began comparing genomic sequences among patients and controls, looking for associations with diverse phenotypes which remain inadequately defined. Given that all human characteristics are influenced by genes, the predictable is happening: an endless stream of associations with hundreds of genes, albeit with few causal clues. All human characteristics are also influenced by environmental/social factors, which explain even more of the phenotypic variance of psychiatric conditions. Given that methods for the study of those, and their interaction with the genome, are not as advanced as genomics, the understanding of causalities of mental disorders is in a labyrinth, from which it will only emerge with new approaches to genetic-environmental interactions that go beyond epigenomics and focus on not necessarily chemically measurable influences.

Key words: Genetics and Psychiatry - Genetic-environmental interactions - Heritability - Epigenetics - Genetic reductionism - Genetic determinism

Desarrollos recientes en genética humana

La ciencia de la genética ha progresado vertiginosamente en las últimas décadas, y el conocimiento generado hasta ahora (y que continúa evolucionando) se está aplicando cada vez más a explicar, y en menor medida a solucionar, numerosos problemas vinculados a la salud.

Clásicamente, la influencia genética en enfermedades y trastornos se concibe en tres modalidades: a) desequilibrios de cantidad de material genético por exceso o deficiencia (*anomalías cromosómicas*); b) mutación deletérea en un gen de efecto mayor (*enfermedades monogénicas*); y c) interacción genético-ambiental entre múltiples genes de efecto individual menor y factores ambientales de tipo químico, físico, biológico, social, emocional, etc. (*enfermedades y trastornos multifactoriales*). Esta categorización conceptual, que ya tiene más de 50 años de propuesta, continúa siendo válida, aunque los adelantos en el conocimiento genómico han ido agregando tipos de variaciones genéticas no conocidas previamente, como ser variaciones de número de copias en determinados puntos de la cadena de ADN repetitivo (CNVs, por sus siglas en inglés: *copy number variations*), cambios en una base nucleotídica (SNPs, por sus siglas en inglés: *single nucleotide polymorphisms*), pequeñas deleciones e inserciones, *imprinting* anómalo y otros, haciendo que los límites entre las 3 categorías sean más difusos. Otros dos conceptos básicos que continúan siendo válidos son: (a) que una misma mutación en un mismo gen puede tener efectos fenotípicos diversos en distintos individuos por diferentes interacciones con el resto del genoma, exposiciones ambientales y procesos estocásticos entre los individuos (lo que se denomina *pleiotropía*), y (b) que un mismo fenotipo puede ser causado por constelaciones genéticas diferentes (heterogeneidad genética) (Penchaszadeh, 2005; Maclellan, King, 2010; Pritchard, Korf, 2015).

Luego del emprendimiento mayúsculo de la secuenciación completa del genoma humano, finalizada en 2003, los avances en la tecnología de análisis del ADN y en el conocimiento del genoma se han sucedido sin pausa y a una velocidad cada vez mayor (Penchaszadeh, 2005; Feero et al. 2010). Sabemos que el genoma humano consta de 3 mil millones de nucleótidos y que sólo el 2% del genoma está compuesto por exones de aproximadamente 20 mil genes (el *exoma*), distribuidos en 23 pares de cromosomas y que, salvo excepciones, existen en pares y codifican proteínas. El 98% del genoma es ADN "no codificante", compuesto por secuencias repetitivas, otras relacionadas con la síntesis de diferentes tipos de ARN con funciones diversas, y otros elementos regulatorios de la función génica. La variabilidad genética de la especie es muy grande, ya que cada individuo porta en su genoma en promedio 3 millones de variantes que difieren de la secuencia "de referencia" del genoma. La mayor parte de las variantes involucran segmentos muy cortos de ADN, ya sea un solo nucleótido (variantes de nucleótidos únicos o SNPs), inserciones y deleciones cortas, y variaciones en el número de copias de ADN repetitivo (CNVs). La gran mayoría de las 3 millones

de variantes conocidas están presentes en por lo menos 5% de la población (variantes comunes), mientras que unas 130.000 variantes existen en menos del 5% de la población (variantes raras). Las variaciones genéticas son resultado de mutaciones ocurridas a lo largo de decenas de miles de años y pueden o no tener manifestaciones fenotípicas. Por lo general, las variaciones en el ADN no codificante no tienen traducción fenotípica ostensible. La expresión fenotípica de las mutaciones en el ADN codificante dependen de su tipo y de la proteína codificada por el gen en que ocurren, es decir si afectan la estructura y función de la proteína codificada y de qué manera. Es de hacer notar que las mutaciones ocurren permanentemente y son heredables (cuando ocurren en las células germinales). Se estima que cada individuo porta en su genoma en promedio 18-74 variaciones de SNPs que no están presentes en los padres (es decir, mutaciones *de novo*), de las cuales 1-4 están localizadas en exones de genes. Además, se estima que cada individuo porta entre 40 a 110 variantes (heredadas o *de novo*) consideradas causantes de enfermedades, lo que quiere decir que ser portador de una mutación no es la excepción sino la regla (Buchanan, Scherer, 2008; Feero et al., 2012). La pregunta del millón es por qué ciertos individuos que portan mutaciones deletéreas no están afectados. La respuesta obvia es que no basta una mutación deletérea en un gen para estar afectado con algún trastorno. Este concepto es fundamental y debe ser esgrimido cada vez que un reduccionista nos trata de convencer de que el paciente X tiene tal o cual enfermedad porque se le encontró la mutación Y en el gen Z. Como veremos más adelante, en la mayoría de las enfermedades con factores genéticos en juego (es decir *todas* las enfermedades) la influencia genética depende de la interacción de los productos de una pléyade de genes con efecto individual diminuto, y factores ambientales cambiantes, excepto en las enfermedades monogénicas con penetrancia completa, en las cuales el defecto genético es el gran determinante (aun así, no el único) del fenotipo.

Ya desde la década del 60, las técnicas citogenéticas se utilizan para el estudio y diagnóstico de las anomalías cromosómicas (que afectan al 0.5% de la población), y su evolución en los últimos 50 años ha sido dramática, al incorporar técnicas de análisis moleculares que permiten identificar excesos y deficiencias de material genético no detectables por el microscopio (por ejemplo, microdeleciones, errores de *imprinting* y otros). Hoy la citogenética se ha "molecularizado", es decir que cada vez más se basa en análisis de ADN para detectar desequilibrios cromosómicos (*citogenética molecular*) (Ferguson-Smith, 2008).

En el campo del análisis del ADN, las tecnologías genéticas existentes antes del secuenciamiento completo del genoma humano en 2003, permitieron descubrir genes responsables de centenares de enfermedades hereditarias causadas por un gen de efecto mayor y con herencia mendeliana (*enfermedades monogénicas*). La metodología dependía de la búsqueda de genes "candidatos" y de análisis de genes individuales, de a uno por vez. Fue con esta tecnología que se descubrieron los genes responsa-

bles de la inmensa mayoría de las 4647 monogénicas hereditarias conocidas hasta el momento, que en su conjunto afectan al 2% de la población (Feero et al., 2010). La capacidad de detectar variaciones en genes y en el ADN no codificante aumentó exponencialmente con la introducción de secuenciadores de ADN cada vez más potentes, y la aparición de una nueva disciplina, la *bioinformática*, para analizar e interpretar toneladas de información genómica (Mefford et al., 2012). Hoy en día, la literatura médico-científica del mundo desarrollado está inundada de resultados de la aplicación de la llamada “*secuenciación de nueva generación*”, que desde hace algunos años permite secuenciar genomas completos (3 mil millones de nucleótidos) 50 mil veces más rápido que hace 20 años y a un costo por genoma que bajó de 100 millones de dólares en 2001 a poco más de 2000 dólares en la actualidad. Por razones cuya explicación excede este artículo, el análisis de un genoma completo tiene muy baja o ninguna aplicación en medicina por su alto costo, escaso beneficio y dificultades casi insuperables de su interpretación. En cambio, el análisis del exoma (el 2% del genoma que contiene los exones de genes que se transcriben a proteínas) sí se utiliza en los países de altos ingresos para estudio de pacientes con fenotipos raros sin diagnóstico y que se presumen debidos a un trastorno genómico monogénico no identificado. La estrategia de la *secuenciación masiva de exoma* en pacientes con un fenotipo patológico presuntamente genético consiste en: a) secuenciar e identificar variaciones en el ADN; b) decidir cuáles variaciones encontradas son patogénicas y cuáles no; c) cotejar esas variaciones con un catálogo de variantes conocidas que causan ese fenotipo, y d) decidir si se puede hacer un diagnóstico genético con certeza en función de esa información. Dependiendo de la patología en estudio y la selección de los pacientes, los análisis de exoma completo encuentran la “causa” monogénica del trastorno en un 20-25% de los casos (Feero et al., 2010; Biesecker, Green, 2014).

La situación es diferente en el caso de los *trastornos multifactoriales* (categoría a la que pertenece la inmensa mayoría de trastornos psiquiátricos), en las que la secuenciación de exoma completo en pacientes con determinados fenotipos definidos clínicamente se compara con la secuencia de ADN de controles sin el fenotipo en estudio, preferiblemente hermanos sanos, padres (comparación en *trío*: hijo afectado, padre y madre aparentemente sanos) o población general. Estos cotejos, denominados *estudios de asociación genómica amplia* (GWAS en inglés), se están utilizando para detectar variaciones genéticas que puedan explicar diferentes enfermedades y trastornos de etiología desconocida. El común denominador en los GWAS es secuenciar los exomas de numerosos pacientes con la enfermedad en cuestión y compararlos con individuos sin la enfermedad, ya sea hermanos y progenitores sanos o población general, sometiendo estos cotejos entre “enfermos” y “sanos” a análisis estadísticos y bioinformáticos de alta complejidad (Pearson, Manolio, 2008; Hardy, Singleton, 2009; Manolio, 2010). El problema es que cuando estos estudios se aplican a enfermedades y trastornos complejos, en cuya causalidad

intervienen cientos o miles de genes y variaciones en segmentos de ADN no codificantes, que a su vez interactúan con influencias ambientales emocionales o físicas, con efectos epigenéticos o de otro tipo, los resultados distan mucho de tener una claridad que los haga útiles para entender la multicausalidad de los fenotipos (Yesu-priya et al, 2008). Esto es aún más complicado cuando la nosología de los fenotipos clínicos está definida de forma arbitraria y se corresponde poco con los fenómenos biológicos causales. En el campo de los trastornos mentales esta realidad es muy ostensible y ha sido motivo de mucha literatura (Kendler, 2009, 2016).

Actualmente, la utilidad principal en medicina de las tecnologías genéticas (citogenéticas, genéticas y genómicas) es para: a) mejorar el diagnóstico de pacientes que presentan signos clínicos de *anomalías cromosómicas o enfermedades monogénicas raras*; b) para la *predicción* del desarrollo futuro de una de estas enfermedades en personas actualmente asintomáticas, y que por historia familiar de enfermedad monogénica tienen una probabilidad alta de haber heredado el gen afectado de un progenitor, y c) para el *diagnóstico prenatal o pre-implantatorio* en gestaciones en las que la historia familiar indica un riesgo genético para alguna anomalía cromosómica o enfermedad monogénica, y cuando los futuros padres quieren evitar el nacimiento de un hijo afectado con ese trastorno. En cambio, son muy pocos los ejemplos de que el *tratamiento* de alguna de las 5000 enfermedades monogénicas conocidas haya mejorado sustancialmente merced a avances en el conocimiento genómico (Penchaszadeh, 2005; Pritchard, Korf, 2015).

Aunque en su mayoría no se trate de enfermedades genéticas *sensu strictu*, el estudio genómico de *tejidos neoplásicos* es uno de los pocos campos que actualmente ya puede ofrecer beneficios al paciente con algunos tipos de cáncer, precisando el pronóstico y orientando la terapéutica. El otro campo en que los adelantos genómicos ya tienen aplicación clínica clara (cuando la indicación es correcta) es el estudio genético de susceptibilidad o resistencia a ciertos fármacos (Pritchard, Korf, 2015).

La aplicación en gran escala de la genómica en los países ricos, ha hecho ver que la estructura y función del genoma es muchísimo más compleja de lo que se suponía. Entre los factores que operan en la producción de fenotipos está la gran cantidad de genes de muy baja expresión individual, de numerosos factores reguladores de la expresión de esos genes no del todo conocidos, de innumerables interrelaciones entre los productos entre sí y con factores ambientales cambiantes en el tiempo. El descubrimiento de que factores ambientales pueden modificar la actividad de los genes sin alterar su secuencia genética ha hecho nacer una nueva disciplina: la *epigenética* (Hirtle, Skinner, 2007; Gibson, 2008). El llamado *epigenoma* está constituido por variaciones químicas en las bases nitrogenadas de los nucleótidos del ADN y de las proteínas (histonas) que envuelven el ADN. Hoy sabemos (ver más adelante) que factores ambientales pueden afectar el *grado de metilación* de las bases nitrogenadas de genes reguladores y el grado de *compactación* de las histonas, activando e inactivando genes.

Reduccionismo y determinismo genético

A ningún científico serio se le ocurriría proponer que rasgos humanos tan conspicuos como el desarrollo somático y mental, la inteligencia o la personalidad son de origen exclusivamente genético. Sin embargo, el *reduccionismo genético*, que sostiene que los genes son la explicación última de muchos aspectos de la salud humana, la vida y hasta la organización social, y el *determinismo genético*, que propone que los rasgos humanos influenciados por genes son características relativamente fijas y difícilmente modificables por cambios en el ambiente físico y social, fueron hegemónicos durante toda la primera mitad del siglo XX y sustentaron gran parte del pensamiento científico de la época (Levins y Lewontin, 1985; Beckwith, 2002). Ese pensamiento pseudocientífico tuvo raíces ideológicas y políticas y, entre otras cosas, justificó las restricciones inmigratorias en Estados Unidos en la década de 1920, que imponían severas cuotas a grupos de provenientes del sur de Europa para “evitar la contaminación del pool genético de la población”. Otra manifestación reciente de la ideología determinista fue la tristemente célebre publicación de *The Bell Curve* (Herrnstein y Murray, 1994) que pretendió “demostrar” que los afrodescendientes en Estados Unidos son menos inteligentes que los descendientes de europeos, y sostener que los programas educacionales y sociales para mejorar las circunstancias de esas poblaciones eran por lo tanto fútiles. Otros ejemplos de políticas basadas en reduccionismo y determinismo genéticos fueron las decenas de miles de esterilizaciones forzadas que se realizaron en esa época en Estados Unidos para “resguardar el pool genético” de la población, y el genocidio de millones de personas por los nazis en aras de la “higiene racial”, ambas con el apoyo explícito de genetistas connotados de la época (Kevles, 1995).

Las propuestas de explicación de las causas de enfermedades y de variaciones en la conducta humana basadas en el determinismo genético han provenido generalmente de sectores conservadores, interesados en convencer a la sociedad de que el sistema de estratificación político, social y económico imperante es legítimo y “natural” (Duster, 1990; Rose, 1997, 2005; Rothstein, 1999; Beckwith, 2002).

Si bien los avances científicos y el progreso social han hecho retroceder a las concepciones reduccionistas, es cierto que la propia metodología de análisis del genoma implica una cierta dosis de reduccionismo, al ser necesario aislar los numerosos componentes del genoma para poder analizarlos. El problema radica en la falta de síntesis ulterior y de consideración adecuada de los contextos en que están inmersos y funcionan los genes. Si bien se sabe que no hay rasgos humanos en que no intervengan tanto factores genéticos como ambientales (Rothman & Greenland, 2005), también es cierto que estas influencias no se ejercen en forma separada, ni siquiera aditiva, sino como interacción dialéctica permanente entre genoma y factores ambientales a lo largo de toda la vida del ser humano (Levins, Lewontin, 1985). Las interacciones mismas son contextuales, dependiendo de nume-

rosos factores: el resto del genoma, la edad, el sexo, y los factores ambientales específicos considerados en su más amplia acepción (biológicos, psicológicos, sociales, etc.). Así como no existen dos personas con el mismo exacto genoma (salvo los mellizos monocigóticos), tampoco existen experiencias medioambientales exactamente iguales entre dos personas (ni siquiera entre mellizos monocigóticos criados juntos).

Los niveles de complejidad de los factores genéticos y ambientales involucrados en los trastornos mentales han desafiado hasta ahora la mayoría de los abordajes intentados para identificar factores genéticos y ambientales, y su interacción recíproca. Esto es en gran medida porque los enfoques han sido excesivamente simplistas y reduccionistas, como es el caso del abuso de la medición del parámetro denominado “*heredabilidad*”.

Las falencias del concepto de heredabilidad

Cuando todavía no se había descubierto la doble hélice del ADN, los genetistas empleaban un cálculo estadístico denominado *heredabilidad* para estimar la contribución relativa de la genética y el ambiente a la *variación* fenotípica que se observa en un rasgo de interés en una población (Sneicher et al., 2010). Estos cálculos fueron diseñados originalmente para el estudio de variantes vegetales en la agricultura y luego se aplicaron a variaciones en ciertos fenotipos humanos, basándose principalmente en dos métodos: a) análisis de semejanzas (concordancia) y diferencias (discordancia) entre mellizos monocigóticos y dicigóticos, y b) análisis de correlación de caracteres cuantitativos en distintos grados de parentesco.

En el primer tipo de estudios se aprovecha el hecho que la identidad genética de los mellizos monocigóticos es de 100%, mientras que en los dicigóticos es del 50%, por lo que es esperable que si el fenotipo está influido por genes, la concordancia para ese rasgo (por ejemplo: esquizofrenia, autismo, inteligencia, etc.) sea mayor en mellizos monocigóticos comparada con los dicigóticos. El medio ambiente se considera similar en casos de mellizos criados con sus padres biológicos y diferente si los mellizos fueron criados aparte. También se estudian fenotipos de interés en niños de padres con la misma patología criados en hogares con padres adoptivos con y sin esa patología. Estas variables se aplican a una fórmula matemática que mide qué porción de la *varianza* del fenotipo en la *población* estudiada es atribuible a *variación* genética y qué porción es atribuible a *variación* ambiental. La porción atribuible a *variación* genética se llamó *heredabilidad* del rasgo en cuestión. Nótese que el concepto clave aquí es el de *variación* y no de *causas* pues, por el tipo de datos que se analizan, la metodología de su obtención y los cálculos que se efectúan, la heredabilidad no puede informar sobre el peso relativo de las *causas* de un fenotipo en la población, sino sólo sobre la contribución de lo genético y lo ambiental a la *variación* de ese fenotipo (Lewontin, 1974, 2006). Lamentablemente el concepto de heredabilidad ha sido generalmente abusado pretendiendo usarlo como indicador de

causas genéticas y su peso en los trastornos en estudio (Rose, 2006).

El segundo método para estimar heredabilidad de un rasgo es por el *análisis de correlación* de fenotipos cuantitativos (por ejemplo: cociente intelectual), entre distintos grados de parentesco. Se presume que si un coeficiente de correlación de un rasgo cuantitativo aumenta con la cercanía del grado de parentesco, es indicación de influencia genética. El problema perenne en estos estudios ha sido la dificultad de controlar los factores ambientales, que también tienden a ser más similares a medida que se acercan los grados de parentesco (Snecher et al., 2010).

Además de los sesgos metodológicos mencionados, las fórmulas matemáticas empleadas para estimar heredabilidad no tienen adecuadamente en cuenta la variación producida por las interacciones genotipo-ambiente, por el apareamiento selectivo y por las interacciones no aditivas entre los genes que controlan un fenotipo determinado. Por estos y otros motivos, los cálculos de heredabilidad reflejan solamente los resultados en una población específica, en una zona geográfica dada y en un momento particular en la historia de esa población (Lewontin, 1974). En otras palabras, la heredabilidad de un fenotipo depende del contexto y puede ser mayor o menor en diferentes poblaciones, lugares y momentos históricos (Eisenberg, 2004).

A las falencias anotadas arriba en el concepto de heredabilidad, se agrega que en la práctica se ha extrapolado lo que, aun con sus limitaciones, este parámetro estadístico informa (es decir, la contribución genética a la *varianza* fenotípica de una característica en *una* población en *un* momento dado), a algo que no puede informar (es decir, qué proporción del fenotipo es *causado* por factores genéticos). La heredabilidad jamás podría ser una medida de las contribuciones respectivas de los genes y el medio ambiente a ningún fenotipo particular, pues ambos componentes están indisolublemente integrados en los procesos del desarrollo. Si bien la heredabilidad incluye ciertos cálculos para interacciones genético-ambientales, asume erróneamente que las contribuciones de genes y ambiente al fenotipo son aditivas, lo que es contrario a los conceptos modernos de interacción y complejidad en los fenómenos biológicos y sociales (Rose, 2006). La heredabilidad, por lo tanto no es una estadística útil para detectar *causas* de fenotipos (inteligencia, personalidad, enfermedad mental, etc.), ni para explicar las *causas* de las diferencias *entre* poblaciones (Lewontin, 1974; Rose, 2006).

Con los adelantos en el conocimiento de la genética humana y la interacción genético-ambiental, el uso del concepto de heredabilidad, al no poder absorber la complejidad, es cada vez más obsoleto, y efectivamente así se ha entendido en la mayoría de las áreas de la genética. La poca utilidad de fatigosas estimaciones de *heredabilidad* en Psiquiatría se debe también a que la mayoría de los trastornos mentales son heterogéneos, y las categorías actuales albergan fenotipos sólo en apariencia semejantes pero de diferentes causalidades, y cuyo análisis en conjunto no es concluyente. Curiosa-

mente, uno de los pocos campos en que este concepto sigue muy vivo es en la psicometría, la genética de la "conducta" y los trastornos mentales. Así, se continúan publicando estimaciones de heredabilidad para numerosos trastornos mentales y "conductas" como orientación sexual, tendencias políticas, compulsión a comprar, agresividad, cociente intelectual, etc. El advenimiento del secuenciamiento de nueva generación y su aplicación a los GWAS dieron transitoriamente nuevo aliento al concepto de heredabilidad y su medición en estudios de genética de la conducta y de los trastornos mentales, pero es predecible que este parámetro será reemplazado por instrumentos de análisis de fenómenos complejos a medida que aumente el conocimiento de las interacciones genético-ambientales.

Epigenética

Es conocida la capacidad de agentes ambientales (radiaciones, virus, sustancias químicas, deficiencias vitamínicas, etc.) de alterar el ADN del genoma por su acción mutagénica y causar malformaciones congénitas, cáncer, trastornos del desarrollo y enfermedades degenerativas (Pritchard, Korf, 2015). Por otra parte, como se mencionó arriba, se ha descubierto que el medioambiente puede afectar el ADN de otras maneras no antes comprobadas. Ya en 1942 el genetista Waddington había acuñado el término *epigenética* para referirse a las interacciones de los genes con su medioambiente circundante, que son las que hacen expresarse el fenotipo (Waddington, 1942). Hoy sabemos que estas influencias son capaces de activar e inactivar la transcripción de ciertos genes por modificaciones en el *epigenoma* (Hirtle, Skinner, 2007; Gibson, 2008). Este término se refiere a la composición química de las bases nitrogenadas componentes de los nucleótidos del ADN y de las histonas, las proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Por acción de influencias medioambientales diversas, ciertos segmentos regulatorios del genoma pueden sufrir la adición o sustracción de grupos metilo en sus bases citosina y adenina (metilación y des-metilación) inactivando o activando la transcripción y expresión de los genes por ellos regulados. Por otro lado, factores medioambientales también pueden ocasionar modificaciones covalentes en las histonas, que a su vez influyen la disponibilidad del ADN a los procesos de transcripción, regulando la estructura del ADN y la expresión génica. Las modificaciones epigenéticas son procesos bioquímicos influenciados por el medioambiente que afectan la función génica *sin alterar la secuencia de ADN propia del código genético de los genes*, y pueden ser reversibles pero también heredables (Feinberg, 2008; Siniscalco et al., 2013). Las variaciones en el epigenoma pueden reflejarse en el transcriptoma, es decir la porción de ADN que se está transcribiendo activamente a ARN. Dado que muchos segmentos inter-génicos del genoma (que no se transcriben a proteínas), sí lo hacen a diversos tipos de ARN que regulan la activación de genes, a través de sus acciones sobre el ADN los factores epigenéticos pueden influenciar pro-

cesos celulares como el transcriptoma, ARNoma, proteoma y metaboloma y finalmente los fenotipos resultantes (Siniscalco et al., 2013).

El redescubrimiento reciente de la epigenética está ocurriendo en una etapa del desarrollo de la tecnología genética y la bioinformática que permite, entre otras cosas, estudios de las modificaciones químicas del ADN y de la acción de los ARN regulatorios en respuesta a influencias ambientales, así como con estudios de asociación de variaciones genéticas a lo largo de todo el genoma con fenotipos diversos (GWAS). Este tipo de análisis de rasgos complejos podría explicar el efecto de ciertas influencias ambientales tempranas sobre patrones funcionales de respuesta en los procesos del desarrollo, que pueden perdurar toda la vida, predisponer a enfermedades crónicas del adulto y hasta transmitirse a la descendencia (Hirtle & Skinner, 2007). La epigenética sería el mecanismo que explicaría numerosas investigaciones en animales y estudios epidemiológicos humanos que indican que las experiencias ambientales prenatales y del período postnatal temprano influyen el riesgo de desarrollo en la vida adulta de enfermedades complejas incluyendo trastornos mentales como la esquizofrenia. La hipótesis de que el origen de muchas enfermedades del adulto está en las exposiciones ambientales que comienzan en la vida intrauterina y la niñez temprana, presume que si bien la plasticidad del desarrollo permite la adaptación del organismo a las señales ambientales tempranas, ésta puede generar patrones de respuesta que no sean tan adaptativos más tarde en la vida, cuando el medio ambiente cambia (Hirtle & Skinner, 2007; Sonuga-Barke, 2010).

Los mecanismos epigenéticos pueden ser relativamente comunes en la regulación de la activación e inactivación de genes, esencial en los procesos del desarrollo, y probablemente explicará gran cantidad de efectos ambientales sobre el fenotipo, operando a través de modificaciones funcionales en el genoma. En otras palabras, las exposiciones ambientales prenatales y postnatales podrían estar asociadas a cambios posteriores en la vida adulta a través de la alteración de marcas epigenéticas que regulan la salida de información almacenada en el genoma durante la vida y los patrones de respuesta a las señales cambiantes del medioambiente (Sonuga-Barke, 2010; Wermter et al., 2010).

También hay evidencias de que, si bien los factores que producen cambios epigenéticos son medioambientales, las modificaciones funcionales que causan en el genoma pueden ser persistentes y aun transmitirse a la descendencia. La profundización de estas investigaciones debiera contribuir a desterrar la dicotomía herencia/ambiente (naturaleza/nutrición) y las concepciones reduccionistas y deterministas que deifican el rol del genoma como rector absoluto y fuera de contexto del desarrollo humano (Eisenberg, 2005; Holtz et al., 2006; Hirtle, Skinner, 2007).

Los trastornos mentales

La complejidad de los fenómenos de Salud Mental y de trastornos mentales es de gran magnitud y a lo

largo de la historia han sido numerosas las teorías que intentaron explicar la influencia de factores genéticos, ambientales y sociales, sus interacciones recíprocas y su importancia relativa. Estas teorías y explicaciones han ido variando con el tiempo, en gran medida dependiendo de las concepciones cambiantes sobre la naturaleza humana, el contexto histórico, político y cultural del momento, y las relaciones de poder imperantes entre clases sociales. La complejidad de los fenómenos de la mente y sus variaciones normales y patológicas han hecho aún más difícil atribuir causalidades cuando las propias definiciones nosológicas siguen siendo controvertidas y dependientes de factores históricos y culturales (Kendler, 2005, 2009).

Una constante durante los siglos XIX y XX ha sido la controversia sobre el papel relativo de la herencia y el medio ambiente en la expresión de las características humanas, especialmente las relacionadas con la conducta, la inteligencia y las “desviaciones” de la Salud Mental. La propia definición de lo que constituye una “desviación” (y no simplemente una manifestación de la diversidad humana) ha ido cambiando por factores históricos, políticos y sociales más que por avances en el conocimiento. Detrás de cada postulado sobre el peso relativo de lo hereditario y lo adquirido en las variaciones de la mente humana subyacen, en forma ostensible u oculta, sesgos y prejuicios abonados por las relaciones de poder y la cultura de cada época. Así ha ocurrido, por ejemplo, con los intentos de “probar” mediante manipulaciones de diverso tipo (p. ej., diseñando en Estados Unidos pruebas de “inteligencia” para clase media blanca) para “demostrar” que los afroamericanos descendientes de los esclavos son de inteligencia inferior y que las clases altas blancas habían llegado a sus posiciones de poder por su superioridad mental natural (Gould, 1981).

En el campo de los trastornos mentales se han dado evoluciones que, si bien en parte han dependido del avance del conocimiento y la aplicación de nuevas tecnologías diagnósticas, siguen estando muy influenciadas por factores corporativos profesionales e intereses económicos de diversas industrias (farmacéuticas, biotecnológicas, diagnósticas y otras), que a la vez que medicalizan excesivamente el problema, recurren a paradigmas estigmatizantes sobre las personas con trastornos mentales. Recientemente, se ha propuesto en relación al autismo, un cambio de enfoque: “...escuchar lo que las personas autistas dicen, combinado con tareas compartidas en los servicios clínicos, de manera interdisciplinaria pero con reglas jerárquicas, así como confrontar pacíficamente entre objetivos científicos y clínicos, previene el secuestro del autismo con propósitos corporativos o ideológicos” (Motttron, 2011).

El entusiasmo generado por las tecnologías de secuenciación de última generación ha motivado inversiones millonarias en una suerte de “cruzada” para encontrar las causas genéticas de los trastornos mentales. Lo cierto es que hasta ahora los resultados han sido muy modestos y no han hecho mucho más que demostrar algo obvio y predecible: que aunque la definición de los principales

trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, depresión mayor, depresión bipolar, autismo) sigue siendo controversial, estos rasgos están influidos por variaciones en múltiples genes, que sin embargo, explican sólo un bajo porcentaje de cada trastorno. Una cita típica de esta realidad es la siguiente, en relación al trastorno del espectro autístico (TEA): “el fenotipo del TEA puede resultar de una red regulatoria compleja que involucra factores genéticos, epigenéticos y ambientales, así como fluctuaciones estocásticas” (Bourgeron, 2015). Si bien este tipo de aseveraciones es meritorio por atender a todos los factores posiblemente causales, comprueba que, a pesar de que repetidamente se hace mención a las “influencias ambientales y sociales” de los trastornos mentales, los estudios de causalidad sólo suelen ocuparse de ellos cuando se demuestra un efecto epigenético (ver más adelante), como si fuera el único mecanismo por el que el medio ambiente puede influir en la Salud Mental.

Búsqueda de genes causales de trastornos mentales

La clasificación actual de los trastornos psiquiátricos refleja síndromes clínicos de etiología desconocida y está basada en descripciones históricas provenientes de clínicos prominentes durante los últimos 25 años (Psychiatric Genomics Consortium, 2013). La búsqueda de causas de los complejos fenómenos que rodean a los trastornos mentales del desarrollo ha estado hegemonizada por el énfasis en la variación genética, con menor atención de las influencias ambientales sobre el fenotipo y las interacciones del medio ambiente con el genoma. Si bien en el discurso se reconoce la importancia de las interacciones genético-ambientales, el foco está puesto en la identificación de genes. Con la excepción de la minoría de enfermedades monogénicas que presentan trastornos psiquiátricos, la mayoría de asociaciones detectadas entre variaciones génicas y fenotipos psiquiátricos específicos son de baja significación, explican solo una fracción muy pequeña de la frecuencia del trastorno y tienen poca plausibilidad biológica.

La metodología para encontrar genes responsables ha ido cambiando con el desarrollo de la tecnología. En la década del 70 se trataba de *mapear* (ubicar en el genoma) genes de enfermedades monogénicas conocidas, por medio de métodos de ligamiento génico, asociación familiar, genes candidatos y otros. Una vez mapeado un gen, se utilizaban técnicas de genética molecular para establecer su secuencia de bases y las mutaciones causales de la enfermedad. Estas investigaciones dieron excelentes resultados en enfermedades monogénicas y hasta la actualidad han detectado genes y sus mutaciones en aproximadamente 5000 enfermedades monogénicas (Pritchard, Korf, 2015).

El paso siguiente en las investigaciones en genética humana ha sido abordar enfermedades y trastornos de etiología desconocida o compleja (multifactorial), en las que se sospecha que intervienen factores genéticos, e intentar hallar genes responsables. En este campo, y particularmente en los trastornos psiquiátricos multifactoriales

por interacción genético-ambiental (la inmensa mayoría) los resultados no han sido tan halagüeños. Un problema que ha complicado mucho el estudio de los fenotipos psiquiátricos ha sido la relativa arbitrariedad y las diferencias entre especialistas, de cómo se han estado definiendo los fenotipos, que no dependen sólo de factores orgánicos o genéticos, sino también de factores contextuales históricos, sociales, culturales y políticos (Kendler, 2009). A la definición poco rigurosa de los fenotipos de estudio, se agregaba la baja sofisticación en el tratamiento de las variables ambientales que sin duda influyen y son seguramente causas principales de depresión o agresividad. No es de extrañar entonces que muchos estudios de este tipo no hayan podido ser replicados.

En general, y a pesar de algunas publicaciones optimistas, el descubrimiento de genes vinculados a trastornos como la depresión y la esquizofrenia ha sido escaso y decepcionante. Esta falencia es aún más notoria en la búsqueda de genes de susceptibilidad para algunos de los rasgos preferidos por los genetistas de la conducta, como la “conducta antisocial”, el alcoholismo o el “déficit de atención e hiperactividad”, en los que de por sí es muy cuestionable la operación de transformar interacciones humanas complejas en supuestos fenotipos biológicos definidos y fijos. La mayoría de estos estudios no han podido ser replicados o validados por investigaciones ulteriores, o no han tenido significación estadística suficiente (el lector interesado en una buena revisión del tema hará bien en leer a Wermter et al, 2010).

Estudios de asociación genómica amplia (GWAS)

Como se mencionó anteriormente, desde hace varios años los avances de la tecnología genómica permiten analizar variaciones de ADN en genes y espacios intergénicos a lo largo todo el genoma a un costo aceptable (al menos en países con economías de altos ingresos). Se trata de los *estudios de asociación genómica amplia* (“GWAS” por sus siglas en inglés: *genome wide association studies*). En los GWAS se hace un escaneo de todo el genoma en casos y controles y se comparan centenares de miles de polimorfismos genéticos (SNPs u otros) de pacientes con el fenotipo en estudio con los de controles sin el fenotipo en cuestión (Pearson, Manolio, 2008, Hardy, Singleton, 2009; Manolio, 2009). De esa manera, sin ninguna hipótesis y yendo literalmente “a la pesca”, se está intentando encontrar variantes genéticas en sitios particulares del genoma que informen sobre susceptibilidades genéticas para desarrollar un fenotipo determinado. En los últimos años ha habido una explosión en la cantidad de GWAS realizados para innumerables fenotipos complejos de trastornos mentales: autismo, esquizofrenia, depresión mayor y otras. Para cada una de estas enfermedades se han comparado frecuencias alélicas de “variantes de riesgo” en centenares de miles de sitios polimórficos (SNPs, CNVs), en casos *versus* controles. Así, se han publicado centenares de variantes comunes cuyas frecuencias alélicas están aparentemente correlacionadas estadísticamente a algunos de estos trastornos. Si bien se han encontrado algunas variantes, las asociaciones

con los fenotipos de interés suelen ser muy débiles (con riesgos relativos inferiores a 1.5), están presentes en muy baja proporción de pacientes con el fenotipo estudiado, y muchas de ellas no tienen utilidad clínica pronóstica o terapéutica (McClellan & King, 2010). Es probable que muchas de las asociaciones estadísticas encontradas puedan haber ocurrido al azar, como es de esperar cuando se prueban miles de asociaciones.

Es importante hacer notar que en el caso de los rasgos complejos, aun cuando se encuentra una variante genética asociada a una característica, ninguna de ellas es *determinante* del fenotipo en cuestión. En cambio, la variante sólo conferiría una susceptibilidad genética para interactuar con los factores ambientales causales de una manera tal que se produzca el fenotipo. En otras palabras, aún en los casos en que se ha hallado asociaciones significativas de variantes genéticas con ciertos fenotipos, éstas son de bajo riesgo relativo, es decir, que la probabilidad que su presencia aumente el riesgo de desarrollar el fenotipo en cuestión es muy baja. Así, aun cuando algunos GWAS han sido relativamente exitosos en encontrar variantes genéticas de interés en enfermedades psiquiátricas, no han podido aún explicar mucho del componente genético de las mismas (Goldstein, 2009; McClellan & King, 2010; Wright, Christiani, 2010).

La literatura reciente sobre la aplicación de las nuevas tecnologías genómicas para el estudio de trastornos psiquiátricos, como el autismo, la esquizofrenia, la depresión mayor, el alcoholismo y muchos otros, es muy abundante (ver buena actualización en: Sullivan, Daly, O'Donovan, 2014). Excede el propósito de este artículo examinar en detalle los adelantos en los estudios de la influencia genética de estos trastornos. Solo a guisa de ejemplo de la tendencia en estos estudios, mencionaré algunas observaciones relativas a autismo y esquizofrenia.

En el caso del trastorno del espectro autista (TEA) la influencia relativa de factores genéticos, epigenéticos y ambientales sigue en debate, lo que no ha podido ser resuelto por los estudios en mellizos (que arrojan concordancias muy variables entre los estudios) y otras correlaciones familiares. Los estudios de genética molecular encuentran asociación con por lo menos 1000 variantes SNP, cada una de las cuales proporciona un riesgo muy bajo y sin que se pueda saber todavía cuáles de esas variantes son causales. También, se encuentra que los afectados poseen a lo largo del genoma un número mayor de variantes de número de copias (CNVs en inglés) de ADN repetitivo de novo (resultado de mutaciones) en mayor proporción en pacientes versus población general (5-10% versus 1-2%) (Girirajan et al., 2013; Iossifov et al., 2014). En sólo 10-25% de individuos con TEA una única variante genética (rearrreglo cromosómico, CNV o SNP) parece ser suficientemente penetrante como para causar síntomas del trastorno (Bourcheron, 2015). Otro factor de debate es cuán importantes son las variantes comunes versus las variantes raras (Gaugler et al., 2014). Por otra parte, se ha señalado a un número creciente de genes que tendrían un rol en la plasticidad sináptica de las neuronas, lo que ha motivado la hipótesis de que las mutaciones en esos genes podrían alterar

la fuerza sináptica y distorsionar la conectividad neuronal, aumentando el riesgo de TEA. (Bourcheron, 2015; Robinson et al., 2015). El hecho crucial de que la concordancia en mellizos monocigóticos es bastante menor que el esperado 100% si la etiología fuera monogénica, indica la presencia de factores epigenéticos, estocásticos y medioambientales (Zhubi et al., 2014).

En el caso de la esquizofrenia, la historia de la Psiquiatría ha estado sumamente ligada a la perplejidad sobre lo que representa, y a los esfuerzos para desentrañar su etiología y su estigma. Los intentos de estimar el peso de los factores genéticos en su causalidad basados en estudios familiares tropezaron con la falta de definiciones claras de sus fenotipos y la falta de límites netos con otros trastornos (Flint, Munafò, 2014). Como relata Kendler en un interesante artículo (Kendler, 2014), el esfuerzo histórico de encajar la esquizofrenia en una teoría genética simple ha fracasado. Todo parece indicar que la susceptibilidad genética a la esquizofrenia resulta de centenares o miles de variantes individuales de riesgo, tanto comunes como raras. La distribución poblacional de riesgo genético para esquizofrenia está probablemente representada aproximadamente por una curva normal, en donde coexisten un modelo poligénico cuantitativo, por un lado, y rasgos determinados por *loci* genéticos mayores, por el otro. Kendler concluye que la impresión original de Kraepelin y Bleuler de que existe un "espectro de trastornos esquizofrénicos" donde están representados trastornos más leves dentro de un continuo (Kendler, 1985), es probablemente correcta. Por otra parte, los estudios del grupo de Arnedo (Arnedo, Svrakic, Del Val et al., 2015), usando GWAS de SNPs en casos y controles, identificaron un número moderado de grupos de SNPs relacionados, asociados a un riesgo de 70% o mayor de esquizofrenia. Estas "redes genotípicas" estaban asociadas con productos génicos y síndromes clínicos distintivos, permitiéndoles concluir que la esquizofrenia es un grupo de trastornos con influencia genética causados por un número moderado de redes genotípicas separadas asociadas a varios síndromes clínicos distintivos. La evidencia parece sugerir que en la mayoría de los casos las personas con esquizofrenia difieren cuantitativamente y no cualitativamente de los individuos no afectados (Bigdeli et al., 2014). Los esfuerzos de la biomedicina reduccionista, que pretendió demostrar que la esquizofrenia provenía de una causa aberrante única, parecen haber fracasado.

El debate actual es sobre el por qué esas presuntas variantes genéticas "de riesgo" explican tan poco de la variación en la expresión de los trastornos mentales. Parece haber consenso en que ahora hay que dedicarse a la *secuenciación total del genoma* en casos y controles para encontrar variantes raras, presumiendo que la mayoría de las causas genéticas identificables serían variantes de muy baja frecuencia (McClellan & King, 2010; Goldstein, 2009; Manolio, 2009; McCarthy et al., 2008). Por otro lado, sin embargo están los que piensan que no se han encontrado más causas genéticas de trastornos complejos simplemente porque no las hay fuera del contexto ambiental, y que en realidad lo que hay que estu-

diar son las interacciones genético-ambientales (Holtz, et al., 2005; Wermter et al., 2010). Estos resultados no debieran extrañar cuando se considera la evidencia de que el riesgo atribuible a factores ambientales en otras enfermedades comunes como el cáncer de colon, la arteriosclerosis coronaria, la diabetes tipo II y los accidentes cerebrovasculares, es superior al 80% (Willett, 2002). Esta realidad seguramente interviene aún con más fuerza en los trastornos de la conducta (Alper, 2002).

Efectos del medio ambiente sobre el genoma: Interacción genético-ambiental

La importancia de las interacciones genético-ambientales en la producción de fenotipos de trastornos mentales y de la conducta es ampliamente reconocida en la literatura (Alper, 2002; Eisenberg, 2005; Gibson, 2008; Sonuga-Broke, 2010). La interacción genético-ambiental se refiere a situaciones donde el fenotipo puede deberse a efectos de genes, cuya acción, sin embargo, está influida por variaciones en el ambiente. También puede decirse que el fenotipo se debe a factores ambientales, cuyos efectos varían de acuerdo a características genéticas del organismo (susceptibilidad genética) (Shahanan & Hofer, 2005). Aunque tanto factores genéticos como ambientales juegan importantes papeles en la causalidad de enfermedades y conductas complejas (trastornos de conducta, conductas relacionadas a la salud, motivaciones, psicopatologías) la interacción combinada entre genes y factores ambientales es mayor que sus efectos independientes (Grigorenko, 2005). Y a pesar de las evidencias de que las conductas humanas complejas y las enfermedades evolucionan a través de interacciones entre genotipo y ambiente, son pocos los estudios empíricos que investigan esta interacción (Shahanan & Hofer, 2005). Los pocos estudios de interacción genético-ambiental realizados suelen tomar fenotipos más o menos arbitrariamente definidos (depresión, hiperactividad, agresividad, etc.) y los analizan en forma dicotómica en función de ciertas experiencias ambientales (maltrato, estrés, etc.) y de ciertos marcadores genéticos de productos que supuestamente tienen relación con el fenotipo. La superficialidad y el reduccionismo de estos análisis son tales que no deben extrañar sus pobres resultados. En cambio, lo que ha faltado hasta ahora en los diseños de investigación es una sofisticación mayor en la definición de fenotipos y una consideración más seria y compleja de las variables ambientales en juego (Caspi, Moffit, 2006; Dick, Riley, Kendler, 2010; Wermter, 2010).

Uno de los problemas es que el ambiente que rodea a los trastornos mentales es analizado generalmente en forma transversal y no con una perspectiva longitudinal en el curso de la vida. Por otra parte, la propia noción de "ambiente" suele estar muy acotada y dicotomizada, con un sesgo hacia el medio ambiente biológico y poca capacidad de análisis del medio ambiente psicosocial. En este sentido, varios autores llaman la atención acerca de que el contexto social es parte del medio ambiente en el que viven, interactúan y se desarrollan los seres humanos, por lo que el estudio de la interacción de factores

ambientales con la constitución genética debe incluirlo (Shahanan & Hofer, 2005; Seabroka & Avisona, 2010). Las evidencias de que la posición en la estructura social causa variaciones en salud son abrumadoras (Turner, Wheaton, & Lloyd, 1995). Se incluyen entre las causas sociales de las desigualdades en salud aquéllas relacionadas con la estructura social general (clase social, género, condiciones de vida y trabajo, etnicidad, etc.) y aquéllas relacionadas con "estilos de vida" (dieta, actividad física, acceso a servicios de salud, etc.). En todos los aspectos de salud y enfermedad, las personas de clase social más alta, con más educación, dinero, prestigio y conexiones sociales tienen menores probabilidades de sufrir enfermedades (Link & Phelan, 1995; Seabroka & Avisona, 2010; World Health Organization, 2008; Evans et al., 2011).

Es evidente que el contexto social es fundamental para entender los problemas del desarrollo y las eventuales interacciones genético-ambientales, y por ende debe ser incluido entre los factores del medio ambiente a considerar en cualquier estudio de interacción genético-ambiental (Eisenberg, 2004, 2005).

Conclusiones

Podemos concluir estas someras reflexiones sobre el rol de los genes en los trastornos psiquiátricos aseverando que "todos los rasgos humanos son 100% genéticos y 100% ambientales" (Rothman, 2005), implicando que lo genético está siempre presente, y lo ambiental también, y que *todas* las características humanas, normales y patológicas, son producto de la interacción entre el medio ambiente y los genes. Al decir del pionero de la Psiquiatría social que fue León Eisenberg: "La expresión génica está ligada al contexto medioambiental: los genes marcan los límites de lo posible, los medioambientes determinan lo que se manifiesta en la realidad. La epidemiología de las enfermedades en las poblaciones humanas continuará reflejando dónde y cómo vive la gente, el aire que respiran, el agua que beben, lo que comen, la energía que gastan, las ocupaciones que tienen, el estatus que tienen en el orden social de sus comunidades, si están socialmente aisladas o rodeados de amigos y familia, y la calidad y cantidad de atención médica que reciben. Los desarrollos en genómica servirán para subrayar la importancia de lo social en la patofisiología de las enfermedades" (Link, Phelan, 1995; Eisenberg, 2005).

También es claro que los problemas que enfrenta la ciencia para establecer causas de enfermedades y conductas son de una complejidad inédita, desde definiciones epistemológicas de lo que es "normal" y "patológico", pasando por los prejuicios sociales y culturales sobre diversidad humana, y llegando a los desafíos de investigaciones capaces de aprehender la complejidad humana sin recurrir a reduccionismos de ninguna naturaleza. En particular, el reduccionismo genético ha causado y continúa causando mucho daño, tanto al conocimiento como a la gente que sufre sus consecuencias de discriminación y estigmatización por poseer rasgos de cualquier tipo ("genético" o "ambiental") que la hacen diferente.

No cabe duda de que actualmente el péndulo del interés científico está inclinado a desentrañar los fenómenos de *natura* por sobre los de *nurtura*, sesgo que se explica por razones económicas, políticas y de relaciones de poder social, y no por razones científicas. Sin embargo, es totalmente imposible analizar la condición humana dicotomizando lo genético de lo social-ambiental (Holtz et al., 2006).

Finalmente, queda el desafío de hacer investigaciones sobre trastornos mentales desprovistas de los sesgos y prejuicios que han caracterizado hasta ahora a las mismas, en un mundo con un nivel tan bajo de justicia social y tan alto de inequidades aceptadas e incluso estimuladas por el orden económico imperante. El desafío aún mayor es asegurar que el conocimiento así generado se utilice para promover la salud mental en equidad ■

Referencias bibliográficas

- Alper, JS. Genetic complexity in human disease and behavior. Alper JS, Ard C, Asch A, Beckwith J, Conrad P, Geller LN. *The Double-Edged Helix. Social Implications in a Diverse Society*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2002. p. 17-38.
- Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Fanous AH, Pato MT, Pato CN, de Erausquin GA, Cloninger CR, Zwir I. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. *Am J Psychiatry* 2015. 172(2):139-53.
- Beckwith, J. Geneticists in Society, Society in Genetics. In: Alper JS, Ard C, Asch A, Beckwith J, Conrad P, Geller LN. *The Double-Edged Helix. Social Implications in a Diverse Society*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2002. p. 39-57.
- Biesecker LG, Green RC. Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. *N Engl J Med* 2014. 370:2418-25.
- Bigdeli TB, Bacanu SA, Webb BT, Walsh D, O'Neill FA, Fanous AH, et al. Molecular validation of the schizophrenia spectrum. *Schizophr Bull* 2014; 40: 60-65.
- Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autistic spectrum disorder. *Nature Rev Neuroscience* 2015. 16:551-563.
- Buchanan, JA, Scherer, SW. Contemplating effects of genomic structural variation. *Genet Medicine* 2008. 10(9). p. 639-647.
- Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Rev Neuroscience* 2006. 7; 583-590.
- Dick DM, Riley B, Kendler KS. Nature and nurture in neuropsychiatric genetics: where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci* 2010. 12(1):7-23.
- Duster T. Race and the reification of science. *Science* 2004. 307:1050.
- Eisenberg L. Social psychiatry and the human genome: contextualising heritability. *Brit J Psychiatry* 2004. 184,101-103.
- Eisenberg L. Are genes destiny? Have adenine, cytosine, guanine and thymine replaced Lachesis, Clotho and Atropos as the weavers of our fate? *World Psychiatry* 2005. 4(1): 3-8.
- Evans JP, Meslin EM, Marteau TM, Caulfield T. Deflating the Genomic Bubble. *Science* 2011. 331:861.
- Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine - An Updated Primer. *N Engl J Med* 2010; 362:2001-11.
- Feinberg AP. Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *JAMA* 2008. 299, (11):1345.
- Ferguson-Smith, MA. Cytogenetics and the evolution of medical genetics. *Genet Medicine* 2008. 10(8):553-559.
- Flint J, Munafò M. Genetics: Finding Genes for Schizophrenia. *Curr Biol*. 2014 Aug 18; 24(16): R755-R757.
- Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet* 2014. 46 (8):881-885.
- Gibson G. The environmental contribution to gene expression profiles. *Nature Rev Genet* 2008. 9, 575-581.
- Girirajan S, Johnson RL, Tassone F, Balciuniene J et al. Global increases in both common and rare copy number load associated with autism. *Human Molecular Genetics* 2013. 22 (14) 2870-2880.
- Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 2009. 360, 1696-1698.
- Gould, SJ. *The mismeasure of man*. 1981. New York: WW Norton.
- Hardy J, Singleton A. Genomewide Association Studies and Human Disease. *N Engl J Med* 2009. 360(17):1759-1768.
- Herrnstein RJ, Murray C. *The Bell Curve: Reshaping of American Life by Differences in Intelligence*. New York: Simon and Schuster. 1994.
- Hirtle LJ, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Rev Genet* 2007. 8, 253-262.
- Holtz TH, Holmes S, Stonington S, Eisenberg L. Health is still social: Contemporary examples in the age of the genome. *PLoS Med* 2006. 3(10):e419.

27. Ioannidis JP. Genetic associations: false or true? *Trends Mol Med* 2003. 9:135-138.
28. Kaminker P, Woloski PM. De tal palo... ¿tal astilla? Enfoques de la Genética Clínica en la Práctica de la Consulta Psiquiátrica. *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría*, 2012. p. 446-457.
29. Kendler KS. Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder: a historical perspective. *Schizophr Bull* 1985. 11:538-553.
30. Kendler KS. Psychiatric Genetics: A Methodologic Critique. *Am J Psychiatry* 2005. 162:3-11.
31. Kendler KS. A historical framework for psychiatric nosology. *Psychological Medicine* 2009. 39, 1935-1941.
32. Kendler KS. A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2014. 1-7.
33. Kendler KS. The nature of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2016. 15:5-12.
34. Kevles DJ. In the Name of Eugenics. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press. 1995.
35. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014. 515 (7526):216-221.
36. Latham KE, Sapienza C, Engel N. The epigenetic lora: gene-environment interactions in human health. *Epigenomics* 2012. 4 (4):383-402.
37. Levins R, Lewontin RC. The Dialectical Biologist. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1985.
38. Lewontin RC. The analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Hum Genet* 1974. 26:400-11. (*Int J Epidemiol* 2006;35:520-25.)
39. Lewontin RC. Biology as Ideology: The Doctrine of DNA. Ontario: Stoddart, 1992.
40. Lewontin RC. Commentary: Statistical analysis or biological analysis as tools for understanding biological causes. *Int J Epidemiol* 2006. 35:536-537.
41. Lewontin RC, Rose S, Kamin LJ. No está en los genes. Racismo, genética e ideología. Buenos Aires, Editorial Crítica. 2003.
42. Link B G, Phelan J. Social conditions as fundamental causes of disease. *Journal of Health and Social Behavior* 1995. Extra Issue, 80-9.
43. Manolio TA, Collins FA, Cox NJ, Goldstein DB et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 Oct 8; 461(7265): 747-753.
44. Manolio TA. Genome Wide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *N Engl J Med* 2010. 363:166-76.
45. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA and Hirschhorn JN. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Rev Genet* 2008. 9:356-369.
46. McClellan J, King M-C. Genetic Heterogeneity in Human Disease. *Cell* 2010. 141:210-217.
47. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, Intellectual Disability, and Autism. *N Engl J Med* 2012. 366:733-43.
48. Mottron L. The power of autism. *Nature* 2011. 479:33-35.
49. Pearson TA, Manolio TA. How to Interpret a Genome-wide Association Study. *JAMA* 2008. 299 (11):1335.
50. Penchaszadeh VB. Del genoma a la salud. En: A. Díaz, D. Golombek (comps). ADN, 50 años no es nada. Buenos Aires, Siglo XXI Editores, 2004. p.150-160.
51. McGrath JJ, Bo Mortensen P, Visscher PM, Wray NR. Where GWAS and Epidemiology Meet: Opportunities for the Simultaneous Study of Genetic and Environmental Risk Factors in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013. 39(5):955-959.
52. Pritchard DJ, Korf BR. Genética Médica. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 232 págs. 2015.
53. Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013. 45(9):984-994.
54. Rappaport SM. Discovering environmental causes of disease. *J Epidemiol Community Health* 2012. 66:99-102.
55. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009. 301:2462-2471.
56. Robinson EB, Neale BM, Hyman SE. Genetic research in autism spectrum disorders. *Curr Opin Pediatrics* 2015. 27 (6): 685-691.
57. Rose SPR, Lewontin RC, Kamin L. Not in Our Genes. Penguin, London, 1984.
58. Rose S. A perturbadora ascensão do determinismo neurogenético. *Ciência Hoje*. 1997. Vol 21/No. 126:18-27.
59. Rose SPR. Commentary: Heritability estimates-long past their sell-by date. *Int J Epidemiol* 2006. 35; 525-527.
60. Rothman KJ, Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology 2005. Suppl 1, Vol 95, No. S1, 144-150.
61. Rothstein MA. Behavioral genetic determinism. Its effect on culture and law. En: Behavioral Genetics. The Clash of Culture and Biology, RA Carson y MA Rothstein, editores. Johns Hopkins Press, Baltimore.
62. Seabrooka JA, Avisona WR. Genotype-environment interaction and sociology: Contributions and complexities. *Social Sci Med* 2010. 70, 1277-1284.
63. Sneicher M, Antonarakis S, Motulsky A. Vogel and Motulsky's Human Genetics. *Problems and Approaches*. Springer Verlag: Heidelberg. 2010.
64. Shanahan MJ, Hofer SM. Social context in Gene-Environment Interactions: Retrospect and Prospects. *The Journal of Gerontology* 2005. 60B, 65.
65. Shanahan, M. J., & Boardman, J. D. Gene-environment interplay across the life course: overview and problematics at a new frontier. In J. Z. Giele, & G. H. Elder, Jr. (Eds.), *Methods of life course research: Qualitative and quantitative approaches*. Thousand Oaks, CA: Sage. 2009.
66. Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, Antonucci N. Epigenetic findings in autism: New perspectives for therapy. *Int J Environ Res Public Health* 2013. 10(9), 4261-4273.
67. Smoller JW, Craddock N, Kendler K, et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013. 381:1371-1379.
68. Sonuga-Barke EJS. 'It's the environment, stupid!' On epigenetics, programming and plasticity in child mental health. *J Child Psychol Psychiat* 2010. 51, 113-115.
69. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan, M. Genetic Architectures of Psychiatric Disorders: The Emerging Picture and Its Implications. *Nat Rev Genet* 2014. 13(8): 537-551.
70. Waddington C.H. The epigenotype. *Endeavor*. 1942; 1:18-20.
71. Wade N. A decade later, gene map yields few new cures. *New York Times*, 13 Junio, 2010. [Internet]. Disponible en: www.nytimes.com.
72. Wermter AK, Laucht M, Schimmelmann BG, Banaschewski T, Sonuga-Barke EJS, Rietschel M, Becker K. From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene X environment interaction in mental disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010. 19:199-210.
73. Willet WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002. 296:695-698.
74. World Health Organization (2008) Social Determinants of Health. [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/.
75. Wright RO, Christiani D. Gene-environment interaction and children's health and development. *Current Opinion in Pediatrics* 2010, 22:197-201.
76. Yesupriya, A, Yu, W, Clyne, M, Gwinn, M, Khoury. The continued need to synthesize the results of genetic associations across multiple studies. *Genet Med* 2009. 10(8) 633-635.
77. Zhubi A, Cook EH, Guidotti A, Grayson DR. Epigenetic Mechanisms in Autism Spectrum Disorder. *International Review of Neurobiology* 2014, Volume 115:203-233.

Epigenética 2.0: las múltiples caras del genoma

Marcelo Rubinstein

*Doctor en Ciencias Químicas, Universidad de Buenos Aires
Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires
E-mail: mrubins@dna.uba.ar*

Resumen

La epigenética es la rama de la genética que estudia las relaciones dinámicas entre genotipos estables y fenotipos variables. Para ello intenta descubrir mecanismos moleculares que expliquen cómo diferentes nutrientes y hormonas, cambios ambientales y experiencias emocionales, sociales y cognitivas modifican la expresión de genes y de conductas, incluso de forma permanente. La Psiquiatría observó tempranamente que enfermedades con fuerte base genética como la esquizofrenia muestran una concordancia entre gemelos cercana al 50%, evidenciando la importancia de la carga genética, así como la existencia de variables ambientales que estimulan o reprimen desarrollos fenotípicos. El interés por la epigenética cobró fuerza en los últimos años producto de descubrimientos fundamentales en el campo de la genética molecular y conductual, aunque dentro de esta trama aún conviven saberes comprobados con expectativas ficcionales y conceptos equivocados. ¿Es posible acaso que variantes epigenéticas incidan sobre temperamentos y conductas humanas? ¿Será que el abuso y el maltrato infantil dejan marcas epigenéticas duraderas en el ADN de las víctimas? ¿Tendrán los estados bipolares un correlato en estados epigenéticos diferentes? Estudiar estos temas es complicado, pero experimentos en animales sugieren que estas conjeturas son atendibles, si bien aún es grande la distancia entre hipótesis y evidencias comprobadas científicamente.

Palabras clave: Epigenética - Cromatina - Metilación - Acetilación - Genética conductual

EPIGENETICS 2.0: THE MULTIPLE FACES OF THE GENOME

Abstract

Epigenetics is the branch of genetics that studies the dynamic relationship between stable genotypes and varying phenotypes. To this end, epigenetics aims to discover the molecular mechanisms that explain how different nutrients and hormones, environmental changes, and emotional, social and cognitive experiences modify gene expression and behaviors, even permanently so. Psychiatry has learned that diseases with strong genetic predisposition, such as schizophrenia, show a concordance of around 50% between monozygotic twins, thus evidencing the importance of the genetic background and the presence of environmental variables that stimulate or block phenotypic development. The interest in epigenetics has increased during the last few years due to fundamental discoveries made in molecular and behavioral genetics, although within this framework factual knowledge coexists with fictional expectations and wrong concepts. Is it possible that epigenetic variants modify temperament and human behavior? May abused or neglected children develop long-lasting epigenetic marks in their DNA? May bipolar states correlate with different epigenetic signatures? Studying these subjects is not an easy task, but experiments performed in lab animals suggest that these conjectures are reasonable, although there is still a long distance between hypotheses and scientifically proven facts.

Keywords: Epigenetics - Chromatin - Methylation - Acetylation - Behavioral genetics

La oruga avanza en zigzag por el borde de la rama mientras termina de comer una hojita que desaparece lentamente por su boca. Es el último bocado de un largo y abundante desayuno. El último antes de comenzar un viaje en el cual ya no habrá más nada para comer. Está tan gorda que dar un paso le cuesta una enormidad. Entonces se queda tiesa, inmóvil, y comienza a cubrir su cuerpo con una seda espesa que me impide distinguir su contorno. Dentro de ese biombo de seda se esconde una de las transformaciones más asombrosas del reino animal. Como en un juego de cajas chinas, la oruga se convierte en crisálida. La miro desde varios lados y no distingo ningún movimiento. Parece estar dormida, o muerta. Sin embargo, por dentro, el programa genético sigue su curso sin pausa reservando lo más hermoso para el final. Sin desviarse un semitono de una partitura perfecta, la metamorfosis alcanza su *allegro vivace* final haciendo vibrar con fuerza la crisálida hasta agrietar su andamio de seda dejando aparecer las alas jóvenes y brillantes de una mariposa que inicia su vuelo en libertad. Oruga, crisálida y mariposa. Tres interpretaciones distintas de una misma partitura, del mismo repertorio genético, del mismo genoma. ¿Es arte? ¿Es magia? Nada de eso. Es la epigenética en acción: un conjunto de mecanismos moleculares que regulan la funcionalidad del genoma modificando fenotipos sin alterar la secuencia primaria del ADN, el genotipo.

Los genomas de dos gemelos monocigóticos son idénticos debido a que ambos hermanos son producto de la división temprana de un embrión único. Hasta qué punto esa identidad genética condiciona el devenir de vidas idénticas es casi lo mismo que preguntarnos hasta qué punto el genoma de cada uno de nosotros determina nuestro destino. La teoría de la relatividad especial presentada por Albert Einstein en 1905 tuvo una derivación curiosa que alcanzó popularidad incluso en quienes nunca llegaron a comprenderla; la historia de dos hermanos gemelos de 35 años que se despiden cuando uno de ellos inicia un viaje espacial durante 40 años a velocidades cercanas a la de la luz. Al regresar a nuestro planeta grande es la sorpresa del gemelo viajero al ver a su hermano tan avejentado, pero mucho mayor es la sorpresa de éste al ver que su hermano está prácticamente igual a cuando partió en su cohete. Pero no hacen falta sistemas referenciales acelerados para observar variaciones fenotípicas entre dos gemelos con genotipos idénticos. Experiencias individuales distintivas van moldeando personalidades únicas diferenciables que son más marcadas entre gemelos entregados en adopción al nacer que entre pares de gemelos criados en el mismo entorno familiar. La psiquiatría aprendió hace tiempo que enfermedades con fuerte base genética como la esquizofrenia muestran una concordancia entre gemelos de alrededor del 50 % evidenciando que la carga genética juega un papel fundamental pero que también existen variables ambientales que estimulan o reprimen posibles desarrollos fenotípicos. La epigenética apunta a comprender las relaciones dinámicas que existen entre genotipos estables y fenotipos variables.

Para ello se propone descubrir los mecanismos moleculares que revelan los múltiples rostros del genoma y analizar cómo diferentes nutrientes y hormonas; experiencias emocionales, sociales y cognitivas; y cambios ambientales y meteorológicos pueden modificar caracteres, incluso de forma permanente, remitiendo a la frase de J.P. Sartre *cada hombre es lo que hace con lo que hicieron de él*. También Freud reflexionó sobre las relaciones que existen entre lo innato, las experiencias infantiles y las perturbaciones de la vida adulta a través las Series Complementarias que sirven como punto de partida para explicar el origen de la neurosis. Hoy entendemos cómo se escribe la partitura genómica con la que llegamos al mundo. Lo que nos gustaría entender es cómo dentro de las innumerables interpretaciones posibles terminamos escuchando la versión que nos tiene acostumbrados y de qué manera y hasta qué punto es posible modificarla. Escribo estas líneas en tiempos de los Juegos Olímpicos de Río 2016 y surge una vez más la misma pregunta que hace 4 años. ¿El atleta nace o se hace? La respuesta científica es obvia pero cada entrenador dice algo diferente cuando los periodistas le preguntan por su discípulo revelando que aún no está claro el tema, incluso para quienes viven de eso.

El interés por la epigenética aparece de manera fragmentada en la historia del pensamiento científico pero en los últimos años cobró una presencia vital propia, producto de una serie de descubrimientos concatenados en el campo de la biología y la genética molecular así como el desarrollo de tecnologías genómicas, potentes algoritmos bioinformáticos, anticuerpos con altos niveles de selectividad y sensibilidad, y ratones con modificaciones genéticas complejas e innovadoras. La epigenética llegó para quedarse dibujando tras su paso una estela donde conviven saberes comprobados y reproducibles con expectativas puramente ficcionales y conceptos esencialmente equivocados. Por eso resulta saludable hacer un alto en el camino para conocer qué sabemos hoy sobre el paisaje epigenético que anticipó C. Waddington en 1957 (1), cuáles son sus bases moleculares y bioquímicas, cómo operan durante el desarrollo embrionario y la diferenciación celular, cómo modifican el funcionamiento de sistemas fisiológicos, circuitos neuronales y conductas complejas, y cómo cuando estos mecanismos regulatorios fallan aparecen disfunciones y enfermedades de base epigenética. Es importante tener en cuenta que si bien existe una variada gama de modificaciones epigenéticas que permiten convertir la información rígida del genoma de un individuo en un prisma de infinitas opciones fenotípicas, estas no dejan de tener un alcance limitado. Cada uno de nuestros hijos tendrá infinitas posibilidades fenotípicas asociadas a infinitos epigenomas posibles pero que se despliegan, a su vez, dentro de un rango estrecho que delimita su propio genoma. Como el conjunto de números pares, es infinito en sus posibilidades pero infinitamente menor a sus imposibilidades, ya que no admite impares, racionales, reales, ni números imaginarios.

Un poco acerca del genoma humano en acción

Los 23 pares de cromosomas que componen el genoma humano contienen 6 mil millones de pares de bases complementarias (A-T y C-G) que albergan unos 20-25 mil genes codificantes de proteínas, otros varios miles de genes que codifican moléculas de ARN de funciones muy variadas dentro de la maquinaria celular y unas 200-400 mil secuencias regulatorias de ADN que controlan los programas genéticos de desarrollo y las funciones de cada tipo celular a través de variadas interacciones epigenéticas. El conjunto de todos estos elementos funcionales apenas alcanza el 5% del genoma mientras que el resto, conocido comúnmente como ADN basura (*junk DNA*), está compuesto por fragmentos derivados de elementos móviles que representan casi el 50% del genoma y por secuencias repetitivas de escaso valor funcional aparente. Los elementos móviles, transposones y retrotransposones, son secuencias incorporadas originalmente a los genomas de mamíferos a partir de infecciones virales muy antiguas que hoy residen como parásitos inmovilizados mediante mecanismos de inactivación epigenética. Nuestros genomas utilizan varias armas epigenéticas para mantener silenciados a los transposones y retrotransposones y si estas inactivaciones fallaran, las células entrarían en un descontrol transcripcional terminal. Pero los elementos móviles no son los únicos que necesitan ser inactivados para que las células funcionen correctamente. También debe ser inactivada buena parte de nuestros genes codificantes de proteínas. ¿Pero cómo? ¿Acaso no los necesitamos?

Epigenética y diferenciación celular

Un humano adulto tiene unos 30 billones de células (3.10^{13}) agrupadas en unos 400-500 tipos celulares distintos que, en su conjunto, forman sus órganos y sistemas. Las células de un mismo individuo tienen un genoma idéntico. Sin embargo, cada tipo celular se especializa en utilizar un conjunto limitado y distintivo de genes para desarrollar sus funciones específicas. Un hepatocito, por ejemplo, expresa genes que codifican enzimas que procesan todo tipo de moléculas mientras que un fotorreceptor de la retina expresa genes de opsinas sensibles a la luz. Una neurona del sistema extrapiramidal, en cambio, expresa genes de receptores de dopamina, de enzimas que participan de la biosíntesis de GABA y de proteínas presentes en vesículas de liberación sináptica. Como si fueran libros de una biblioteca de unos 20-25 mil volúmenes, los genes con instrucciones para armar proteínas funcionalmente relevantes en un tipo celular deben estar accesibles para ser leídos a demanda, mientras que los que codifican para proteínas inútiles en esas células están en estanterías selladas, inactivados por mecanismos epigenéticos que impiden ser consultados. Así, sólo las células de la línea eritroide expresan las cadenas de hemoglobina, sólo los melanocitos activan genes que participan de la síntesis de melanina y sólo las células epiteliales del aparato olfatorio expresan genes que codifican receptores de odorantes. Hay tipos celu-

lares que activan la lectura de genes especiales en entornos ambientales particulares, como las células epiteliales de la glándula mamaria que expresan genes de proteínas lácteas sólo después del parto o los linfocitos que expresan genes de inmunidad sólo durante procesos infecciosos. Este extenso y minucioso proceso de diferenciación celular desde una célula inicial -la cigota- hasta un organismo adulto con cientos de tipos celulares especializados en funciones tan variadas es realmente formidable y recién ahora los científicos empezamos a entender, en términos generales y algunos particulares, cómo funciona. La biología necesitó cien años más que la física para comprender las leyes fundamentales que gobiernan su universo de acción, a pesar de que los tamaños, los tiempos y las distancias son los de un mundo más tangible y cercano a nuestra realidad cotidiana.

La represión consciente del genoma

Los mecanismos moleculares que controlan el destino de cada tipo celular y determinan la secuencia espacio-temporal del desarrollo embrionario son maravillosos. Poco antes de implantarse en el útero, el ADN presente en el centenar de células que ensamblan el embrión temprano sufre un proceso generalizado de inactivación. Los 20-25 mil libros que durante los primeros días post-fertilización estuvieron abiertos quedan ahora bloqueados, inaccesibles. Es día de inventario en la biblioteca genómica y ningún libro está disponible al público. La inactivación se logra mediante una simple reacción química llamada metilación que etiqueta las citocinas seguidas de una guanina (C-G) promoviendo un grado mayor de compactación del ADN que sella los libros -genes- dentro de cada estante -cromosoma-. Para poder sacarlos, abrirlos y leerlos tendrán que actuar otros mecanismos epigenéticos más delicados y complejos de los que nos ocuparemos más adelante. Así, las modificaciones epigenéticas alteran el funcionamiento de los genes manteniendo intacta la secuencia original del genoma.

Las citosinas metiladas atraen complejos multiproteicos que estabilizan la compactación del ADN fortaleciendo la inactivación génica. Una de estas proteínas es MeCP2 (Methyl Cytosine binding Protein 2) cuya deficiencia produce una enfermedad invalidante diagnosticada erróneamente durante décadas dentro del espectro autista, el síndrome de Rett (2). Si bien esta enfermedad es de base genética (el gen MeCP2 presenta mutaciones), los fenotipos observados se deben a una pobre inactivación de genes, sobre todo en el cerebro, que producen retardo mental y déficits motores (3). Uno de los padres de la epigenética molecular moderna, el científico británico Adrian Bird, aportó un experimento ingenioso de resultados sorprendentes. Mediante técnicas de ingeniería genética reprodujo el déficit funcional de MeCP2 en ratones de laboratorio que desarrollaron un cuadro fenotípico compatible con el síndrome de Rett (4). Pero el modelo animal generado por A. Bird tenía la posibilidad de revertir la deficiencia genética de MeCP2 a partir del restablecimiento funcional del gen. Así, ratones que crecieron con serias complicaciones motoras, neurológi-

cas y cognitivas revirtieron buena parte del fenotipo enfermo al recuperar la expresión de MeCP2, indicando que enfermedades invalidantes de base epigenética podrían rescatarse, al menos parcialmente (4).

El perfil único de metilación genómica presente en cada tipo celular es crítico para el desarrollo normal de sus funciones específicas. Comienza a entenderse, entonces, por qué existen genes inactivados en hepatocitos pero que son funcionales en neuronas, y viceversa. Pero la metilación selectiva de genes no sólo indica la partitura que cada célula ejecutará en la sinfonía vital del organismo. También puede determinar el papel que un animal jugará en su entorno social. Una abeja reina pone miles de huevos genéticamente idénticos que son alimentados por las abejas obreras con jalea real durante 3 días seguidos. Al cuarto día sólo unas pocas larvas continúan recibiendo ese alimento especial mientras que la enorme mayoría de sus hermanas gemelas pasa a ser alimentada con miel. Las primeras desarrollarán ovarios y completarán su desarrollo hasta convertirse en las futuras reinas de la colmena, mientras que las futuras obreras nunca tendrán ovarios y desarrollarán aptitudes para encontrar néctar en las flores del vecindario, transmitir información a otros obreras mediante una danza voladora y alimentar a las larvas y a la propia reina. El proyecto genoma de la abeja melífera completado en 2006 mostró que reinas y obreras son genéticamente idénticas y que establecen sus características distintivas debido a metilaciones asimétricas (5). Las reinas tienen menores niveles de metilación en su genoma que las obreras y esto podría deberse a la presencia de inhibidores de la metilasa Dnmt3 en su dieta especial. Para explorar esta posibilidad, el grupo dirigido por el científico R. Maleszka de la Universidad Nacional Australiana inyectó inhibidores de *Dnmt3* en larvas alimentadas con miel y observó que mayoritariamente se desarrollaron como abejas reinas con ovarios funcionales como si las hubieran alimentado con jalea real (6). Este experimento simple y contundente demostró que, efectivamente, reinas y obreras se diferencian por la ejecución de distintos programas de control epigenéticos inducido por dietas diferentes.

En las distintas clases de animales vertebrados también existen estructuras sociales definidas por rangos jerárquicos dinámicos de dominancia y sometimiento que determinan, como en las abejas, qué individuos tendrán más chances reproductivas. Y una vez más la metilación del genoma en el centro de la escena. Hay peces en donde el macho dominante alcanza un desarrollo completo de su sistema neuroendocrino reproductor al tiempo que adquiere una coloración sobresaliente que atrae a las hembras, mientras que los otros machos del grupo son subfértils y de color grisáceo. Pero el precio por la supremacía tiene su costo. El macho colorido también atrae predadores y, una vez eliminado, se inicia una carrera para ver quién ocupa su lugar. Un estudio reciente reveló que los machos secundarios que presentan un mayor nivel de metilación en su genoma tienen más posibilidades de pasar al rango superior (7). Los machos alimentados

con dadores de metilos lograron convertirse en dominantes mientras que otros que recibieron inhibidores de metilasas siguieron en el lote de machos dominados. En mamíferos también se observó que el estrés social modifica la metilación de genes induciendo conductas de sometimiento. Cuando un ratón joven es colocado en la jaula donde vive un macho adulto de mayor tamaño este inicia una serie de ataques que producen una conducta de sometimiento en el intruso. Esta situación de derrota social promueve un aumento en los niveles de expresión de Crf en el hipotálamo del intruso que correlaciona perfectamente con un menor índice de metilación del gen (8). Cuando un ratón intruso no alcanza a experimentar una derrota social, sus niveles de Crf son normales y la metilación del gen de Crf también. Un resultado muy interesante de este estudio mostró que ratones sometidos por adultos mayores disminuyeron notablemente su conducta de derrota social al recibir un inhibidor de Crf en el hipotálamo (8). Abejas, peces y ratones muestran que variaciones epigenéticas inducidas por nutrientes, hormonas o estrés juegan un papel fundamental en la integración jerárquica de cada individuo dentro de su trama social. La posibilidad de que estos cambios en los niveles de metilación del ADN sean heredables en mamíferos son remotas dado que los embriones tempranos sufren una extensa onda de demetilación y remetilación generalizada del genoma. Cada nueva generación pasa entonces por una situación de borrón y cuenta nueva respecto de las experiencias vividas por sus progenitores. Punto en contra para Lamarck.

Histonas modificadas que regulan la expresión de genes y la conducta

Cada célula del cuerpo humano tiene el desafío titánico de compactar los 2 metros de longitud del genoma dentro de un núcleo de 10 micrones de diámetro, tarea equivalente a meter una hebra de lana de 2700 millones de km dentro de una pelota de fútbol. Para lograrlo el ADN se enrolla alrededor de proteínas llamadas histonas. Estos carretes de ADN e histonas son los nucleosomas, que organizados unos tras otros como si fueran un largo tren de carga dan forma a la cromatina, la estructura tridimensional que adquiere el genoma dentro de cada núcleo celular. Las histonas tienen colas largas que sobresalen de los nucleosomas como serpentinas de las ventanas de los vagones del tren, y varios aminoácidos de estas colas pueden incorporar grupos funcionales, como por ejemplo acetilo, que hacen más accesible al ADN para poder ser leído. Otras modificaciones que sufren las colas de histonas pueden, por el contrario, cerrar aún más la accesibilidad del ADN. La cromatina funciona entonces como el fuelle de un bandoneón. Cuando los nucleosomas se abren los genes pueden leerse y cuando se cierran hay silencio transcripcional. A diferencia de la metilación del ADN que genera cambios muy estables en los genes inactivos, las modificaciones en colas de histonas son más dinámicas y están asociadas tanto a fenómenos cualitativos de activación/inactivación como a variaciones cuantitativas en los niveles de expresión génica.

El grupo de investigación liderado por Michael Meaney de la Universidad McGill en Montreal hizo aportes extraordinarios al observar que ratas criadas por madres que dedican mucho tiempo a la limpieza y cuidado de sus crías (tanto propias como adoptadas) se comportan de igual manera al ser madres algunos meses más tarde, sugiriendo una herencia de tipo lamarckiana (9). Las ratas criadas por madres más cuidadosas tienen menores niveles plasmáticos de glucocorticoides y mayores niveles de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, diferencias que probablemente expliquen su menor reactividad ante situaciones estresantes como ser tomadas de la jaula por un investigador. Resultó notable observar que el gen del receptor de glucocorticoides de las ratas criadas por madres cuidadosas está hipometilado y las histonas a su alrededor hiperacetiladas, dos modificaciones que aumentan la capacidad de ser leído (10). Y más notable aún fue observar que ratas criadas por madres poco cariñosas (que hubieran sido poco cuidadosas al tiempo de ser madres) resultaron ser madres muy cariñosas con sus crías si durante su primera semana de vida fueron tratadas con un inhibidor de deacetilasa de histonas que permitió altos niveles de expresión del gen del receptor de glucocorticoides (10).

Un estudio similar realizado por un grupo japonés liderado por S. Uchida se propuso investigar si las diferencias de temperamento entre dos cepas de ratones de laboratorio, una calma y la otra muy ansiosa, podían explicarse por diferencias epigenéticas. Los investigadores descubrieron que luego de estresar a los ratones calmos los niveles del factor de crecimiento neuronal GDNF aumentaron en el núcleo accumbens mientras que en los ratones ansiosos disminuyeron (11). La sorpresa fue mayúscula cuando ratones de la cepa ansiosa se hicieron refractarios al estrés luego de recibir una inyección de GDNF en el núcleo accumbens. Y mayor aún al detectar que los ratones de la cepa ansiosa aumentaban mucho los niveles de una desacetilasa de histonas en respuesta al estrés a diferencia de los ratones de la cepa calma. Cuando los investigadores trataron a los ratones de la cepa ansiosa con un inhibidor de desacetilasa de histonas, sus niveles de ansiedad y de GDNF se normalizaron completamente redondeando un claro ejemplo de cómo variaciones epigenéticas pueden incidir de manera muy marcada en el temperamento de mamíferos (11).

¿Es posible acaso que variantes epigenéticas incidan sobre temperamentos y conductas humanas? ¿Será que el abuso y el maltrato infantil, el bullying escolar, los

mecanismos opresivos del poder, las torturas psicológicas y amenazas, la violencia, dejan marcas epigenéticas duraderas en el ADN de las víctimas? ¿Será el síndrome de Estocolmo una respuesta adaptativa de base epigenética inducida por un encierro aterrador que convierte el odio y el miedo en amor protector? ¿Y la risa, la alegría, la compañía y el amor? ¿Tendrá razón Patch Adams? ¿Será Mr. Hyde una variante epigenética del Dr. Jekyll? ¿Y el increíble Hulk? ¿Y los estados bipolares, tendrán un correlato en estados epigenéticos diferentes como existe en los genes que controlan el ritmo circadiano y nos preparan para vivir de día y de noche? ¿Y el estrés postraumático? Estudiar estos temas en personas es complicado pero el análisis inicial de una serie de experimentos realizados con animales mamíferos sugiere que estas conjeturas son ciertamente atendibles, aunque también es importante remarcar que por ahora la distancia entre las hipótesis y las evidencias comprobadas científicamente es enorme. Es por eso que las opiniones de los especialistas son dispares, como también son las interpretaciones acerca de la herencia transgeneracional de modificaciones epigenéticas (12). Así y todo, se depositan amplias expectativas en la idea de que nuestras experiencias personales disparan mecanismos epigenéticos que, a su vez, moldean nuestro temperamento. La epigenética como interfase entre el determinismo de nuestro genoma original y nuestra hoja de vida librada al azar y un poco también, por qué no, a la voluntad. Un siglo después seguimos pensando más o menos lo mismo que Freud propuso con las Series Complementarias, que las variaciones en la personalidad y conductas de un individuo surgen de la interacción entre su carga genética y el ambiente. La gran diferencia apareció en las últimas décadas cuando comenzamos a medir experimentalmente, aunque todavía de modo rudimentario y forzosamente reduccionista, cómo el ambiente y las experiencias vitales producen cambios en la expresión de genes en el cerebro y cómo estos cambios correlacionan con la adquisición de conductas diferenciales. La propia experiencia de escribir este texto durante los últimos días modificó mi epigenoma de un modo que aún no logro entender del todo y si alguien leyó estas páginas hasta aquí seguramente tenga alguna histona un poco más o menos acetilada que cuando empezó. ¿Fue arte? ¿Fue magia? Nada de eso. Simplemente epigenética.

El autor no declara conflictos de interés ■

Referencias bibliográficas

1. Waddington CH. *The Strategy of the Genes*. London: Allen and Unwin. 1957.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983, 14:471-479.
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999, 23:185-188.
4. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007, 315:1143-1147.
5. The Honeybee Genome Sequencing Consortium et al. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera*. *Nature* 2006, 443:931-949.
6. Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science* 2008, 319:1827-1830.
7. Lenkov K, Lee MH, Lenkov OD, Swafford A, Fernald RD. Epigenetic DNA Methylation Linked to Social Dominance. *PLoS One* 2015, 10:e0144750.
8. Elliott E, Ezra-Nevo G, Regev L, Neufeld-Cohen A, Chen A. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the *Crf* gene in adult mice. *Nat Neurosci* 2010, 13:1351-1353.
9. Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999, 286:1155-1158.
10. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, 7:847-854.
11. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y. Epigenetic status of *Gdnf* in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 2011, 69:359-372.
12. Buchen L. Neuroscience: In their nurture. *Nature* 2010, 467:146-8.

Psiquiatría y genética: un enlace para enfrentar la incertidumbre

Paula Woloski

*Médica Especialista en Psiquiatría
Instructora de Residentes de Salud Mental del GCABA
Ex residente y ex Jefa de Residentes de Salud Mental, Hospital General de Agudos P. Piñero*

Catalina Patricia Kaminker

*Médica Especialista en Genética Médica
Docente Adscripta UBA
Sección de Genética, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde*

Resumen

En un artículo previamente publicado se explicaron conceptos teóricos acerca de las categorías etiológicas y los criterios de sospecha para la derivación oportuna al genetista. En esta oportunidad abordaremos las características del asesoramiento genético (AG). Comentaremos cómo se realiza esta tarea, cuáles son sus características en general y, de manera más específica, en qué consiste el asesoramiento genético en psiquiatría (AGP).

El AGP cuenta con características particulares ya que aún no existen herramientas (testeo genético) para el diagnóstico de certeza y, por otra parte, la mayoría de las enfermedades mentales son de causa multifactorial. Este tipo de herencia es compleja, dado que resulta de la interacción de la genética con lo medioambiental. Esta característica nos enfrenta a la incertidumbre debido a la cantidad de factores involucrados en su ocurrencia y para los que, a pesar de los grandes avances, aún se debe seguir investigando. El AGP parece ser una herramienta útil, tanto para el paciente como para su familia, a fin de ofrecer una mejor adaptación a la enfermedad y enfrentar las diferentes consecuencias derivadas de ésta.

Como conclusión, consideramos la importancia de generar un espacio propicio de trabajo en colaboración entre psiquiatras y genetistas clínicos para poder brindar a los pacientes y sus familias un abordaje integral a sus problemáticas.

Palabras clave: Psiquiatría - Genética - Asesoramiento genético - Asesoramiento genético en Psiquiatría

PSYCHIATRY AND GENETICS: A BOND TO FACE UNCERTAINTY

Abstract

This article complements a previous one, in which theoretical concepts about etiologic categories, suspicion criteria and timely referral to the specialist were explained. This time we will focus on genetic counselling (GC), describing this process and its characteristics, in particular we will emphasize on psychiatry genetic counseling (PGC).

PGC has particular characteristics considering the fact that there are still no tools (genetic testing) for diagnosis and that most mental pathologies are multifactorial inheritance disorders. This is complex, since it results from the interaction of genetics and environmental circumstances. Uncertainty is a given due to the number of factors involved in its appearance and, despite great strides, these should be further investigated. PGC seems to be a useful tool for both patients and families for better adapting to the disease and to cope with consequences derived from it.

In conclusion, we consider of great importance to create an enabling collaborative workspace between psychiatrists and clinical geneticists in order to provide patients and their families a comprehensive approach to their problems.

Keywords: Clinical genetics - Psychiatry - Genetic counselling - Psychiatric genetic counselling

Introducción

¿Cuál es la *real* importancia que tiene la genética para la práctica cotidiana del psiquiatra? ¿En qué medida es útil tenerla en cuenta a la hora de atender a los pacientes?, ¿modifica la mirada clínica o sus aportes quedan en una promesa al futuro y, por ahora, son sólo caminos paralelos?

Este artículo pretende ser la continuación de un trabajo (1) publicado por las autoras con anterioridad. En aquella ocasión, a través de casos clínicos, se trabajó en forma detallada, articulando los conceptos teóricos, incluyendo las diferentes categorías etiológicas y los criterios de sospecha para la derivación. El objetivo principal fue ofrecer herramientas al psiquiatra para reconocer en qué oportunidad debe realizar la interconsulta con el genetista. El crecimiento en el campo y sus avances ameritan el sostén activo de la atención en el tema.

En esta oportunidad, partiendo de los interrogantes planteados, intentaremos dar una vuelta más de conocimiento al encuentro cotidiano del psiquiatra con la genética clínica.

Sabemos que en la mayoría de las enfermedades psiquiátricas, la etiología de los trastornos responde a la modalidad de herencia compleja o multifactorial y que típicamente resulta como consecuencia de la combinación de los efectos de la interacción de la genética con el medioambiente (2, 3). Existen casos, los denominados "sindrómicos", que son menos frecuentes, en los cuales el efecto de la genética juega un rol preponderante en la etiología del trastorno y su desarrollo. Sin embargo, el fenotipo final siempre es la resultante de la interacción entre la genética y el medioambiente. Esto se puede observar, por ejemplo, entre niños con síndrome de Down que han recibido el apoyo y el estímulo producto de la integración familiar y social (4, 5).

A pesar de los avances en el conocimiento de la genética de las patologías psiquiátricas más frecuentes, es poco el progreso que se ha logrado en la sistematización de la aplicación de este conocimiento a la clínica, para el beneficio de los pacientes y sus familias. Sin embargo es sabido (6, 7) que recibir una explicación acerca de cómo y por qué se desarrolla la enfermedad es fundamental para favorecer el proceso de adaptación a la patología y a la terapéutica. También sucede que ante la ausencia de una explicación comprensible, los pacientes y sus familias pueden desarrollar un modelo propio de explicación de la enfermedad, que generalmente no es acertado y que, a menudo, está cargado de sentimientos de culpa y vergüenza (8).

El objetivo de este trabajo es abordar especialmente la utilidad del asesoramiento genético en el campo de la psiquiatría.

Genética y los trastornos psiquiátricos frecuentes

Los trastornos psiquiátricos presentan un fuerte impacto en términos de salud pública. La incidencia de esquizofrenia, el trastorno bipolar (TBP) y sus espectros afectan alrededor del 1% al 4% de la población (2, 7).

Alrededor del 25% de las mujeres y el 10% de los varones presentarán un cuadro de depresión durante el transcurso de su ciclo vital (8).

La esquizofrenia, el TBP, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y los ataques de pánico responden en su mayoría a una etiología multifactorial o compleja con base genética poligénica de susceptibilidad. Las investigaciones genéticas en este campo son especialmente difíciles y hasta la fecha no se ha logrado reconocer marcadores biológicos que permitan en forma fehaciente y específica correlacionar los hallazgos a nivel molecular con la expresión de estas patologías (2).

Paralelamente está ampliamente demostrado que estos trastornos presentan importante agregación familiar, como lo demuestran los estudios basados en la comparación entre gemelos monocigóticos, arrojando luz sobre el considerable componente genético en la etiología de los trastornos psiquiátricos.

Dos conceptos cobran importancia en los estudios genéticos con grupos de gemelos: la vulnerabilidad y la heredabilidad (3). El primero se refiere a la predisposición causada por un grupo de factores de riesgo genético y ambiental, cuya interacción determina si algún trastorno mental se presenta o no, en un individuo. La heredabilidad es la proporción de varianza en la vulnerabilidad para el desarrollo de un trastorno que es debida a la influencia de los genes. Un valor de heredabilidad del 0% indica que la vulnerabilidad se debe exclusivamente a factores ambientales; un valor de heredabilidad del 100% indica que el desarrollo de un trastorno se puede explicar completamente por acción de los genes.

La evidencia basada en resultados de meta-análisis actuales estima la contribución del componente genético en esquizofrenia (heredabilidad) tan alto como el 82%-85% (2, 9), y hasta el 90% cuando se considera todo el espectro esquizofrénico (3), siendo la concordancia en gemelos monocigóticos del 50%, tres veces más alta que en el caso de los dicigóticos. La ausencia de concordancia del 100% en los gemelos monocigóticos pone de manifiesto la importancia de los factores medioambientales (2). La heredabilidad para la anorexia nerviosa se estima entre un 46 a más del 80% (10) y la adicción al alcohol en un 50 a un 60% (11).

El componente genético de las enfermedades psiquiátricas por lo general presenta una expresividad variable aun dentro de una misma familia. Por otra parte se ha demostrado que el mismo componente genético puede predisponer a tener un trastorno de ansiedad en un miembro de la familia y a tener esquizofrenia en otro, ilustrando la compleja interacción entre la predisposición genética, modificadores de su expresión e influencias medioambientales (2).

Unas pocas palabras sobre un gran tema. ¿Cómo actúa el medioambiente? Epigenética (13)

La epigenética hace referencia al estudio de los factores que juegan un papel muy importante en la interacción con la regulación de la expresión de los genes. Estos mecanismos que intervienen, ya sea activando o

Tabla 1. Componente genético estimado en la etiología de algunos trastornos psiquiátricos (2, 12).

Trastorno	Componente genético
Esquizofrenia	82%-84%
TBP	80%
Depresión endógena	60%
Trastorno de pánico	40%
Trastorno fóbico	35%
Trastorno de ansiedad generalizado	30%

silenciando la expresión de un gen, no producen cambios (mutaciones) en la secuencia de nucleótidos, sino que alteran la conformación de la cromatina, facilitando o inhibiendo, en un momento dado, su lectura.

Como se ha mencionado, la concordancia para el fenotipo, aun en gemelos monocigóticos no es del 100%. Los gemelos monocigóticos comparten el genotipo, sin embargo estos no son idénticos, como tampoco es idéntica la predisposición para desarrollar determinadas patologías o para determinadas características antropomórficas. Un estudio (14) de 160 pares de gemelos monocigóticos de 3 a 74 años comparó las diferencias epigenéticas de los genomas de los hermanos y se observó que, si bien al principio los epigenomas eran idénticos a temprana edad, a lo largo de la vida se iban diferenciando. Estas diferencias se volvían más notorias cuando los hermanos eran criados en ambientes diferentes o cuando tenían diferentes antecedentes médicos, sugiriendo en esta investigación, que la exposición al tabaco durante el embarazo, la dieta, la actividad física y los antecedentes médicos, entre otros, contribuirían a la diferenciación de sus perfiles epigenéticos.

Es importante agregar que las experiencias, fundamentalmente las tempranas en la vida, así como la interacción social, también impactan en el modelado del epigenoma, como lo demuestra el cuerpo creciente de evidencia en el campo de la epigenética de la conducta (15).

Genética y los trastornos psiquiátricos en la infancia

El psiquiatra infantil debe estar alerta a signos mayores para la derivación a la evaluación genética como lo son: Retardo Mental o Discapacidad Intelectual (DI) en cualquiera de sus formas (leve, moderado o grave), el denominado TGD (trastorno generalizado del desarrollo), trastornos del espectro autista, psicosis infantil, y en general frente a cualquier trastorno psiquiátrico de comienzo en la infancia (3, 16). El 50% de los casos de DI severa son de causa predominantemente genética (cromosómica o mendeliana). En el Autismo/Espectro autista (EA) se reconoce al menos un 10%-20% de causa sindrómica (17).

La ausencia de antecedentes familiares, así como la falta de malformaciones o fenotipos dismórficos, no descarta en absoluto la presencia de un cuadro sindrómico de etiología predominantemente genética (1). Es fundamental tener en cuenta que el fenotipo clínico observado en la práctica habitual puede responder tanto a una causa multifactorial como sindrómica (predominantemente genética).

Por un lado, la mayoría de los trastornos cromosómicos son accidentales y de ocurrencia esporádica dentro de una familia. Por otra parte, los trastornos mendelianos no siempre se ponen en evidencia en el relevamiento de la historia familiar. También puede suceder que los antecedentes no sean referidos por los pacientes, al ser desconocidos o restarles importancia. Todos estos casos traen como consecuencia un relevamiento de información negativo que no descarta la etiología genética del cuadro.

Dentro de la población infantil con trastornos psiquiátricos, se encuentran más frecuentemente fenotipos que se corresponden con cuadros sindrómicos, cuya etiología responde a anomalías por desbalance cromosómico o trastornos monogénicos con transmisión mendeliana, es decir, la que involucra a un sólo par de genes (alelos) y su producto. Un ejemplo clásico en este sentido es el síndrome de X Frágil, causa frecuente de discapacidad cognitiva severa en los varones. Otro ejemplo, pero de origen cromosómico, es el caso del síndrome de DiGeorge (22q11.2), producto de una microdelección en el cromosoma 22, alteración que da lugar a un cuadro de esquizofrenia, presente en al menos el 2% de los pacientes con este diagnóstico. El 25% de los pacientes con esta delección padecen síntomas psicóticos. Se cree que esta condición se encuentra subdiagnosticada (18).

Vale la pena comentar que estos dos cuadros descriptos responden a mecanismos de herencia clásica (monogénica o mendeliana y cromosómica), a la que se suma la modalidad de herencia multifactorial o compleja. Recientes desarrollos agregan a los ya conocidos un nuevo mecanismo que implica una variación en el número de copias de la secuencia de ADN denominadas VNC (6, 19) (variación en el número de copias o CNV, del inglés: copy number variants). Las mismas consisten en microduplicaciones o microdelecciones de un segmento grande

de ADN que se asocia con múltiples enfermedades y que en ocasiones provoca diferencias entre los genomas de gemelos monocigóticos, dando pie a bases genéticas de susceptibilidad. Estudios demuestran que del 4 al 7% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista presentan CNVs contra el 0.9% de los controles (6).

La pregunta que se impone es cuándo sospechar la causa sindrómica, sobre todo teniendo en cuenta que

en muchos casos la forma de presentación es un cuadro psiquiátrico típico de la práctica clínica cotidiana. Es por ello que el especialista en Psiquiatría, tanto en niños como en adultos, debe estar atento especialmente a los denominados criterios de sospecha para la derivación a la consulta genética (1) (Ver Tabla 2).

Los beneficios de un diagnóstico genético acertado en la infancia permiten guiar adecuadamente el tratamiento, así como acceder a profesionales especializados

Tabla 2. Principales criterios de sospecha para la interconsulta en genética (3,17).

Anomalías morfológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Macrocefalia - Facies "rara" o dismórfica - Anomalía de las proporciones corporales - Malformaciones externas y/o internas - Alteraciones en las imágenes cerebrales (TAC/RMN) - Anomalías de pigmentación cutánea
Trastornos funcionales	<ul style="list-style-type: none"> - Discapacidad intelectual - Autismo/Espectro Autista - Trastorno Generalizado del Desarrollo - Psicosis infantil - Comienzo agudo del cuadro - Escasa respuesta al tratamiento farmacológico - Autoagresión - Trastornos visuales y/o auditivos - Vómitos cíclicos - Combinación con otros signos neurológicos como convulsiones, trastornos de la marcha, pérdida de pautas madurativas, hipo o hipertoniá, disminución de la fuerza muscular - Laboratorio anormal (acidosis, hipoglucemia) - Compromiso multiorgánico
Antecedentes familiares significativos (Hermanos, padres, tíos, primos y abuelos)	<ul style="list-style-type: none"> - Agregación familiar de trastornos psiquiátricos y/o cuadros neurológicos - Antecedentes de DI o trastornos de aprendizaje - Padre o madre afectados o portadores conocidos de un trastorno genético - Antecedente de fallas reproductivas reiteradas o mortinatos sin diagnóstico claro - Consanguinidad parental
Duda acerca de la derivación	Derivar siempre

y a cuidados específicos según la patología. También permite evitar complicaciones, efectuando acciones de prevención secundaria; tal es el caso de algunos trastornos metabólicos en los cuales se podría evitar la descompensación del cuadro. Por ejemplo, en la enfermedad de Wilson (trastorno del metabolismo del cobre), la depresión podría ser evitada por el uso de quelantes.

La hiperactividad consecuencia del síndrome de X Frágil responde mejor al tratamiento con metilfenidato que la que se produce en el contexto del espectro autista (17).

Por último, cabe mencionar que el diagnóstico de certeza es la piedra angular para el desarrollo del asesoramiento genético del paciente y su familia.

Tabla 3. Recomendaciones para el psiquiatra infanto-juvenil frente a un caso que cumple con criterios de sospecha para la derivación al genetista (17).

1	Relevamiento de antecedentes familiares (genealogía de tres generaciones).
2	Medir y percentilar el perímetro cefálico, acorde a tablas de sexo y edad.
3	Inspeccionar la piel del paciente.
4	Tomar nota de posibles dismorfias y/o malformaciones.
5	Tener listado conocido de genetistas clínicos para la derivación.
6	Breve lista de fuentes de bibliografía genética: - GeneReviews®: http://www.genereviews.org/ - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)®: http://www.omim.org/ - Genetics Home Reference: http://ghr.nlm.nih.gov/

¿Qué es el asesoramiento genético (AG)?

Según la National Society of Genetic Counsellors (8, 20), el AG es el proceso de ayudar a las personas a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares derivadas de una determinada condición genética. Este proceso incluye:

- Interpretar los antecedentes familiares y médicos para evaluar el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una determinada enfermedad.
- Educar acerca de la herencia, las pruebas genéticas disponibles, la prevención, los recursos e investigación.
- Ofrecer asesoramiento para promover decisiones informadas y una adaptación al riesgo o condición.

Característicamente, el asesoramiento debe ser “no directivo”, promoviendo la autonomía de los pacientes. Esto quiere decir que el asesor debe facilitar y acompañar en la toma de decisiones, ayudando como soporte, pero de ninguna manera dirigiéndolas (21, 22).

El AG es un proceso dinámico, que se construye en la interacción entre el profesional y los consultantes. Uno de los puntos a dilucidar es qué motiva la consulta. Las razones por las que se pide un AG son variadas. Por lo general se estima que la consulta tiene por objetivo establecer el diagnóstico de certeza y conocer el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una determinada patología. Sin embargo, es importante comentar que muchas personas no desean saber acerca de los riesgos y, en cambio, consultan para recibir una explicación acerca de por qué y cómo se desarrolla la enfermedad.

El riesgo de recurrencia de la enfermedad puede ser un factor generador de mucha ansiedad en las familias afectadas, dada la incertidumbre que se debe enfrentar inevitablemente. Por este motivo, antes de arrojar cifras es fundamental escuchar qué es lo que se desea saber al respecto. También es importante saber qué es lo que quienes consultan ya saben o imaginan.

A menudo el riesgo que se informa abarca un rango de posibilidades. Es importante darle tiempo suficiente

a este tema dentro de la consulta para poder percibir, y eventualmente, trabajar en este espacio el impacto que esta información pueda generar en los afectados.

También es importante conocer qué concepto tienen los consultantes acerca de la gravedad de la patología y de esta manera trabajar sobre el surgimiento de posibles sentimientos de desesperanza y fatalismo que pueden estar presentes cuando los individuos conviven con la circunstancia de poseer un riesgo aumentado para el desarrollo de una determinada enfermedad. Esta información puede orientar al asesor acerca de cómo transmitir los conocimientos de manera de no generar mayor perjuicio: principio de no maleficencia (22, 23).

La inclusión del medioambiente como factor fundamental en la etiología puede generar preguntas acerca de los eventos vitales de la historia de los pacientes que pudieron ser interpretados como causales de la enfermedad. Por ejemplo, en el caso de padres de niños afectados, es probable que aparezca la pregunta acerca de la responsabilidad de sus acciones sobre el padecimiento de su hijo (17, 23).

Es importante poder explorar las emociones y los sentimientos en torno a la enfermedad, las expectativas de poseer herramientas diagnósticas que den respuestas certeras, y la incertidumbre que este tipo de mecanismo etiológico genera. Otro punto a dilucidar está vinculado a la explicación que ha construido el paciente y su familia acerca de las causas de la enfermedad. A menudo estas explicaciones se encuentran cargadas de sentimientos de culpa y el AG ha demostrado ser una de las mejores maneras de trabajar esta situación (7-24). Es fundamental conocer e incorporar la explicación construida por el paciente y su familia y trabajar sobre ésta para lograr una nueva versión fundada en lo que se sabe desde el punto de vista científico.

Sobre la historia familiar, es fundamental obtener una genealogía lo más oportunamente posible durante la consulta, sin demorarla. Es probable que esa genealogía pueda ser mejor completada en la medida que los con-

sultantes se sientan más cómodos durante la entrevista. Esto generalmente no sucede en los primeros minutos, por lo que será necesario reconocer el *timing* adecuado para poder comenzar a realizar preguntas abiertas que incluyan temas como: antecedentes de medicaciones, internaciones, defectos congénitos, dificultades en el aprendizaje, abuso de sustancias, causas de muerte en los miembros de la familia, que son algunos de los puntos que deben abordarse. Es ideal armar una genealogía que incluya al menos tres generaciones: hermanos, padres, tíos, primos y abuelos (3).

La información recabada tiene diferentes utilidades. En principio uno puede reconocer condiciones médicas generales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de pensar en conductas de prevención, por ejemplo en el caso de cáncer de mama o de colon, y en el caso en que sea pertinente, realizar la derivación correspondiente. Por otra parte, se puede a partir de los antecedentes, conocer la existencia de un síndrome genético o sospecharlo, y considerar si éste puede ser la causa subyacente de la patología psiquiátrica presente (ver tabla 2).

Asesoramiento genético en psiquiatría (AGP)

En el caso de realizar la consulta con un paciente afectado por una enfermedad psiquiátrica, resulta esencial que el paciente se encuentre en condiciones de estabilidad de su cuadro de base, para poder participar de manera activa y responsable. De no ser posible, deberá postergarse la entrevista.

La importancia de derivar al genetista clínico casos en los que se sospeche la posibilidad de una etiología predominantemente genética del trastorno psiquiátrico, como ya se ha dicho en el apartado sobre Psiquiatría en la infancia, es ofrecerle a los pacientes y/o a sus familias un asesoramiento completo acerca de las especificidades de esa patología, sus características, posibles intervenciones terapéuticas, e información acerca del riesgo de recurrencia, que, por el mecanismo de transmisión, se estima diferente al de las patologías cuya etiología se considera multifactorial.

Los factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de asesorar sobre el riesgo de herencia multifactorial o compleja son: la cantidad de familiares afectados en una familia, el parentesco con el individuo afectado y el diagnóstico psiquiátrico específico. Por este motivo, es importante tener presente que para poder asesorar es necesario no apurarse y contar con un diagnóstico psiquiátrico establecido. En los inicios de un cuadro psiquiátrico es importante esperar el desarrollo y la evolución del mismo, para no llegar a conclusiones equivocadas sobre el diagnóstico y cometer errores al estimar los riesgos (24,25).

Un punto fuerte de la consulta de AGP es la inclusión de la relevancia de la contribución de los factores genéticos y los medioambientales en el desarrollo de la patología. Abordar sólo uno de estos dos componentes, por ejemplo, sólo el específicamente genético, es desarrollar una simplificación del proceso que puede traer a

consecuencia efectos indeseables como el incremento del estigma (25).

La estigmatización lleva al aislamiento, con lo cual disminuye el sostén social y afectivo del paciente y su familia, empeorando la calidad de vida. Por otra parte, las familias estigmatizadas tienen más dificultades para reconocer los signos de la recaída o la descompensación y rechazan con mayor frecuencia la posibilidad de buscar o aceptar una propuesta de tratamiento (24).

El asesor debe utilizar un lenguaje acorde, fácil de comprender, apoyándose en recursos como los gráficos y debe hablar de las investigaciones en marcha, de lo que se espera para el futuro acerca de la posibilidad de conocer cada vez más en profundidad los mecanismos etiológicos. Es fundamental para poder llevar a cabo esta entrevista que el especialista que se ocupa de asesorar esté actualizado respecto de las posibilidades concretas presentes en el mercado y su potencialidad desde el punto de vista clínico. El testeo genético en Psiquiatría para las patologías de causa multifactorial aún no es una herramienta disponible para ofrecer información que se pueda traducir en intervenciones clínicas. Esto debe ser transmitido y explicado, ya que el desconocimiento y la ansiedad producto de los temores y la incertidumbre, pueden llevar a los pacientes y a sus familias a invertir expectativas en supuestas soluciones que seguramente llegarán, pero que por lo pronto son tan sólo un recurso con potencial en el futuro. Sin embargo, es esencial que el profesional se mantenga actualizado ya que los avances, incluso en el campo de los tratamientos farmacológicos, se aceleran de manera tal que la responsabilidad de asistir y asesorar adecuadamente le exigen mantenerse informado permanentemente (8, 9).

En general, los investigadores acuerdan que la predisposición para desarrollar una psicosis está dada por la acumulación de factores de vulnerabilidad genética. Esto significa que existe un gran grupo de variantes génicas de vulnerabilidad, dentro de los cuales hay pequeños subgrupos que interactúan entre sí y con el medio ambiente, favoreciendo la predisposición. A mayor presencia de estas variantes de vulnerabilidad, mayor riesgo de enfermar (efecto aditivo). Por ejemplo, la presencia de una variante génica de vulnerabilidad aumenta la predisposición del individuo a 2% en el caso de la esquizofrenia, comparado con el 1% de riesgo de la población general (24, 25). Cada una de las variantes de los genes identificados por sí solos aportan sólo una modesta parte a la vulnerabilidad del paciente. Por ahora se han descrito un pequeño grupo de variantes que parecieran conferir un riesgo aumentado para desarrollar esquizofrenia, pero se cree que existen muchas más variantes que tienen esta capacidad y que aún no se han identificado (16). Por otra parte, estas variantes generan que diferentes individuos afectados por la misma patología, tengan diferentes combinaciones de factores de predisposición, dependiendo de la combinación de genes y medioambiente que los haya afectado. Estas diferentes combinaciones, genes y medioambiente, explicarían la variabilidad clínica del diagnóstico dimensional, dando lugar al espectro de expresión fenotípica.

¿A quién derivar para AGP?

Un grupo importante de pacientes podría beneficiarse de una consulta de asesoramiento. Hay algunos estudios (9, 26, 27) de pacientes y familiares con patologías como trastorno bipolar o esquizofrenia, que fueron encuestados y los resultados informaron que alrededor del 70% hubiese deseado recibir un asesoramiento.

Las parejas que planifican un embarazo y en las que uno de los padres está afectado son los candidatos más firmes para el AGP; incluso es una indicación del protocolo de tratamiento de los pacientes bipolares en las guías de la American Psychiatric Association (APA). Las preguntas de las parejas en estas condiciones por lo general están dirigidas a saber cuál es la chance de tener un hijo afectado y qué probabilidades existen de saber cuáles serán las consecuencias para el feto del uso de fármacos durante la gestación, en el caso en que sea inevitable. El asesor debe agregar temas a la consulta y discutir, por ejemplo, los efectos que puede tener el embarazo en la salud mental de la madre, en caso de que la madre sea la afectada, y los riesgos para el feto en dicho caso. Otro tema a abordar es la importancia de planificar un embarazo y de tener una red social que pueda acompañar y responder en el caso de necesidad (28). Esta tarea probablemente ofrezca a quienes consultan la posibilidad de tomar las decisiones en un ámbito de contención y acompañamiento que puede ser de gran valor para el paciente afectado y para su pareja, que probablemente tenga una concepción muy diferente a la de quien padece la enfermedad.

El AGP puede ofrecerse a pacientes que tienen conductas de riesgo, como por ejemplo aquellos que no adhieren de manera adecuada al tratamiento farmacológico o los que consumen sustancias de manera abusiva (29). A menudo estas conductas están asociadas a una falsa creencia, producto de atribuir la causa de la patología a un factor genético. Se asocia esta condición a la gravedad, a la cronicidad y sobre todo a la idea de que "como es genético, no se puede hacer nada" (determinismo/reduccionismo genético) y entonces se subestiman los efectos de las conductas, ya sean negativas o positivas, sobre los resultados en términos de calidad de vida. Sin dudas, este tipo de ideas, sin mediar una explicación, pueden llevar a los pacientes a exponerse a conductas de riesgo. A la inversa, la educación y la información adecuadas sobre el tema pueden revertirlas, y por ende promover conductas que tiendan a mejorar la calidad de vida de los afectados y sus familias (9).

La explicación sobre la causa de la enfermedad es fundamental para poder desarrollar estrategias que favorezcan la adaptación y la toma de decisiones en el marco de un asesoramiento que le provea a los afectados la posibilidad de sentir que pueden ejercer cierto control sobre la misma, promoviendo conductas que mejoren la salud y de esa manera *empoderarlos*. Es una forma de otorgar una responsabilidad que puede ser utilizada en el beneficio de quienes padecen directa o indirectamente la patología (6,7,9).

Un ejemplo sobre cómo actuar sobre las conductas a partir de la información es explicar cómo puede inte-

ractuar el consumo de alcohol, tabaco o marihuana con la predisposición, en aquellas poblaciones de pacientes que tienen mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades psiquiátricas. Este tipo de trabajo con los pacientes puede ofrecer una perspectiva diferente a la idea de "como es genético, no hay nada que yo pueda hacer", mejorando las expectativas, la sensación de control y la autoestima (9, 28).

Un capítulo aparte merecen los hermanos de los afectados (24, 28, 30). La investigación en el tema es reducida. Sin embargo, los hermanos generalmente comparten genes, cultura y lazos sociales. Se sabe que los hermanos suelen ser los que menos soporte reciben cuando existe un afectado en la familia. A menudo los hermanos padecen sentimientos de culpa, asociados al hecho de no haber sido ellos también los afectados o por no haber hecho algo para prevenir que su hermano enfermara. En general, este sentimiento es complejo y está compuesto por una combinación de vergüenza, enojo, lástima, envidia, estigma y temor a desarrollar la enfermedad o a transmitirla a sus hijos. De hecho es frecuente que, como consecuencia, los hermanos de pacientes afectados decidan tener pocos hijos, o no tenerlos. Algunos estudios demostraron que los hermanos de los pacientes afectados suelen sobreestimar el riesgo de recurrencia (28, 30).

Por último, otro grupo que debe ser referido para AGP es el de los padres (28, 30) de los individuos afectados. El sentimiento de culpa que aparece en estos casos está sustentado en la falta de conocimiento acerca de los mecanismos de desarrollo de la patología, y esta situación, cargada de sentimientos negativos, puede llevar incluso a la disolución de la pareja con la consecuente desintegración familiar. También es importante trabajar sobre la idea de haber transmitido "genes dañados o alterados", que refuerza la idea de la culpa.

El AGP ofrece un espacio donde poder abordar todas estas cuestiones.

Discusión

El asesoramiento genético ha devenido una especialidad en sí misma. Desde su nacimiento hasta hoy ha ido madurando en el trabajo conjunto con otras disciplinas, como la pediatría, la obstetricia, la oncología, la neurología, etc. En el transcurso del tiempo se fue ampliando desde el trabajo con pacientes y familias afectados por patologías de causa predominantemente genética (cromosómicas y mendelianas) y más recientemente incorporando el asesoramiento para los trastornos complejos para los que ya existe el testeo genético.

A pesar de ello, en el campo de la Psiquiatría los pacientes y las familias que podrían beneficiarse de estas prácticas, no son derivados de manera rutinaria al AG (9, 31). Esto puede deberse a la falta de diálogo entre ambas especialidades, lo que trae como consecuencia la falta de información y de capacitación entre los especialistas para poder capitalizar los conocimientos de ambas disciplinas en pos de mejorar la calidad de tratamiento ofrecido a los pacientes. Esto denota la necesidad de trabajar

de manera colaborativa en equipos multidisciplinarios para que los profesionales puedan ofrecer el abordaje desde sus conocimientos y experiencia.

El núcleo de atención de la genética clínica es el paciente y su familia, lo que lo hace compatible y complementario al abordaje que realiza el psiquiatra en los casos complejos. La evidencia ha demostrado la eficacia de la psicoeducación familiar como intervención terapéutica, sin embargo, el abordaje de las explicaciones acerca de los factores que contribuyen al desarrollo de estas patologías no es el objetivo primario de este tipo de intervención. Por ese motivo, el AGP debería complementar este modelo de trabajo (31).

Si bien es probable que sean muchos los individuos que potencialmente podrían beneficiarse a través del AGP, son pocos los que acceden. Un motivo podría asociarse a ciertos prejuicios tales como que el AG sólo es útil frente al diagnóstico prenatal de causa sindrómica, o el falso mito acerca del determinismo y reduccionismo genético. Otro motivo podría ser que aún al día de hoy, en el campo de la Salud Mental, no se reconoce la importancia de la influencia de lo genético en el desarrollo de las enfermedades mentales (32). También se agrega el hecho de que no está bien definido quién está mejor posicionado para ofrecer este servicio o cómo se trabajará colaborativamente entre ambas disciplinas, Genética y Psiquiatría, para poder ofrecerlo de manera más extendida (33).

Conclusiones

Si bien no existen aún en la actualidad estudios genéticos específicamente dirigidos al diagnóstico de la herencia compleja en general, y en psiquiatría en particular, es probable que en el transcurso de los próximos años los mismos puedan ofrecer un mayor acceso al diagnóstico y tratamiento de estos problemas. Por otra parte, los avances derivados de las investigaciones genómicas, ya han comenzado a impactar en la esfera de la terapéutica a través de la farmacogenética y la farmacogenómica (34, 35).

Vale la pena agregar, como ya ha sido comentado, la importancia que puede tener el hecho de intervenir sobre el medioambiente, sabiendo que ejerce su influencia a través de mecanismos epigenéticos. Ésta es realmente una alternativa disponible, eficaz, eco-

nómica y factible como *target* terapéutico en términos biológicos.

Aún existe una brecha entre los avances en el desarrollo de la genómica y su aplicación práctica en la clínica psiquiátrica cotidiana. Mientras estos avances echan luz sobre el camino de la comprensión de los mecanismos, el AGP puede ser el puente que comienza a estrechar esta brecha.

El psiquiatra debe estar alerta sobre estos avances para adoptar sus beneficios. Resulta imperativo reforzar su formación en el campo de la genética en relación a la Psiquiatría.

Por otra parte la evidencia demuestra que el asesoramiento genético en Psiquiatría puede ser de gran utilidad en las familias afectadas. Los objetivos del AGP en estos casos son la orientación hacia una mejor adaptación a la enfermedad o al riesgo de padecerla, comprendiendo las causas y los mecanismos de producción, promoviendo conductas de cuidado de la salud y ofreciendo información para una adecuada percepción de riesgos. Se espera que estas intervenciones traigan como consecuencia una disminución de los temores, el estigma y la culpa asociada al diagnóstico, la mejora de la autoestima y la adherencia a los tratamientos, la disminución de conductas de riesgo y la corrección de concepciones erróneas sobre la enfermedad y sus causas.

El psiquiatra debe proponerlo de acuerdo a cada situación teniendo en cuenta estos potenciales beneficios.

La consulta tradicional en psiquiatría suele estar dirigida específicamente a los síntomas de la patología por la que se consulta y a su tratamiento, dejando de lado todas las cuestiones mencionadas que, de ser abordadas, tendrán un indiscutible impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus allegados.

También es rol esencial del psiquiatra no pasar inadvertida una derivación oportuna al genetista, conociendo las principales categorías etiológicas, considerando los criterios de sospecha frente a un paciente con posible cuadro sindrómico, para un manejo adecuado y evaluación correcta de riesgos familiares, que en estos casos pueden ser elevados.

Debemos reflexionar acerca de la necesidad de generar el espacio propicio de trabajo en colaboración entre psiquiatras y genetistas clínicos para poder ofrecer a los pacientes y sus familias un abordaje integral a sus problemáticas ■

Referencias bibliográficas

- Kaminker P, Woloski PM. De tal palo... ¿tal astilla? Enfoques de la genética clínica en la práctica de la consulta psiquiátrica. *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría*. 2012 Nov-Dic; 23(106):446-57.
- Schaff, P; Zschocke, J; Potocki, I. Human Genetics: From Molecules to Medicine. Lippincott-Williams and Wilkins, 2012.
- Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6th Edition. Elsevier, 2013.
- Kaminker CP et al. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch. Argent. Pediatr*. v. 106 n. 3. Mayo/Junio 2008.
- Kaminker CP, et al. Síndrome de Down. Segunda parte: estudios genéticos y función del pediatra. *Arch. Argent. Pediatr*. v. 106 n. 4. Julio/Agosto 2008.
- Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2013 Sep. 170(9):968-76.
- Hippman C, et al. A pilot randomized clinical trial evaluating the impact of genetic counselling for serious mental illnesses. *J Clin Psychiatry* 2016 February; 77(2).
- Inglis A, et al. Evaluating a unique, specialist psychiatric genetic counselling clinic: uptake and impact. *Clin Genet* 2015 Mar;87(3):218-24.
- Jenkins S, Arribas-Ayllon M. Genetic Counselling for Psychiatric Disorders: Accounts of Psychiatric Health Professionals in the United Kingdom. *J Genet Couns* 2016 Jul 24. [Epub]
- Scherag S, et al. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010 Mar; 19(3):211-26.
- Stacey D, et al. The genetics of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep* 2009 Oct;11(5):364-9.
- Schumacher J et al. Genetics of bipolar affective disorders. Current status of research for identification of susceptibility genes. *Nervenarzt* 2002 Jul; 73(7):581-92; quiz 593-4.
- Mahgoub M, Monteggia LM. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics*. 2013 Oct;10(4):734-41.
- Fraga MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Jul 26;102(30):10604-9. [Epub].
- Szyf M, et al. The dynamic epigenome and its implications for behavioral interventions: a role for epigenetics to inform disorder prevention and health promotion. *Transl Behav Med* 2016 Mar; 6(1): 55-62.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). [Internet]. Disponible en: <http://omim.org/>.
- Press KR, et al. Overview: referrals for genetic evaluation from child psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2016. 10:7.
- Morris E, et al. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: an exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med* 2013 Sep; 15(9):713-20.
- Gaugler T, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet* 2014 Aug; 46(8):881-5.
- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006; 15:77-83.
- World Health Organization. Review of ethical issues in medical genetics: report of a WHO consultation. 2001. Geneva, World Health Organization, Human Genetics Programme (WHO/HGN/ETH/00.4).
- Penchaszadeh VB: Aspectos éticos del asesoramiento genético. *Perspectivas Bioéticas en las Américas* 1:78-91, 1996.
- Ethical issues associated with genetic counselling in the context of adolescent psychiatry. Ryan J, et al. *Appl Transl Genom* 2015.
- Costain G, et al. Evaluating genetic counselling for family members of individuals with schizophrenia in the molecular age. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40(1):88-99.
- Costain G, et al. Evaluating genetic counselling for individuals with schizophrenia in the molecular age. *Schizophr Bull* 2014 Jan; 40(1):78-87.
- DeLisi LE, Bertisch H. A preliminary comparison of the hopes of researchers, clinicians, and families for the future ethical use of genetic findings on schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Jan 5; 141B(1):110-5.
- Quaid KA, et al. Perceived genetic risk for bipolar disorder in a patient population: an exploratory study. *Journal of Genetic Counselling* 2001. 10:41-51.
- Peay HL et al. Family risk and related education and counselling needs: perceptions of adults with bipolar disorder and siblings of adults with bipolar disorder. *Am J Med Genet A* 2009 Mar; 149A(3):364-71.
- Phelan JC et al. Effects of attributing serious mental illnesses to genetic causes on orientations to treatment. *Psychiatr Serv* 2006 Mar; 57(3):382-7.
- Stalberg G et al. At issue: siblings of patients with schizophrenia: sibling bond, coping patterns, and fear of possible schizophrenia heredity. *Schizophr Bull* 2004; 30(2):445-58.
- Leach E, et al. How do Physicians Decide to Refer Their Patients for Psychiatric Genetic Counselling? A Qualitative Study of Physicians' Practice. *J Genet Couns* 2016 May 17.
- Caqueo-Urizar A et al. The relationships between patients' and caregivers' beliefs about the causes of schizophrenia and clinical outcomes in Latin American countries. *Psychiatry Res* 2015 Sep 30; 229(1-2):440-6.
- Austin J, et al. Genetic counselling for common psychiatric disorders: an opportunity for interdisciplinary collaboration. *Am J Psychiatry* 2014; 171(5):584-5.
- Zhang JP et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016 May 23.
- El-Mallakh RS, Roberts RJ, El-Mallakh PL, Findlay LJ, Reynolds KK. Pharmacogenomics in Psychiatric Practice. *Clin Lab Med* 2016 Sep; 36(3):507-23.

Conceptos farmacogenómicos aplicados a Psiquiatría

María A. Zorrilla Zubilete

Bióloga, Doctora de la UBA, Área Farmacología

Docente Autorizada en Farmacología en la Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Investigadora del CONICET en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEfyBO)

E-mail: mariazorrillaz@gmail.com

Resumen

La farmacogenética estudia la acción de una droga para poder predecir la respuesta a partir de la constitución genética de un individuo. El fundamento de los estudios farmacogenéticos es minimizar los efectos adversos y asegurar el beneficio terapéutico. Dado que los psicofármacos presentan una alta tasa de variabilidad en la respuesta del paciente, el objetivo de este trabajo es actualizar los conceptos farmacogenéticos en psicofarmacología a partir de una revisión que brinde herramientas para un análisis riguroso en el momento de la elección del psicofármaco a administrar. El propósito de los ensayos farmacogenéticos clínicos es poder distinguir entre pacientes que son más o menos respondedores a determinada droga, o contrariamente, quienes están más en riesgo de sufrir eventos adversos. Así, se podrá elegir una farmacoterapia que pueda maximizar la eficacia en el tratamiento y minimizar los riesgos para las reacciones adversas. Esto significa un mejor cociente beneficio / riesgo. Se puede concluir que si bien en la actualidad las tecnologías no serían las limitantes, el gran desafío es contar con más investigaciones desarrolladas para el uso clínico, estableciendo un apropiado test de validación, el cual debe ser adecuadamente preciso, repetible y reproducible, para detectar de manera segura secuencias génicas de interés clínico.

Palabras clave: Farmacogenética - Antidepresivos - Enzimas CYP450 - Análisis de genoma amplio - Antipsicóticos

CONCEPTS APPLIED TO PSYCHIATRY PHARMACOGENOMICS

Abstract

Pharmacogenetics studies the action of a drug in order to predict the response based on the genetic makeup of an individual. The objective of pharmacogenetic studies is to minimize the adverse effects and to ensure therapeutic benefit. Since psychotropic drugs have a high rate of variability in patient response, the aim of this paper is to update the pharmacogenetic concepts in psychopharmacology in a review that provides tools for rigorous analysis when prescribing a psychotropic drug. The purpose of clinical pharmacogenetic testing is to be able to distinguish between patients who are more or less responders to certain drugs, or on contrary, who are at increased risk for adverse events. The goal is to choose a drug therapy that can maximize the effectiveness in the treatment and minimize the risks of adverse reactions, thus improving the benefit / risk ratio. In conclusion: technology is not a limiting factor nowadays; the challenge remains, however, to further develop research for clinical use, establishing an appropriate validation test, that is accurate, repeatable and reproducible, in order to safely detect gene sequences of clinical interest.

Keywords: Pharmacogenetics - Antidepressant - Cyp450- Genome Wide Analysis -Antipsychotic

Conceptos generales

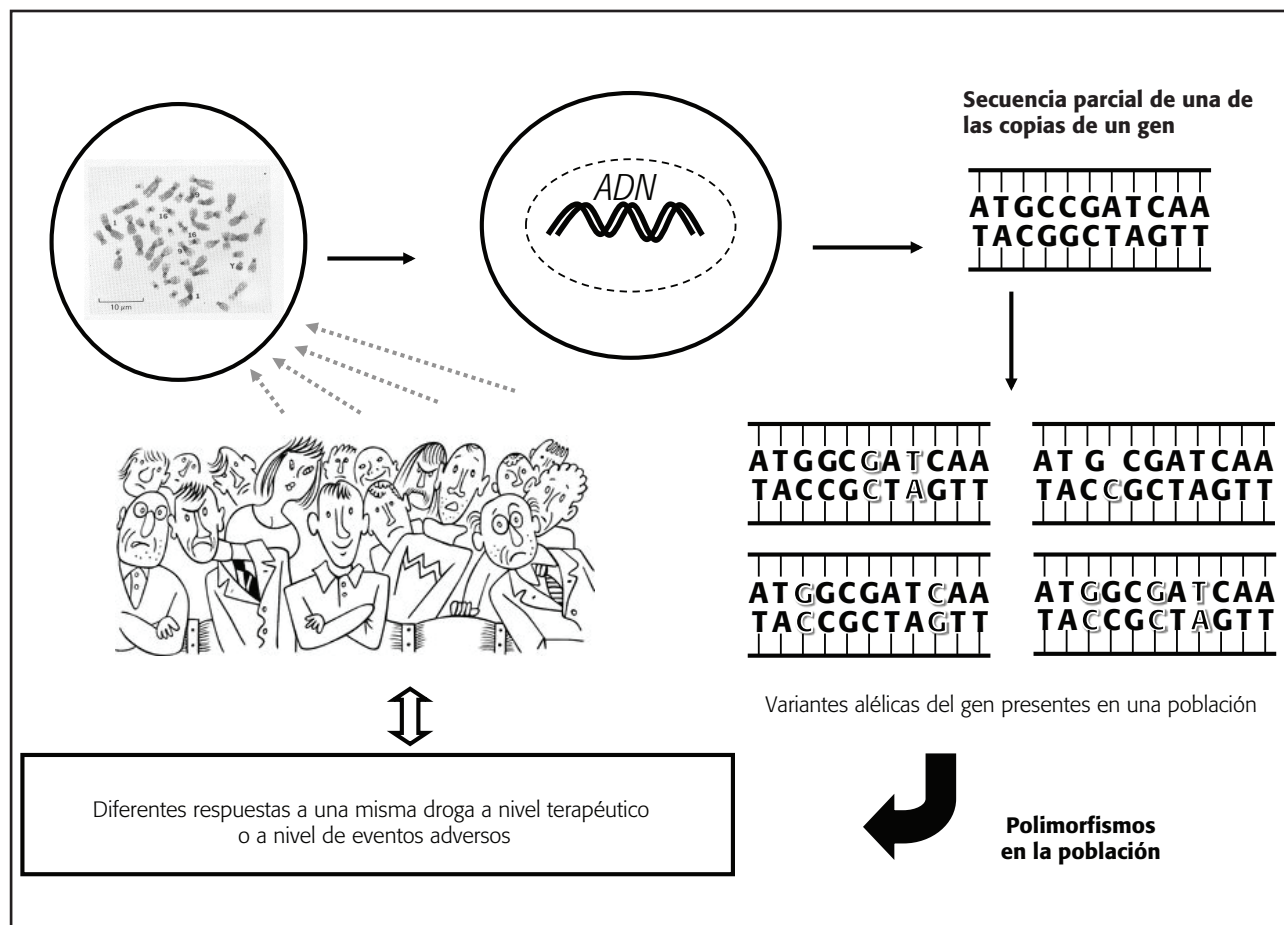
La respuesta a los fármacos a nivel poblacional se presenta con una distribución normal para la mayoría de las drogas. Sin embargo, para algunos fármacos -entre ellos los psicofármacos- existen, por diferentes causas, individuos que presentan falla terapéutica o presencia de eventos adversos en las mismas dosis en las que otros presentan respuestas terapéuticas adecuadas. Entre los factores que influyen en esas respuestas se encuentran: un correcto diagnóstico, la dosificación, las interacciones medicamentosas, factores ambientales y la composición genética individual. Un óptimo tratamiento farmacológico debería presentar una buena eficacia con la menor cantidad de eventos adversos, lo cual puede obtenerse a partir de considerar todos los factores antes mencionados. Es decir, elegir el fármaco más eficaz y seguro desde la primera administración. Los psicofármacos presentan una gran variabilidad en la tasa de eficacia (falla terapéutica entre el 40 y 75%), lo que lleva a una baja calidad asistencial y a un alto costo en salud.

La farmacogenética es una rama de la farmacología que estudia la acción de una droga para poder predecir

una respuesta a partir de la constitución genética de un individuo. El fundamento de los estudios farmacogenéticos es minimizar los efectos adversos y asegurar el beneficio terapéutico teniendo en cuenta la constitución genética de un individuo (1). Dado que los psicofármacos presentan una alta tasa de variabilidad en la respuesta, el objetivo de este trabajo es actualizar los conceptos farmacogenéticos que permitan un análisis riguroso en la elección del psicofármaco, y ser una herramienta complementaria para optimizar la farmacoterapia en psiquiatría.

La farmacoterapia ha desarrollado fármacos que tienen como blanco moléculas alteradas en un estado patológico. Generalmente estas moléculas forman parte de diferentes vías de señalización. Sin embargo, a nivel poblacional las moléculas participantes en las vías de señalización presentan varias isoformas posibles. Es decir que un gen puede encontrarse altamente conservado (con pocas variantes genéticas o morfos), o puede presentar un alto grado de polimorfismo (muchas variantes genéticas). Las variaciones genéticas que ocurren en un porcentaje mayor al 1% en la población se llaman polimorfismos (ver Figura 1).

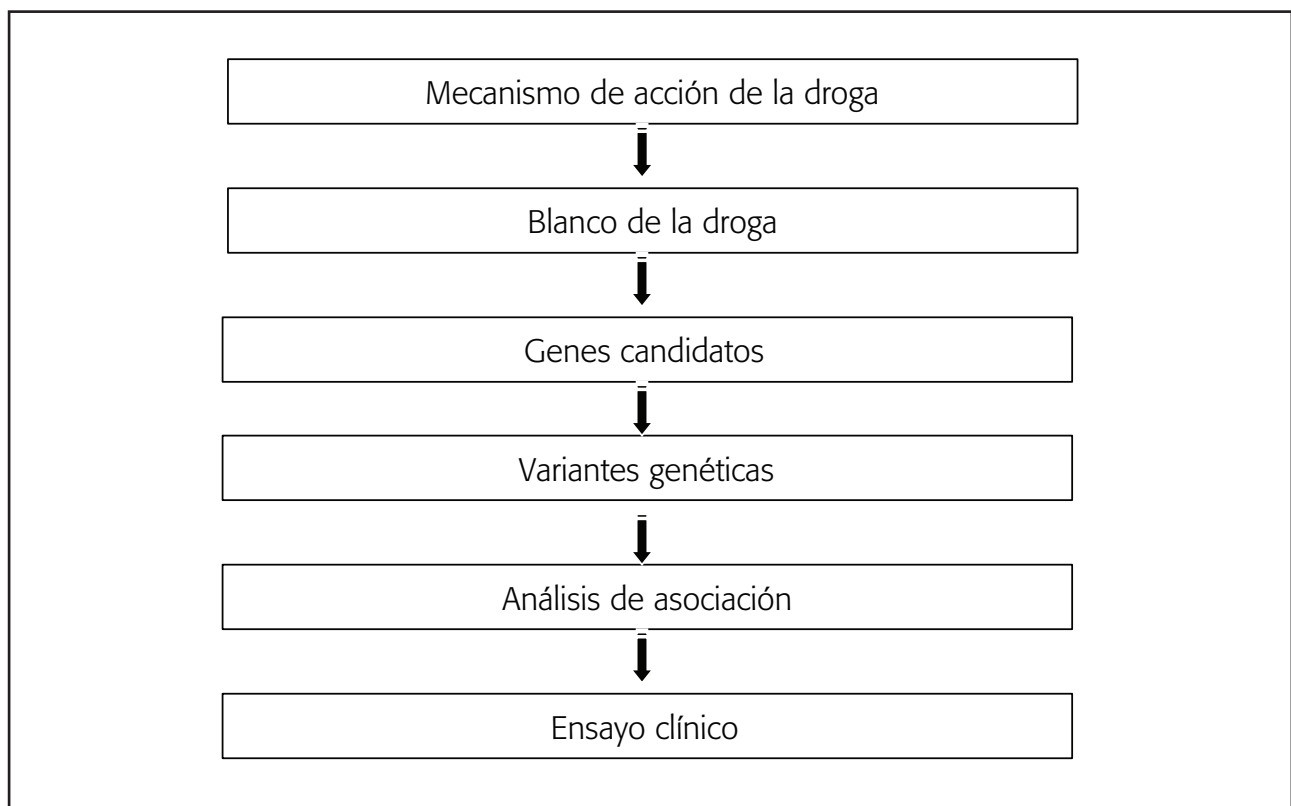
Figura 1. Esquema de la expresión de variantes polimórficas para fragmentos de ADN de un gen presentes en una población. Las variantes polimórficas se obtienen por mutaciones (esquemáticas con letras en distinto formato cuando mutan o por pérdida de una base).



Aunque las deleciones (pérdidas de una o más bases nucleotídicas) e inserciones en la secuencia de ADN son poco frecuentes, existe un polimorfismo basado en la sustitución de nucleótidos simples (SNPs) que se presenta en la población de manera muy frecuente. Los SNPs pueden ocurrir en regiones codificantes o no codificantes de un gen. No obstante, no todas las sustituciones de nucleótidos en el ADN representan un cambio de aminoácidos en la cadena proteica, ya que existe una degeneración en el código genético (1). Como ya fue mencionado, la farmacogenómica es la utilización de la información genética de un individuo (con herramientas basadas en el diagnóstico del ADN) para estudiar el efecto de una droga, y con

ello poder predecir la respuesta (terapéutica o de eventos adversos) del paciente al tratamiento con esa droga. Es conocido que los individuos no responden de manera similar a un mismo tratamiento. Esta variación en la respuesta es, en parte, debida a las pequeñas diferencias que existen entre los individuos con respecto a su composición genética (2). Un estudio farmacogenómico comienza con un buen entendimiento del mecanismo de acción de la droga a nivel molecular y celular, en la identificación de todos los genes candidatos que participen en este mecanismo de acción, identificando las variantes genéticas y determinando la asociación de las variantes genéticas con los hallazgos a nivel clínico (Figura 2).

Figura 2. Modelo ideal para el desarrollo de un estudio farmacogénico aplicado a un ensayo clínico.



Con el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular y celular se han desarrollado poderosas herramientas farmacogenéticas. Existen en la actualidad varias técnicas que pueden ser utilizadas para la detección de secuencias de ARN o ADN con el propósito de realizar tests farmacogenéticos. Dentro de los métodos de obtención de ADN se encuentra la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (3), que permite obtener grandes cantidades del mismo fragmento de ADN en un corto tiempo. Es un buen método para la detección de mutaciones, o para detectar polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) (4). Algunos de estos métodos son

por sí solos poderosos, como por ejemplo cuando se analizan los polimorfismos existentes en fragmentos de diferente longitud obtenidos con enzimas de restricción (RFLP) y PCR alelo específico, mientras que otros son capaces de una alta automatización y sistematización, como por ejemplo el ADN microarray (que permite el análisis simultáneo de 100 a 1000 genes) y en la actualidad muy utilizados los análisis de genoma ampliado (GWAS).

Estos métodos de evaluación genética permitirán identificar un gran número de genes nuevos y, a su vez, los niveles de polimorfismos de dichos genes dentro de

una población. Se han identificado un gran número de diferentes perfiles de expresión de genes en el cerebro de humanos. Esto demuestra claramente el poder de los métodos de DNA arrays en este tipo de análisis (5). Es importante mencionar los análisis de asociación que se establecen a partir de pruebas combinatorias farmacogenómicas (CPGx). Asimismo se debe tener en cuenta que el polimorfismo genético que se analiza de un individuo debe evaluar tanto los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y eliminación) como parámetros farmacodinámicos (receptores, transportadores, canales, etc). En los análisis de CPGx se tienen en cuenta todas las combinaciones posibles de dichos parámetros (6). Por ello es importante tener en cuenta el impacto clínico que produce la variabilidad interindividual en la respuesta a los psicofármacos.

Farmacogenómica y enzimas metabolizadoras CYP

Los polimorfismos genéticos que modulan la actividad de las enzimas que metabolizan fármacos (citocromos P450, CYP) se identifican como una de las fuentes generadoras de dicha variabilidad en la respuesta por ser altamente polimórficas. Se sabe que el CYP2D6 es responsable del metabolismo oxidativo de hasta un 25% de los medicamentos recetados comúnmente, como los antidepresivos, antipsicóticos y opioides, entre otros. En la actualidad la psiquiatría utiliza cada vez más la información farmacogenómica para adaptar el uso de los medicamentos a la composición genética de cada paciente. Los polimorfismos de nucleótidos en múltiples genes pueden alterar el metabolismo, la eficacia y los efectos adversos de los psicofármacos (7). La mayoría de los antidepresivos son metabolizados por el CYP450. Para un gen CYP específico, un paciente puede poseer polimorfismos funcionales importantes que alteren la actividad de la enzima P450 correspondiente. Es por esto que pueden encontrarse un amplio espectro de fenotipos en esta población de enzimas, desde los metabolizadores pobres o lentos (MP) hasta los metabolizadores ultrarrápidos (MUr). Para los MUr, la dosificación de la medicación utilizada usualmente puede ser inadecuada para obtener una respuesta clínica; por el contrario para los MP, la dosis habitual puede provocar un aumento en los niveles sanguíneos y consecuentemente generar efectos adversos. Uno de los objetivos de la prescripción individualizada es la modificación consecuente de la dosis y del intervalo interdosis que permita conseguir el rango deseado de concentración plasmática del fármaco y evitar así la sobredosis en metabolizadores lentos y las dosis subterapéuticas en metabolizadores rápidos o MUr. Debido a estas conocidas interacciones entre genes y drogas, la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA) ha publicado una serie de recomendaciones para la administración de medicamentos, entre los que se encuentran los psicofármacos. Un ejemplo de esto es: hasta 20 mg diarios máximo de citalopram en pacientes que son MP del fenotipo CYP2C19 (8). El fenotipo MU se reconoce como una de las causas de ineficacia terapéutica de antidepresivos, mientras que un aumento

del riesgo de toxicidad se ha informado en los MP con varios psicotrópicos (desipramina, venlafaxina, amitriptilina, haloperidol). El CYP2C19 está involucrado en el metabolismo de varios antidepresivos. Como resultado de un aumento en el riesgo de efectos adversos en los MP de CYP2C19, se recomienda reducir la dosis de algunos agentes (imipramina, sertralina) (9). Además de los aspectos farmacodinámicos para los genes como el transportador de serotonina cuyas variantes polimórficas alteran la respuesta a la medicación (10). Es por ello que una interpretación inadecuada de la información farmacogenómica se convierte en una importante limitación para la optimización del tratamiento psiquiátrico y de la mejoría clínica (11). Incluso si un clínico es consciente de cuáles medicamentos son metabolizados principalmente por un CYP específico y conoce todas las recomendaciones de la FDA relativa a los parámetros farmacocinéticos (ver Tabla 1) y la dosificación de medicamentos, la integración de esta información puede ser muy compleja. Esto se debe a que la mayoría de los medicamentos psiquiátricos son metabolizados a través de múltiples vías y utilizan varias proteínas efectoras para alcanzar su respuesta terapéutica. Algunos medicamentos son metabolizados principalmente por sólo una enzima CYP (por ejemplo, nortriptilina por CYP2D6), lo cual hace que la interpretación de la información farmacogenómica sea bastante sencilla. Sin embargo, las interpretaciones farmacogenómicas para la mayoría de los medicamentos en Psiquiatría se complican por el hecho de que son metabolizados por múltiples enzimas (por ejemplo, venlafaxina es metabolizada por CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 y CYP2C9) y a su vez utiliza múltiples proteínas efectoras para alcanzar su respuesta terapéutica: en el caso de venlafaxina a través del transportador de serotonina SLC6A4 y el transportador de norepinefrina SLC62A (10). Por lo tanto, la totalidad de riesgo con respecto a los parámetros farmacocinéticos en los pacientes que toman venlafaxina es más preciso cuando se toman variaciones de nucleótidos combinados como CYP2C19 y CYP2D6 en forma sincrónica. Un enfoque combinatorio puede explicar mejor la variabilidad de la respuesta a drogas si son metabolizadas por dos o más enzimas P450. Por ello, hoy se está evaluando las pruebas combinatorias farmacogenómicas (CPGx) para generar guías precisas que ayuden a evitar fallas de tratamiento o eventos adversos. Estas CPGx se pueden aplicar a otros medicamentos (por ejemplo, citalopram, escitalopram, duloxetine, olanzapina, risperidona, etc.) que son metabolizadas por varias enzimas CYP y tienen distintas interacciones farmacodinámicas (por ejemplo, SLC6A4, HTR2A). Este enfoque combinatorio representa diversas vías metabólicas y de genes CYP para la mayoría de los medicamentos recetados para depresión y psicosis. Sobre la base del fenotipo de un paciente, se estratifica la medicación antidepresiva ó antipsicótica en tres categorías: pocos o ningún gen con interacción, moderada interacción con otros medicamentos ('utilizar con precaución') y grave interacción entre genes y fármacos ('utilizar con una mayor precaución y con un control más frecuente') (ver: Reporte combinatorial de GeneSight Psychotropic)

Droga	CYP	Dosis recomendada
Antidepresivos	CYP2D6	<p>Clomipramina e Imipramina La dosis debería ser reducida entre 50 y 70% en MP y las concentraciones plasmáticas deberían ser monitoreadas; en MUs una droga alternativa debería ser considerada por ejemplo (citalopram o sertralina) y las concentraciones plasmáticas se deben monitorear o incrementar la dosis de imipramina en un 70%.</p> <p>Amitriptilina MP y MU: se debería encontrar una droga alternativa o monitorear las concentraciones plasmáticas. MI: reducción de dosis del 25% y monitorear las concentraciones plasmáticas o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Nortriptilina MP (MI): reducir la dosis un 60% (40) % y monitorear las concentraciones plasmáticas. MU: seleccionar una droga alternativa o incrementar la dosis un 60% y monitorear las concentraciones plasmáticas.</p> <p>Venlafaxina MP y MI: los datos aún no son suficientes para calcular el ajuste de dosis, seleccionar una droga alternativa o ajustar la dosis a la respuesta clínica y monitorear la concentración plasmática. MU: titular la dosis a un máximo de 150% de la dosis normal o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Doxepina PM (IM): reducir la dosis 60% o (20) %. Monitorear la concentración plasmática. MU: seleccionar una droga alternativa o incrementar la dosis en un 100%.</p> <p>Paroxetina MP, MI: no ajustar la dosis MU: seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Duloxetina, mirtazapina No hay recomendaciones de ajuste de dosis.</p>
Antidepresivos	CYP2C19	<p>Citalopram, escitalopram MU: monitorear las concentraciones plasmáticas y titular la dosis a un máximo de 150% en respuesta a eficacia y a EAd o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo fluoxetina o paroxetina).</p> <p>Sertralina MP: reducir la dosis en un 50%. MI: no hay datos suficientes para el cálculo del ajuste de dosis. Se debería tener especial alerta a los EAd por ejemplo náuseas, vómitos y diarrea.</p> <p>Imipramina MP: reducir la dosis un 30% y monitorear la concentración plasmática de imipramina y desimipramina o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo, fluvoxamina o mirtazapina). MI: no hay datos suficientes para el cálculo de ajuste de dosis.</p>
Antipsicóticos	CYP2D6	<p>Risperidona Para todos los genotipos: estar muy alerta con los EAd y ajustar las dosis a la respuesta clínica o seleccionar una droga alternativa (por ejemplo: quetiapina, olanzapina o clozapina).</p> <p>Aripiprazole MP: reducir la dosis máxima a 10 mg por día. MI y MU: hasta la fecha no hay recomendaciones.</p> <p>Zuclopentixol MP: reducir la dosis 50% o seleccionar una droga alternativa. MI: reducir la dosis un 25% o seleccionar otra droga. MU: no hay datos suficientes para un cálculo de dosis, sí estar alerta con las concentraciones plasmáticas o seleccionar otra droga.</p> <p>Haloperidol MP: reducir la dosis 50% o seleccionar otra alternativa (por ejemplo: pimozida, flupentixol, fluperazina, quetiapina, olanzapina, clozapina). MU: Estar alerta con la disminución de las concentraciones plasmáticas de Haloperidol y ajustar la dosis o seleccionar una droga alternativa.</p> <p>Clozapina, flupentixol y olanzapina No requieren ajuste de dosis.</p>

(12). Los medicamentos se colocan en cualquiera de las tres categorías en función de la importancia relativa de cada enzima CYP para su metabolismo, y por el grado en que las variaciones en los genes SLC6A4 y HTR2A puedan afectar las respuestas del paciente (para una revisión, véase Altar y col.) (6). Su hipótesis es que la capacidad de estratificar los resultados como la eficacia antidepressiva serán mejoradas porque se analizan de forma concomitante múltiples genes, ampliando así la utilidad clínica de las pruebas farmacogenómicas. Concluyen que el uso combinatorio de los genes que regulan el metabolismo y la respuesta a un grupo grande y diverso de medicamentos como los psicotrópicos, proporciona validez clínica en casos de depresión mayor resistente (13). El análisis actual demuestra en la práctica clínica psiquiátrica que la identificación de las interacciones entre genes y su integración con un fenotipo compuesto mejora la selección de medicamentos psicotrópicos, así como la predicción de la clínica y los resultados económicos, en comparación con la de un análisis limitado por el enfoque a un sólo gen (6).

Parámetros farmacodinámicos

Farmacogenomía de la esquizofrenia

La importancia de las investigaciones farmacogenéticas está basada en la considerable variación que existe entre los pacientes esquizofrénicos en la respuesta clínica a un tratamiento con antipsicóticos en general y a la clozapina en particular. Generalmente la mayoría de los pacientes experimentan algún beneficio cuando se los trata con un antipsicótico, pero se sabe que existen pocas experiencias de respuesta plena: es decir, la remoción de toda la sintomatología de la enfermedad. Se ha demostrado que la clozapina tiene efecto terapéutico en algunos pacientes (entre el 30-40%) con escasa respuesta a otros antipsicóticos (14). Sin embargo, experiencias clínicas con otros antipsicóticos atípicos sugieren que una respuesta favorable a un agente no necesariamente predice una respuesta favorable a otros. Los estudios farmacogenómicos con respecto a la esquizofrenia se han ampliado con respecto a la clozapina, analizándose los genes que intervienen en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Entre las variantes farmacodinámicas, el alelo TaqIA1 del gen DRD2, el DRD3 polimorfismo (Ser-9Gly), y el polimorfismo -759C HTR2C/T han surgido como biomarcadores potenciales para la respuesta y/o efectos secundarios (15). Por otra parte, el gen responsable de la síntesis del receptor D2 presenta un polimorfismo funcional, es decir, presenta dicho polimorfismo en la región regulatoria o promotora del gen. Esta variante es particularmente atrayente, pues se podría regular la expresión de un gen con un tratamiento farmacológico (16). Sin embargo, los estudios a gran escala de genes candidatos y estudios de asociación del genoma amplio pueden llegar a ser la fuente más rica de biomarcadores para definir los perfiles de respuesta y los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación (16). Se han analizado los genes que codifican para los receptores

dopaminérgicos D2, D3 y D4 que se simbolizan como DRD2, DRD3 y DRD4. Estos estudios comenzaron con la identificación de las variantes genéticas que podrían estar relacionadas con el mecanismo de acción de la clozapina y/o la fisiopatología de la esquizofrenia (15). El primer gen examinado fue el DRD4, gen responsable de la síntesis del receptor D4, pues la clozapina tiene una mayor afinidad por dicho receptor que por el receptor D2. Se ha encontrado que DRD4 es altamente polimórfico y que en contraste con otros receptores dopaminérgicos, está localizado en la corteza prefrontal, una región del cerebro directamente vinculada con la disfunción cognitiva de la esquizofrenia. Este alto polimorfismo encontrado en el gen DRD4 aún no se puede vincular directamente con la respuesta a la clozapina. Sin embargo, se encontró sialorrea inducida por clozapina, que se asoció significativamente con la duplicación de 120 pares de bases en DRD4. Así, la presencia de la duplicación 120-bp en DRD4 parece conferir un riesgo para la sialorrea en respuesta a la terapia de la clozapina (17). Por otro lado, se han analizado los genes que codifican para los receptores serotoninérgicos (5-HT). Varios estudios indican la posible importancia del receptor 5-HT2A en la mediación a la respuesta con clozapina (18, 19). Primero, un antagonista selectivo del receptor 5-HT2A puede producir efectos antipsicóticos (20). Segundo, la clozapina tiene una alta afinidad por el receptor 5-HT2A (21). Tercero, este receptor podría estar involucrado en la patofisiología de alucinaciones en humanos y, de hecho, es uno de los receptores que media el efecto alucinógeno del LSD (22). Se han determinado tres tipos de polimorfismos para este receptor con particular interés en dos mutaciones halladas en la región codificante del gen. Asimismo, el gen que codifica 5HTR2A contiene una variación de SNPs funcional que influye sobre las afinidades de unión de varios antipsicóticos de segunda generación, incluyendo aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona (18). Por el contrario, está bien establecido que el receptor 5-HT2C media, al menos en parte, los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) que tienen alta afinidad por el receptor, en particular, la clozapina, olanzapina y risperidona (23). Aumentando la actividad del receptor 5-HT2C resultante de la variación genética puede aumentar los niveles circulantes de leptina que resulta en una mayor ganancia de peso y las variantes que disminuyen la expresión del receptor pueden tener un efecto protector en la ganancia de peso inducida por ASG (24). Parece que la variación genética dentro de la región transcrita de 5-HTR2C podría estar implicada en el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos, pero aún son necesarios datos más concluyentes (25)(26).

Otros estudios demuestran que el gen que codifica para el receptor 5HT3A presenta variantes en pacientes con esquizofrenia y también en pacientes con trastorno bipolar (27). Hettige y col. sugieren que la variación en el gen GABRB1 puede estar asociada de forma significativa con la dosis de antipsicóticos de acuerdo con estándares de clorpromazina y de porcentajes máximos de dosis. La dosis de antipsicóticos sigue siendo una medida integral

de la respuesta al tratamiento, por ello son necesarias futuras pruebas de farmacogenética con muestras de mayor tamaño (28). Pero aún hay mucho por investigar. Finalmente, tres genes tienen potencial utilidad clínica para los ASG. El alelo TaqIA1 del gen DRD2 tiene un buen potencial como biomarcador de elevación de la prolactina en pacientes tratados con risperidona, quetiapina y olanzapina, pero se necesitan más estudios para identificar los haplotipos específicos involucrados. Además, otras variantes en DRD2 se deben evaluar exhaustivamente como potenciales biomarcadores en la respuesta al tratamiento con los ASG. En segundo lugar, el polimorfismo de DRD3 (Ser9Gly) podría resultar útil como un biomarcador de respuesta a olanzapina y clozapina, pero aún se necesita entender cómo este polimorfismo se relaciona con los resultados del tratamiento y consideraciones de dosificación. En tercer lugar, el polimorfismo SNP de 759C 5HTR2C / T relacionado con el aumento de peso parece ser justificado, en particular para la olanzapina y la clozapina. Teniendo en cuenta los estudios de genoma amplio (GWAS) el patrón para dichos resultados son alentadores, en el que los genes candidatos posibles y sus variantes pueden identificar -sobre la base de un análisis utilizando grandes conjuntos de genes- el riesgo de la enfermedad, así como los fenotipos relacionados con los efectos secundarios en la población general. Estos estudios deben ser probados y replicados en cohortes específicas de pacientes para desarrollar biomarcadores adicionales farmacogenéticos en antipsicóticos de segunda generación (16).

Farmacogenómica de los desórdenes afectivos

La farmacoterapia de la depresión ha sido uno de los éxitos de la Psiquiatría moderna. La utilización de inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y/o noradrenalina han permitido tratar eficazmente a miles de pacientes. Sin embargo, la respuesta individual a los antidepresivos varía considerablemente y la resistencia al tratamiento es un problema común en la clínica (29). La farmacogenética representa una herramienta útil para proporcionar tratamientos personalizados y mejorar el pronóstico de la depresión (2). Los estudios farmacogenómicos ya han comenzado hace varios años y hay evidencias que sugieren que la región promotora del gen que codifica para el transportador de serotonina (5-HTT o SERT) está asociado con una respuesta favorable al tratamiento con ISRS (30,31). Con las nuevas tecnologías para el diagnóstico genético se ha aumentado la capacidad de identificar loci génicos que podrían estar involucrados en la patogénesis de las enfermedades humanas (33). La farmacogenética aplicada al tratamiento con antidepresivos puede mejorar el pronóstico de la depresión y proporcionar tratamientos personalizados para los 2/3 de los pacientes tratados con antidepresivos que no llegan a una remisión completa (34). Es importante mencionar:

- Los polimorfismos en algunos genes candidatos (por ejemplo SLC6A4, HTR2A, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1

y FKBP5) se ha probado que guían el tratamiento con antidepresivos en comparación con el tratamiento usual, reportándose resultados prometedores.

- Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) representan la frontera actual de la investigación y permiten estudiar moduladores genéticos de la respuesta antidepresiva no sólo a nivel de polimorfismos, sino también a nivel de múltiples marcadores (análisis de vías e indicadores de riesgo poligénico (33).

- Niveles de expresión de genes periféricos representan biomarcadores de fácil acceso que podrían proporcionar información complementaria a la farmacogenética.

- Los estudios de GWAS permitirán el desarrollo de pruebas basadas en una serie de polimorfismos genéticos en todo el genoma (en genes o vías específicas) y serán capaces de clasificar a los pacientes dentro de un espectro de riesgo si es no respondedor o si desarrolla efectos secundarios (35).

La aplicación de una estrategia de investigación farmacogenómica y farmacometabólica, seguida de una validación funcional, indicó que TSPAN5 y ERICH3 están asociados con las concentraciones de serotonina en plasma y pueden tener un papel en los resultados del tratamiento con inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS) (36).

Es bien conocido desde hace 50 años que la singularidad en la respuesta de un individuo a una droga tiene bases genéticas. La capacidad para identificar individuos que podrían beneficiarse o sufrir como consecuencia de una farmacoterapia específica tiene una importancia médica y económica. Pensar en una farmacoterapia que pueda ser adaptada a individuos sobre sus bases genéticas podría eliminar algunos de los empirismos que hoy se realizan en la prescripción de drogas. El desarrollo de la farmacogenética ha evolucionado hasta entender cómo el rol de un polimorfismo genético particular influencia la respuesta a una determinada droga. Los genes que codifican este receptor tienen tres SNPs no conservados que causan sustituciones de los aminoácidos y afectan la función del receptor, la regulación por agonistas y la afinidad por el receptor. Por otra parte, los genes que contienen múltiples SNPs en la región promotora afectan la expresión del receptor. (37). El grupo de Chen y col. demostró que los pacientes BP-II que son portadores del genotipo TT del polimorfismo C825T GNB3 tienen un menor riesgo de alteraciones metabólicas inducidas por ácido valproico (VPA) que los pacientes que son portadores del genotipo CC. Este hallazgo podría ayudar a desarrollar terapias individuales para pacientes con TB-II con el fin de minimizar los potenciales efectos adversos metabólicos.

El trastorno bipolar (BP) es una severa enfermedad multisistémica crónica que requiere tratamiento de mantenimiento con estabilizadores del humor. Hay una necesidad urgente de encontrar predictores reproducibles de las respuestas individuales a los estabilizadores del estado de ánimo. La mayoría de los estudios de farmacogenética de BP se han centrado en la respuesta al litio, y pocos estudios se han centrado en el VPA, especialmente en pacientes con BP-II. El grupo de Chen se

propone establecer programas de tratamiento personalizado para los pacientes con BP utilizando un enfoque farmacogenómico (38).

Futuro en el desarrollo de los estudios farmacogenéticos

El mejor ejemplo de la aplicación de las herramientas mencionadas en farmacogenómica es el uso de marcadores genéticos para establecer una valoración del riesgo en los pacientes ante la administración de una determinada droga. En el futuro, los ensayos farmacogenéticos determinarán si un paciente será más o menos favorecido con una droga en particular basándose en los resultados de su genotipo. Para poder predecir cómo un paciente responderá a una droga en particular, es necesario tener un pre-test que identificará al paciente como respondedor o no respondedor. Dichos tests deberían analizarse tanto para la respuesta terapéutica (eficacia) como para evaluar los efectos adversos serios (seguridad).

Conclusiones

Dos factores influyen en la capacidad del testeo genético como parte de la elección de una farmacoterapia: primero, probar las tecnologías y segundo, el test de validación. Se mencionaron varios métodos disponibles para el desarrollo de la farmacogenética. Estos métodos pueden realmente detectar cambios simples en las bases del ADN, o rearrreglos complejos y también detectar cambios en la expresión de genes. Asimismo son capaces de establecer análisis multicomplejos rigurosos. Las futuras investigaciones deberán involucrar estudios de polimorfismos para poder identificar nuevos alelos génicos con significancia farmacológica. Sin

embargo, esta área es extremadamente compleja, ya que un polimorfismo de un locus génico necesita relacionarse con un blanco farmacológico específico. A su vez, la relevancia de cualquier polimorfismo génico para una droga en desarrollo debe ser establecida usándola en un protocolo de investigación clínica. Específicamente, la farmacoterapia en enfermedades psiquiátricas exhibe una alta variabilidad en las respuestas terapéuticas y aún se cuenta con escasa base científica para el tratamiento caso por caso. En este sentido, el campo de la farmacogenómica se visualiza como una importante herramienta para la optimización de dicha farmacoterapia. Los componentes claves para el desarrollo de la farmacogenómica de las enfermedades psiquiátricas son: poder entender el mecanismo de acción de una droga, identificar los posibles genes candidatos y sus variantes alélicas, y también el buen desarrollo de investigaciones clínicas. El propósito de los ensayos farmacogenéticos clínicos está en distinguir entre esos pacientes quiénes son más o menos respondedores a determinada droga, o contrariamente, quiénes están más en riesgo de sufrir eventos adversos. Con esta información, se podría elegir una farmacoterapia que pueda maximizar la eficacia en el tratamiento y minimizar los riesgos para las reacciones adversas. Esto significa un mejor cociente beneficio/riesgo. Pero aún es necesario desarrollar una automatización en la obtención de una muestra simple, rápida y económica. Sin embargo en la actualidad las tecnologías no serían las limitantes. El gran desafío son las investigaciones para el uso clínico estableciendo un apropiado test de validación. Analíticamente éste debe ser adecuadamente preciso, repetible y reproducible, para detectar de manera segura secuencias génicas de interés en las muestras de los pacientes ■

Referencias bibliográficas

- Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2001 Feb; 22(2):75-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166851>.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* [Internet]. 2001 May; 7(5):201-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325631>.
- Remick DG, Kunkel SL, Holbrook EA, Hanson CA. Theory and applications of the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1990 Apr; 93(4 Suppl 1):S49-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180280>.
- Pastinen T, Kurg A, Metspalu A, Peltonen L, Syvänen AC. Minisequencing: a specific tool for DNA analysis and diagnostics on oligonucleotide arrays. *Genome Res* [Internet]. 1997 Jun; 7(6):606-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199933>.
- Lockhart DJ, Barlow C. Expressing what's on your mind: DNA arrays and the brain. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2001 Jan; 2(1):63-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253360>.
- Altar CA, Carhart JM, Allen JD, Hall-Flavin DK, Dechairo BM, Winner JG. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2015 Oct; 15(5):443-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686762>.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Apr; 138(1):103-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333322>.
- Conrado DJ, Rogers HL, Zineh I, Pacanowski MA. Consistency of drug-drug and gene-drug interaction information in US FDA-approved drug labels. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013 Jan; 14(2):215-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327581>.
- Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2013 Jun; 17(3):165-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588782>.
- Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2013 Oct; 25(5):509-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151799>.
- Jürgens G, Jacobsen CB, Rasmussen HB, Werge T, Nordentoft M, Andersen SE. Utility and adoption of CYP2D6 and CYP2C19 genotyping and its translation into psychiatric clinical practice. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Mar; 125(3):228-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22128793>.
- Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Goldfarb S, Allen JD, Lavezzari G, et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015; 31(9):1633-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086890>.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2014 Aug 1; 65(8):977-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789696>.
- Pyle M, Norrie J, Schwannauer M, Kingdon D, Gumley A, Turkington D, et al. Design and protocol for the Focusing on Clozapine Unresponsive Symptoms (FOCUS) trial: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016; 16:280. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496180>.
- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1999 May; 4(3):290-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395223>.
- Brennan MD. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2014 Apr; 15(6):869-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897292>.
- Rajagopal V, Sundaresan L, Rajkumar AP, Chittybabu C, Kuruville A, Srivastava A, et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea. *Psychiatr Genet* [Internet]. 2014 Dec; 24(6):273-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304228>.
- Davies MA, Conley Y, Roth BL. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT2A receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2011 Jan; 13(1):55-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097665>.
- Harvey L, Reid RE, Ma C, Knight PJK, Pfeifer TA, Grigliatti TA. Human genetic variations in the 5HT2A receptor: a single nucleotide polymorphism identified with altered response to clozapine. *Pharmacogenetics* [Internet]. 2003 Feb; 13(2):107-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563180>.
- Ellenbroek BA, Prinssen EPM. Can 5-HT3 antagonists contribute toward the treatment of schizophrenia? *Behav Pharmacol* [Internet]. 2015 Feb; 26(1-2):33-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531562>.
- Schmid CL, Streicher JM, Meltzer HY, Bohn LM. Clozapine acts as an agonist at serotonin 2A receptors to counter MK-801-induced behaviors through a arrestin2-independent activation of Akt. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2014 Jul; 39(8):1902-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531562>.
- Perez-Aguilar JM, Shan J, LeVine M V, Khelashvili G, Weinstein H. A functional selectivity mechanism at the serotonin-2A GPCR involves ligand-dependent conformations of intracellular loop 2. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2014 Nov 12; 136(45):16044-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314362>.
- Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jan; 125(1):169-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931306>.
- Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT2C receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2006 Jul; 20(4 Suppl):15-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785265>.
- Kang SH, Lee J Il, Chang AK, Joo YH, Kim CY, Kim SY. Genetic Polymorphisms in the HTR2C and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Are Not Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia Taking Clozapine. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2011 Sep; 8(3):262-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994515>.
- Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R, Wilffert B, Cohen D, Al Hadithy AF, et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2012 Feb; 12(1):62-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680028>.
- Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, Srivastava A, Jakob M, Jacob KS. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2012 Dec; 224(3):441-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700043>.

28. Hettige NC, de Moraes GHF, Kennedy JL, De Luca V. Candidate gene analysis of pharmacodynamic targets for anti-psychotic dosage. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2016 Feb; 17(3):199-208. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780210>.
29. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2012 Feb; 200(2):97-106. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297588>.
30. Ruhé HG, Ooteman W, Booi J, Michel MC, Moeton M, Baas F, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009 Jan; 19(1):67-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987562>.
31. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2008 Dec; 4(12):1465-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040324>.
32. McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, et al. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2016 Aug; 13(8):e1002090. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27529168>.
33. Power RA, Tansey KE, Buttenschön HN, Cohen-Woods S, Bigdeli T, Hall LS, et al. Genome-wide Association for Major Depression Through Age at Onset Stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 May 24; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27519822>.
34. Cocchi E, Fabbri C, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, et al. Genome-wide association study of antidepressant response: involvement of the inorganic cation transmembrane transporter activity pathway. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016; 16:106. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091189>.
35. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* [Internet]. 2016 Aug 1; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479909>.
36. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Hall-Flavin D, Bobo W V, et al. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb 23; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903268>.
37. Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Uckun Z, Devrimci-Ozguven H, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016 Apr; 38(2):388-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830411>.
38. Chen PS, Chang HH, Huang C-C, Lee CC, Lee S-Y, Chen S-L, et al. A longitudinal study of the association between the GNB3 C825T polymorphism and metabolic disturbance in bipolar II patients treated with valproate. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2016 Feb 9; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856249>.

Endofenotipos en Psiquiatría

Salvador M. Guinjoan

*Jefe del Servicio de Psiquiatría, Fundación FLENI
Profesor Regular Adjunto de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA
Investigador Principal, CONICET*

“Endofenotipo” designa alguna variable medible en un paciente con una enfermedad determinada, que cumple con los siguientes requisitos:

1. Se encuentra presente en pacientes más frecuentemente que en controles, o su valor es mayor en pacientes que en personas sanas.

2. Se encuentra presente en familiares de primer grado más frecuentemente, o con más intensidad, que en personas sanas comparables, pero además

3. Dentro de una familia, está más frecuentemente asociada (o es más intensa) en los sujetos afectados por la enfermedad.

4. Su presencia e intensidad no depende de la severidad actual de los síntomas de la enfermedad, estando presente antes, durante, y luego de la resolución de aquellos.

5. Tiene un patrón presumiblemente heredable.

El concepto de endofenotipos (fenotipos “internos”, no visibles directamente a la observación) se acuñó inicialmente en entomología, pero fue tomado en 2003 por Gottesman y Gould (1) en un momento especial de la Psiquiatría: el fracaso ostensible, a fines de los 90 en lo que se llamó “la década del cerebro”, de muchos estudios de *linkage* para encontrar un gen asociado a la enfermedad mental, como se había observado repetidamente en distintas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer familiar o la enfermedad de Huntington. Vistos en perspectiva, los esfuerzos fallidos de la década de 1990 tenían una base lógica en dos evidencias palmarias respecto de la enfermedad mental, a saber:

1. Los trastornos psiquiátricos no son enfermedades que la gente tiene (en el sentido de los postulados de Koch sobre etiología), sino diagnósticos consensuados que los pacientes reciben, y

Resumen

El presente artículo define el concepto de endofenotipo, delimita sus alcances respecto de otros términos similares como biomarcador y fenotipo intermedio, y delinea su papel en la investigación clínica psiquiátrica actual. En particular, se discute el valor del concepto en la búsqueda de causas genéticas de las enfermedades mentales y se amplifica su aplicación a la sustitución eventual de criterios clínicos de diagnóstico, por criterios neurobiológicos y dimensionales. Luego de discutir qué tipos de variables pueden constituir endofenotipos, se brinda un ejemplo de potencial valor explicativo, como son los patrones neurobiológicos que subyacen a los déficits cognitivos sociales en la esquizofrenia.

Palabras clave: endofenotipo - cognición social - fisiopatogenia de la esquizofrenia - biomarcadores en psiquiatría.

ENDOPHENOTYPES IN PSYCHIATRY

Abstract

We review the concept of endophenotype, and its relationship with related terms in use in the scientific literature, including “biomarker” and “intermediate phenotype.” We then explain the importance of the concept in current psychiatry research. Specifically, we focus in the potential importance of endophenotypes in both disentangling the genetic causes, and improving the dimensional and pathophysiologic definition, of psychiatric nosological categories. After delineating which types of variables could constitute valid endophenotypes, we describe efforts in defining neurobiological signatures of social cognitive deficits in schizophrenia as an example with potential heuristic value.

Keywords: endophenotype - social cognition - physiopathogeny of schizophrenia - biomarkers in psychiatry.

2. Los genes codifican para una proteína discreta, siendo altamente improbable que una sola alteración genética dé lugar a manifestaciones tan disímiles y complejas como las que comprenden los cuadros psiquiátricos.

En efecto, ¿es fisiopatológicamente justificado agrupar como esquizofrenia manifestaciones tan dispares como una alucinación auditiva, deterioro en la memoria de trabajo, incoherencia en el lenguaje, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, ideas persecutorias, y déficits cognitivos sociales? ¿Es este cuadro realmente diferente en su origen y manifestaciones de las psicosis que hoy consideramos distintas, como la manía y la depresión psicóticas? ¿Qué motivos hay para discriminar entre depresión no psicótica, trastorno de ansiedad generalizada, o incluso trastorno obsesivo compulsivo, que tienen manifestaciones -y tratamientos eficaces- muchas veces superpuestas? ¿Podemos pensar que un cambio en una proteína discreta puede dar lugar a la vez a síntomas schneiderianos de primer orden y déficits del circuito atencional anterior y la memoria de trabajo? En este contexto, el concepto de endofenotipo apareció cuando comenzó a desarrollarse con claridad la naturaleza poligénica de la enfermedad mental; frente a este hecho, se supuso que sería más sencillo encontrar genes que condicionaran fenómenos más discretos que el marco conductual complejo de las enfermedades mentales, pero a su vez con un rol fisiopatogénico en las mismas. De este modo, el endofenotipo sería una variable medible y heredable ubicada en algún lugar entre el gen alterado y el fenómeno clínico de la enfermedad mental. Un endofenotipo puede por tanto ser una variable clínica (por ejemplo una escala autoadministrada o un test neuropsicológico), neuroimagenológica (por ejemplo un patrón de atrofia cortical o de conectividad funcional o estructural), bioquímica (una variable de laboratorio en sangre o líquido cefalorraquídeo), o neurofisiológica (por ejemplo, un valor de variabilidad de la frecuencia cardíaca o un patrón determinado de los movimientos oculares).

Endofenotipos, fenotipos intermedios y marcadores biológicos (biomarcadores)

En distintos contextos, estos tres conceptos (especialmente los dos primeros) se han usado en forma intercambiable. Conviene sin embargo realizar una delimitación lo más precisa posible de cada uno de ellos en la literatura actual.

En el sentido más general un *biomarcador* es una variable que se asocia a la presencia de una enfermedad. Cuanto mayor es la asociación estadística entre el biomarcador y la enfermedad, mejor es la variable elegida. Algunas veces el biomarcador está presente antes de la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad (por ejemplo un valor bajo de amiloide Beta 1-42 en líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Alzheimer preclínica), pero existen biomarcadores que ocurren sólo cuando la enfermedad aparece (por ejemplo atrofia hipocámpal en la misma enfermedad), distinguiéndose en esto de los endofenotipos, que se espera que estén presentes antes de la aparición de síntomas, en el curso de la enfermedad

y luego del abatimiento, espontáneo o por tratamiento, de sus manifestaciones. La otra gran diferencia entre un biomarcador y un endofenotipo es que el biomarcador no debe ser necesariamente heredable (o al menos no puede inferirse que sea heredable, por ejemplo niveles elevados de proteína Tau hiperfosforilada en líquido cefalorraquídeo en algunas formas de degeneración lobar frontotemporal).

Con frecuencia endofenotipo y *fenotipo intermedio* se han usado en forma intercambiable (2), y aún ocurre así sobre todo en estudios neuroimagenológicos de la enfermedad mental. El término es atractivo porque suponemos que los endofenotipos son variables que ocupan una *posición intermedia* en la vía fisiopatológica que comienza en el gen alterado y termina en una manifestación clínica de la enfermedad. Sin embargo, el término también se ha usado para designar el fenómeno de dominancia parcial de un alelo mucho antes que el término se use en genética psiquiátrica. Tomando como ejemplo la dominancia en el color de las flores, cuando el fenotipo de un ejemplar heterocigota (color rosa) se ubica entre dos fenotipos de homocigotas (color blanco o color rojo) hablamos de fenotipo intermedio debido a dominancia parcial de cada tipo de alelo (3). Teóricamente, en biología evolutiva el término podría designar fenotipos que se ubican a mitad de camino entre algún rasgo presente en fósiles transicionales que tienen características a mitad de camino de dos especies distintas (por ejemplo, el largo del cuello en *Samotherium* sp. extintas es intermedio respecto de la jirafa -*Giraffa camelopardis*- y el okapi -*Okapia johnstoni*-, que son *Giraffidae* actuales). Por estos motivos consideramos que “fenotipo intermedio” no es directamente intercambiable con endofenotipo.

Desarrollos actuales en la caracterización de endofenotipos en psiquiatría

Al momento de escribir este artículo a mediados de 2016, una búsqueda en *Medline* de la palabra “endophenotypes” arroja la friolera de 3144 artículos científicos en revistas con referato, la gran mayoría de ellos artículos originales. El trabajo original de Gottesman y Gould (1) donde se define la palabra aplicada al campo de la Psiquiatría ha recibido más de 3000 citas hasta este momento. En general, la mayoría de rasgos medibles y potencialmente heredables propuestos como endofenotipos son una variable clínica (por ejemplo, un determinado valor en una prueba neuropsicológica), neuroimagenológica (por ejemplo, un perfil de respuesta a un paradigma en la resonancia nuclear magnética funcional), neurofisiológica (por ejemplo, alguna anomalía en los movimientos oculares) o bioquímica (por ejemplo, un biomarcador en plasma). Más recientemente, han existido esfuerzos (principalmente en el área de la enfermedad de Alzheimer) para “llevar a los endofenotipos más cerca del gen”, involucrando variables proteómicas (cambios en la expresión proteica del gen) y transcriptómicas (cambios en el ARN). En efecto, pueden emplearse técnicas de determinación de expresión genética como la hibridización, para determinar la cantidad de ARNm

de un gen determinado en algún tipo celular fácilmente accesible (más comúnmente linfocitos de sangre periférica). Si bien diversas variables influyen en el transcriptoma, variables propiamente genéticas (por ejemplo variaciones de la región promotora) influyen directamente en la transcripción, pudiendo constituirse potencialmente en un endofenotipo (4). Otras veces, lo que se explora es la expresión de una proteína (4,5). Las variables transcripómicas y proteómicas son todavía, como queda dicho, escasas, pero podrían constituirse en un futuro en endofenotipos de gran valor heurístico.

Es importante que muchos de estos potenciales endofenotipos son "asépticos", es decir detectados por asociación con la patología o la proximidad genética con casos de patología, pero *a priori* sin una asociación directa aparente con características clínicas de la enfermedad cuya genética se busca caracterizar (por ejemplo, anomalías en los movimientos oculares), y consideramos que pueden ser de mayor interés las variables relacionadas con síntomas clínicos concretos. Por ejemplo, nuestro grupo ha procurado determinar si las anomalías en el desempeño cognitivo social propias de la esquizofrenia pueden constituir un endofenotipo, y si existen "firmas" neurobiológicas heredables de esos déficits cognitivos sociales compartidos por pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado. Encontramos así que los familiares de primer grado no psicóticos de pacientes con esquizofrenia comparten con los pacientes déficits en procesamiento emocional y teoría de la mente que, en algunos casos, llegan a ser más intensos que en los propios pacientes (posiblemente debido a que éstos se encuentran bajo tratamiento y sus familiares no (6). El fenotipo neurobiológico subyacente a los déficits cognitivos sociales observados en la esquizofrenia parece ser una disfunción de estructuras del hemisferio derecho relacionadas con el procesamiento de teoría de la mente (7), parcialmente compartida por los hermanos no psicóticos de los pacientes con esquizofrenia (7), que alcanza en última instancia al desempeño social en tests ecológicos (8). En los hermanos no afectados, el desempeño social guarda relación con la activación específica de una estructura derecha en tests de procesamiento emocional, casi uniformemente relacionada con la capacidad de teoría de la mente, a saber la unión temporoparietal, homóloga del área de Wernicke en el hemisferio no dominante (9). Interesantemente, la activación en esa área guarda relación con rasgos limítrofes o cluster B de la personalidad más que con rasgos cluster A como hubiera sido esperable, dando crédito a las descripciones clínicas clásicas sobre "borderline schizophrenia" en el origen de la conceptualización de la patología limítrofe de la personalidad (9). Esta línea conceptual nos ha llevado a describir los déficits cognitivos sociales heredables como una afasia para términos con significación emocional, originada en la disfunción de estructuras del hemisferio no dominante relacionadas con el lenguaje (10), que bien puede constituirse en un endofenotipo con valor heurístico dada la importancia de los déficits del funcionamiento social en la esquizofrenia (10).

Endofenotipos y nosología en Psiquiatría

Es conocido que la nosología psiquiátrica actual se basa en descripciones clásicas de síntomas clínicos agrupados arbitrariamente, y que en tal condición permanece prácticamente sin cambios desde su definición por Kraepelin hace más de 100 años (11). Una descripción exhaustiva de los serios problemas con la clasificación clínica actual de los trastornos mentales excede este trabajo, pero una mención de los problemas más frecuentes incluye 1) la superposición sintomática de cuadros considerados diferentes, 2) tratamientos efectivos para más de una categoría diagnóstica y, más importante en relación al sujeto de este trabajo, 3) el exceso de casos de patologías distintas en familiares del probando. Esta situación ha dificultado enormemente la detección y replicabilidad de anomalías genéticas en las categorías actuales de enfermedad mental, por lo que los esfuerzos recientes se orientan a encontrar marcadores biológicos que permitan definir categorías diagnósticas sobre una base de mecanismos fisiopatológicos en vez de descripciones clínicas. El principal ejemplo en este sentido es la propuesta de los Institutos Nacionales de la Salud Mental de los Estados Unidos sobre Criterios de Dominios de Investigación (RDoC; 12, 13). Por su hipotética ubicación entre genes afectados y síntomas clínicos, los endofenotipos tienen un enorme potencial en la definición de cuadros clínicos definidos neurobiológicamente, de modo de poder eliminar la heterogeneidad asociada a los diagnósticos psiquiátricos actuales. En este concepto, esperamos que ayudarán a cambiar el foco de la investigación clínica psiquiátrica desde síndromes clínicos a conceptualizaciones cuantitativas de entidades relacionadas gracias a mecanismos biológicos y conductuales comunes.

Conclusiones

Endofenotipo designa cualquier variable mensurable pero no aparente clínicamente, que se asocia a una enfermedad mental independientemente de la actividad de esa enfermedad mental (es decir es un "rasgo" y no un indicador de "estado") y que es heredable. Por tanto, si bien se cosegrega con la enfermedad dentro de una familia, en familiares no afectados de pacientes el endofenotipo debe estar presente más frecuentemente o con más intensidad que en una población sin antecedentes familiares. En el origen del concepto está la dificultad de encontrar causas genéticas de síntomas mentales cuando aquéllas se han buscado siguiendo las clasificaciones tradicionales (clínicas) como DSM o ICD. Se supone que el endofenotipo es una variable que "se ubicará en algún lugar a mitad de camino" entre el gen alterado y el marco conceptual complejo de la enfermedad mental. Supuestamente, si por ejemplo el síndrome complejo de la esquizofrenia debe explicarse por la alteración de muchos genes, los déficits de memoria de trabajo o cognitivos sociales que componen la enfermedad, o la activación de circuitos cerebrales durante esas funciones, probablemente se expliquen por un número menor de

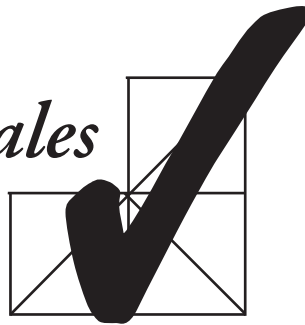
genes. Precisamente esta virtud explicativa ha llevado más recientemente a poner los endofenotipos de enfermedad mental en un lugar privilegiado en los intentos actuales de definir los síndromes clínicos psiquiátricos no en términos clásicos sino en términos de vías fisiopatológicas que van de los genes alterados a la manifestación clínica (14). Consideramos este esfuerzo como

fundamental para lograr un cambio paradigmático de nuestra especialidad médica, orientado en última instancia a una mejor definición clínica de los padecimientos mentales, y con ello a una mejor predicción en poblaciones en riesgo y un desarrollo y caracterización apropiada de los mejores tratamientos para los mismos. ■

Referencias bibliográficas

- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etimology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003. 160: 636-645.
- Lenzenweger ME. Endophenotype, intermediate phenotype, biomarker: definition, concept comparisons, clarifications. *Depression and Anxiety* 2013. 30:185-189.
- Miko I. Genetic dominance: genotype-phenotype relationships. *Nature Education* 2008. 1:140.
- Goring HH, Curran JE, Johnson MP, y cols. Discovery of expression QTLs using large-scale transcriptional profiling in human lymphocytes. *Nature Genetics* 2007. 39:1208-1216.
- Wray GA. The evolutionary significance of cis-regulatory mutations. *Nature Reviews Genetics* 2007. 8:206-216.
- De Achával D, Costanzo EY, Villarreal MF, y cols. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2010, 48:1209-1215.
- De Achával D, Villarreal MF, Costanzo EY, y cols. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2012. 134:171-179.
- Villarreal MF, Drucaroff LJ, Goldschmidt MG, de Achával D, Costanzo EY, Castro MN, Ladrón de Guevara MS, Busatto Filho G, Nemeroff CB, Guinjoan SM. Pattern of brain activation during social cognitive tasks is related to social competence in siblings discordant for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2014, 56:120-129.
- Goldschmidt MG, Villarreal MF, de Achával D, y cols. Cluster B personality symptoms in persons at genetic risk for schizophrenia are associated with social competence and activation of the right temporo-parietal junction during emotion processing. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2014. 221(1):30-36.
- Guinjoan SM, de Achával D, Villarreal MF, Abusamra V, Nemeroff CB. From Semantic to Social Deficits: Dysfunction of the Nondominant Posterior Perisylvian Area in Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences* 2015. 27:254-261.
- Guinjoan SM: El nuevo DSM-5 o Kraepelin antes de su madurez: el oxímoron del "trastorno esquizoafectivo". *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría*, 2013. 24(108):155-157.
- Cuthbert BN, Insel TR: Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophrenia Bulletin* 2010. 36: 1061-1062.
- Insel TR, Cuthbert B, Garvey M, y cols. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry* 2010. 167:748-751.
- Glahn DC, Knowles EE, McKay RD, y cols. Arguments for the sake of endophenotypes: Examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics* 2014. Part B: Neuropsychiatric Genetics 165B: 122-130.

Lecturas y señales



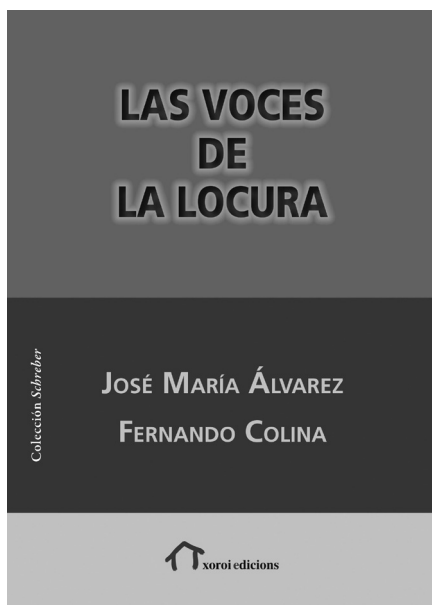
Las voces de la locura¹

Daniel Matusevich

Estamos frente a un libro que requiere de paciencia para acceder a sus contenidos y de capacidad de lectura entre líneas para percatarnos de algunas sutilezas que van jalando los distintos capítulos, o sea que los fanáticos de las conclusiones rápidas harían bien en abstenerse ya que aquí no hay lugar para golpes de efecto. Las voces de la locura, me parece, alude a varios tipos de voces, las que pueden llegar a escuchar nuestros pacientes, las que escuchan aquellos que no lo son y las múltiples voces que constituyen y dan forma al saber y al ser psiquiátrico, incluyendo un pasaje por el automatismo mental, la esquizofrenia, la melancolía, la histeria y la paranoia. La teoría de Álvarez y Colina propone pensar que las alucinaciones auditivas del

esquizofrénico surgen a mediados del siglo XIX como consecuencia del entrecruzamiento del desarrollo del discurso de la ciencia con el movimiento romántico.

En esta presentación desarrollaré en detalle un capítulo, "Origen histórico de la esquizofrenia e historia de la subjetividad", que creo es central en la propuesta del texto. Desde el primer momento llama la atención la utilización de la palabra historia en dos ocasiones en una misma frase, lo que nos confirma que para los autores el buceo en la matriz profunda de los conceptos es el método de aproximación al objeto de estudio, la locura en este caso; hacer profesión de fe en la historia y sus circunstancias tiene consecuencias epistemológicas imposibles de soslayar: brevemente diré aquí que no es lo mismo adentrarnos en el mundo de la locura que dedicarnos a investigar los confines de la traumatología o el universo de la oftalmología, no es que la historia no sea significativa en estos dos ejemplos; sin duda tiene relevancia, pero en la psiquiatría es prácticamente la única posibilidad que tenemos para intentar acercarnos a sentidos y vislumbres que son siempre muy enredados y oscuros. La historia, creo yo entonces, como farol que intenta iluminar mundos siempre esquivos y multisignificados. Me adelanto: casi en el final del libro nuestros autores afirman, y no podemos menos que estar de acuerdo, que la historia está devaluada como modo de conocimiento del presente y como guía para el quehacer clínico. Frente a un auditorio de jóvenes profesionales en formación, creo que vale la pena señalar que así como Álvarez y Colina plantean que "... la melancolía está por todas partes...", lo mismo sucede con la historia, nos rodea en cada decisión clínica que tomamos y en cada encuentro que llevamos adelante con los pacientes, es absolutamente imposible imaginar una clínica carente de historia y, creo yo, es bueno tomar nota de



Autor: José María Álvarez, Fernando Colina

Editorial: Xoroi Ediciones, Colección La Otra Psiquiatría

¹ Este comentario fue la presentación del libro de Álvarez y Colina llevada adelante en el Hospital Italiano de Buenos Aires el día lunes 18 de octubre del corriente año.

ello desde los primeros momentos de nuestra práctica. Lo dicen muy bien nuestros autores: "La historia establece los perímetros de la identidad y la dimensión de los desgarramientos del sujeto que van sucediendo en cada época".

Álvarez y Colina sostienen agudamente que nuestra época se caracteriza por un tipo de fragmentación y división de la identidad nunca antes conocida: es en este magma donde germinan las enfermedades del alma, alejadas del mundo natural y cercanas a la historia y a la subjetividad; de hecho se plantean en este capítulo algo así como una historia de la subjetividad. Este planteo nos parece absolutamente central ya que dicho concepto es el que nos permite alejarnos del mundo de las matemáticas (descrito por el filósofo coreano) y acercarnos al mundo de las personas, que es donde el psiquiatra debería quedarse a vivir. Considero que las enfermedades del alma no tienen relación alguna con la matemática, más bien están en las antípodas, ya que ni la falta del neurótico ni la fragmentación del psicótico pueden ser aprehendidas por miradas que privilegien las estadísticas y los enfoques adocenados, tan en boga en la academia de nuestros días. Los autores proponen la esquizofrenia como un trastorno moderno que refleja una división y una fragmentación de la identidad de dimensiones desconocidas hasta ahora; la clave para su comprensión radica en el interjuego permanente entre cultura e historia, alejándonos de una perspectiva biológica y acercándonos a la clínica de la subjetividad.

Cuando los autores sostienen que no conocemos la causa de la esquizofrenia y que no la conoceremos nunca, creo, debemos entender este párrafo como un llamado a la humildad epistemológica, a aceptar los límites del saber y del conocimiento, los límites de la ciencia. Frente a la avalancha de enfoques neopositivistas disfrazados de lo nuevo (la evidencia), Álvarez y Colina plantean que la psicosis se sitúa siempre en el otro borde del conocimiento, "... más allá de la causa y más acá de la ciencia". Justifican su aserción siguiendo dos líneas de pensamiento: por un lado el hecho de que la esquizofrenia no es una enfermedad de la naturaleza sino de la cultura y la historia, y que las ciencias humanas no son

causales; por el otro afirman audazmente que la esquizofrenia es el síntoma de esa misma ciencia, señalando los límites infranqueables acerca de aquello que ella (la ciencia) ignora de sí misma. Una propuesta que emparenta la esquizofrenia con la obra cumbre de Mary Shelley, *Frankenstein*, en donde el creador debe rendir cuentas a aquel que ha creado cuando lo interpela acerca del (sin) sentido de su existencia, "advirtiendo lo que el hombre puede llegar a hacer desde que cree infaliblemente en la ciencia". Este párrafo nos enfrenta, creo yo, al hecho de que la locura como fenómeno social e histórico está dando paso a la locura como fenómeno individual y biológico. La psiquiatría, de manera progresiva, sin prisa pero sin pausa, está abandonado una importante tradición humanística centroeuropea para abrazar un modelo universal o globalizado, donde las epistemologías regionales son dejadas a un lado en pos de un universalismo supuestamente superador

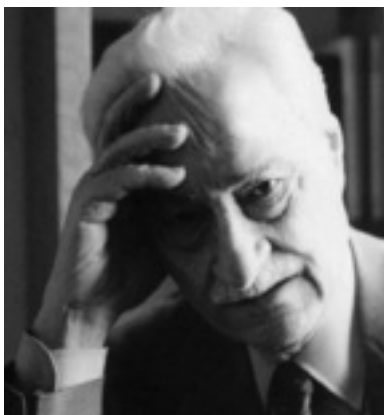
Para concluir, entonces, *Voces...* es un libro necesario, esperanzador, en tiempos en que por cada lector que muere nace un espectador, tiempos en los que registramos un pasaje de la cultura impresa a otra basada en imágenes virtuales, tiempos en los que todo en la cultura conspira contra los libros. Jonathan Franzen, hablando de la crisis de la lectura, plantea que culpar del eclipse literario actual a la tecnología no hará que se resuelva el problema, tampoco lo hará el argumento de que leer nos enriquece; sigue diciendo que, en última instancia, si los novelistas quieren que se lean sus obras, la responsabilidad de hacerlas atractivas e imperativas es exclusivamente suya. Álvarez y Colina recogen el guante compartiendo con nosotros una obra trabajada y sensible en tiempos en los que la clínica parecería estar en retirada.

Así escriben:

"Originalmente, las voces, antes de que se vuelvan capaces de construir un delirio, son palabras rotas y aisladas que no aciertan a engarzarse en un discurso y permanecen atomizadas, sin capacidad para encadenarse unas con otras. La ley material del lenguaje, que enuncia que todo signifiante lo es para otro signifiante, se incumple en el caso de las psicosis" ■

In Memoriam

R. Horacio Etchegoyen
(13 de enero de 1919 - 1 de julio de 2016)



El psicoanálisis, la psiquiatría y la cultura argentina perdieron una de sus figuras señeras. El 1 de julio de este año falleció R. Horacio Etchegoyen.

Maestro de generaciones de especialistas argentinos, amigo entrañable y uno de los mentores de nuestra revista, Horacio nos acompañó siempre con sus certeros comentarios y consejos desde el nacimiento de *Vertex* en su calidad de miembro de nuestro Comité Científico.

En su larga vida dio un lugar central a su actividad intelectual. Siempre mencionaba sus comienzos en la escuela primaria "Joaquín V. González" y, luego, en el Colegio Nacional de La Plata, del que egresó como bachiller en 1937, adonde recordaba la contribución a su formación juvenil que le dispensaron grandes profesores de esa época como Henríquez Ureña, Binayán Carmona, Delucca, su profesor de matemáticas, Magliano, de física, Gabriel, de literatura y Ezequiel Martínez Estrada.

Ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata en 1938.

Durante sus estudios contó con la enseñanza de destacados profesores como Eugenio Galli en anatomía, Andrés E. Bianchi en anatomía patológica y Manuel del Carril en clínica médica. Culminó sus estudios de medicina en 1949, poco después de casarse con quien sería su compañera de toda la vida, Elida Pieri. Desde su juventud militante y durante toda su vida, Horacio se definió como "un hombre de la Reforma Universitaria". Fue ayudante de la cátedra de Egidio S. Mazzei, quien lo invitó a sumarse a su equipo de clínica médica como

anatomopatólogo, aunque finalmente optó por el ejercicio de la psiquiatría.

Realizó su formación en la especialidad junto a José María Blanco en el Hospital de Melchor Romero trabajando en el Servicio de Admisión, en el cual llegó a ocupar posteriormente el cargo de Médico Jefe. En esa época trabó conocimiento con Enrique Pichon-Rivière.

En los años cincuenta comenzó su formación psicoanalítica en la Asociación Psicoanalítica Argentina. Fue analizante de Heinrich Racker y alumno de Enrique Pichon-Rivière, Marie Langer, David Libermann y León Grinberg.

En el año 1956, Pichon-Rivière lo propuso para que ocupara el cargo de profesor de Psiquiatría en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, el cual ejerció casi diez años. En Mendoza, desarrolló una brillante actividad como profesor de la cátedra de Psiquiatría, lo que valió que su servicio fuera calificado como experiencia piloto en América Latina por los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En 1966, enfrentado con sectores muy reaccionarios de la capital mendocina, se vio obligado a renunciar. Partió durante un año a Londres con una beca de la OMS y allí se analizó con Donald Meltzer y tuvo como supervisoras a Esther Bick y Betty Joseph.

A su retorno de Inglaterra, se instaló definitivamente en Buenos Aires.

Decididamente kleiniano, fundó en 1977, junto a otros colegas, y fue su primer presidente, la Asociación

Psicoanalítica de Buenos Aires (APdeBA), y en 1991 accedió al cargo de presidente de la *International Psychoanalytic Association* (IPA), de la que fue el primer presidente latinoamericano. Durante su gestión en la IPA, en la que, según sus propias palabras, “mi ideología fue la de la Reforma Universitaria”, bregó por la mayor transparencia de la gestión y esclareció conflictos vinculados a los derechos humanos en el seno de la institución, democratizó los estamentos de la organización y promovió la apertura teórica a la enseñanza de la obra de Jacques Lacan, entre otras medidas que marcaron una brillante etapa.

En 1996 recibió el premio Konex por su trayectoria y sus aportes a la cultura argentina, en 2009 fue nombrado Profesor Honorario de la Universidad de Buenos Aires y en 2012 fue honrado como Presidente de Honor del Congreso de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), entre muchas otras distinciones.

Su libro más importante, *Los fundamentos de la técnica psicoanalítica* -editado en Buenos Aires por Amorrortu en 1986 (actualmente en su tercera edición castellana corregida y aumentada por el autor, 2009) y traducido a los idiomas inglés (Karnac Books), italiano (Astrolabio), francés (Hermann Editeurs) y portugués (Artmed)-, es

considerado la referencia más importante y completa en su tema desde los artículos de técnica psicoanalítica de Sigmund Freud. Los conceptos de contratransferencia e interpretación analítica, cristalinos en su pensamiento, le valieron un lugar destacado para pensar el método y la herencia freudiana, lo cual probablemente hizo de Horacio Etchegoyen el psicoanalista argentino más reconocido a nivel internacional.

Hasta los últimos días de su larga vida fue un hombre de trabajo, comprometido con el psicoanálisis, cálido, generoso con su saber, poseedor de una capacidad de escucha incomparable y una palabra tierna pero sin concesiones, no exenta de un gran humor. Pero si alguna virtud, entre las muchas que engalanaban su personalidad, puede destacarse en Horacio, fue su posicionamiento ético.

Así lo recuerdo, luego de dos décadas de encuentros semanales en su departamento de la calle Posadas en los que me dejó, como a todos sus discípulos y amigos, un sinfín de enseñanzas y, con su partida, un vacío muy difícil de llenar.

Vaya nuestro afecto a sus hijos, Alicia -con quien hemos compartido muchos años de estudios y cálida amistad-, Laura y Alberto, a su nuera Ana y a su yerno John, y a sus nietos ■