



INSTITUTO NACIONAL
DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Información

Clínica

Volumen 15

Número 2

Febrero de 2004

Búsqueda de los genes de la susceptibilidad a la depresión

■ La participación de la genética en la etiología de los trastornos afectivos se reconoce al menos desde principios del siglo XX. Los estudios en gemelos han demostrado que los factores genéticos representan entre 40 y 70% del riesgo para desarrollar depresión. No obstante, el interés por encontrar estos factores hereditarios ha sido menor al otorgado a otros, como la participación del contexto social o a elementos interpersonales, cognoscitivos, de personalidad o psicodinámicos. Dos estudios recientes han vuelto a poner la genética de la patología afectiva en el foco de atención de los investigadores. El primero de ellos, publicado en la revista *Science*, identifica cómo un polimorfismo funcional de la región promotora de la molécula transportadora de serotonina (5-HTT) incrementa el riesgo de presentar depresión en sujetos que han experimentado un suceso estresante. Un segundo estudio aborda la participación de la genética en el desarrollo de la depresión recurrente y de inicio temprano, por medio de estudios de ligamiento, en familias reclutadas por tener algún probando portador del trastorno con alguna de estas características.

Interacciones genes-ambiente en el desarrollo de la depresión

Durante mucho tiempo, los papeles de la influencia de la herencia y del ambiente en la depresión fueron vistos de manera independiente. No obstante, varios estudios posteriores demostraron la importancia de entender su interacción. Los reportes de Kendler, por ejemplo, mostraron en el seguimiento de un grupo de sujetos gemelos, tanto monocigotos como dicigotos con antecedentes depresivos, que los genes y el ambiente se combinan para desarrollar la enfermedad. En primer lugar, demostraron que en la mayoría de los casos la aparición de un cuadro depresivo se relacionaba con la presencia de un suceso estresante. En segundo término, y de mayor importancia, mostraron que los sujetos con mayor riesgo genético (los pares sanos de los gemelos monocigotos deprimidos) experimentaron la mayor tasa de depresión ante la presencia de un acontecimiento adverso (15%), mientras que los de menor riesgo (ambos gemelos monocigotos sin depresión) tuvieron la menor tasa (6%). Los gemelos dicigotos se ubicaron en tasas intermedias: los que tenían un par enfermo alcanzaron una tasa de incidencia mayor a los que no lo tenían, pero menor que la de los monocigotos. Mediante esta evidencia de relación genes-ambiente, los investigadores

evaluaron su interacción recíproca en un estudio de cohorte con un seguimiento a largo plazo. Un total de 847 sujetos se evaluaron a partir de los tres años de edad en busca de factores que incrementaran la posibilidad de tener depresión después de los 26 años. Los factores de vida estresantes se registraron con detalle a partir de que los sujetos cumplieran cinco años. El objetivo fue examinar la asociación entre dichos factores y el polimorfismo de la región promotora del 5-HTT. Este polimorfismo funcional se escogió en vista de que varios estudios sugieren que tiene un significado clínico potencial. Se ha identificado que el alelo corto ('s') de la región promotora se asocia a una eficiencia transcripcional más baja que el alelo largo ('l'). Los sujetos fueron separados en grupos de acuerdo con el genotipo del promotor de 5-HTT que presentarían. Del total de participantes, se conformaron tres grupos: 1. homocigotos para el alelo 's' (n = 147); 2. homocigotos para el alelo 'l' (n = 265), y 3. heterocigotos (n = 435). Se investigaron 14 tipos de sucesos de vida estresantes que se hubiesen presentado entre los 21 y 26 años de edad de los sujetos (por ejemplo, los relacionados con aspectos financieros, de vivienda, de salud o de relaciones interpersonales), y se determinó la presencia tanto de síntomas depresivos como de episodios claros de depresión en el curso del año anterior a la evaluación. Los tres grupos de genotipos habían experimentado situaciones estresantes comparables. La frecuencia de depresión en el grupo total fue de 17%, similar a lo reportado en estudios epidemiológicos en la población general. Se encontró que este polimorfismo reguló la influencia que tuvieron los sucesos estresantes sobre la depresión. Los sujetos que presentaban al menos una copia del alelo corto tuvieron más propensión, que los homocigotos para el alelo largo, a experimentar depresión mayor, síntomas depresivos o ideación suicida después de exponerse a sucesos estresantes. Por ejemplo, entre todos los sujetos que habían experimentado al menos cuatro sucesos estresantes en un periodo

Contenido

Búsqueda de los genes de la susceptibilidad a la depresión	7
Expectativas hacia el alcohol y el impacto que se genera sobre su consumo	8
Los estudios longitudinales en la evaluación de la psicopatología	9
La asociación entre el trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión	12

de cinco años, los homocigotos para el alelo 's' tuvieron un riesgo considerablemente mayor para desarrollar depresión (43%), en comparación con el encontrado en los homocigotos 'l/l' (17%). A su vez, los heterocigotos presentaron un riesgo intermedio, lo cual indica un efecto genético dosificado. Los autores también analizaron la relación entre depresión en la etapa adulta, el polimorfismo del promotor de 5-HTT y la experiencia de maltrato durante la primera década de vida. Nuevamente, y de forma consistente, encontraron que haber padecido maltrato durante la infancia predijo el desarrollo de depresión en el adulto solamente en los portadores del alelo corto.

Este es el primer reporte en que se encuentra una interacción específica genética-ambiental para la depresión. El mismo grupo de investigadores había reportado previamente una interacción similar para la conducta violenta. Desde luego, es necesario repetir estos datos en otros estudios pero, si se confirman, sería una manera de identificar a sujetos en riesgo genético en quienes se justificaría un tratamiento profiláctico. Por otra parte, desde un punto de vista conceptual, este hallazgo ayuda a comprender mejor el papel que cumplen los factores genéticos en los orígenes de los trastornos afectivos. En este sentido, el hallazgo coloca estos padecimientos en el contexto de una mayor vulnerabilidad a los agentes tóxicos o factores del ambiente. El fenómeno es similar a lo que en la actualidad se considera para muchas otras enfermedades, como algunos procesos infecciosos, en que las variaciones genéticas explican por qué en condiciones similares no todos los organismos desarrollan una infección al exponerse al mismo agente patógeno.

Búsqueda de genes responsables de la depresión de inicio temprano y recurrente

El riesgo que presentan los familiares de sufrir depresión cuando hay un probando con la enfermedad, se incrementa cuando ésta es de inicio temprano (antes de los 20 o 30 años de edad) o es recurrente (más de dos episodios a lo largo de la vida). Estos aspectos particulares, además de incrementar la carga genética, aumentan la eficacia logística y estadística para identificar los genes responsables del desarrollo del padecimiento. El estudio de Zubenko y su grupo es pionero en reportar específicamente sobre la genética molecular del trastorno depresivo mayor de inicio temprano y recurrente (TDM-R).

En su reporte se describen los resultados de un análisis de ligamiento en un procedimiento de tamizaje genético para la depresión con las características mencionadas. En él se identifican las regiones de los genes que influyen en el desarrollo de trastornos depresivos en 81 familias identificadas por tener algún miembro con TDM-R. El grupo desarrolló un modelo de ligamiento libre utilizando los genotipos de 392 polimorfismos previamente identificados por proporcionar una elevada información, y con un espacio promedio de 9 cM. La puntuación LOD máxima observada, 8.19, ocurrió para el TDM-R en la región D2S2321, localizada en la zona próxima al CREB1 (el gen que codifica para el elemento proteínico de unión involucrado en la respuesta al AMPc). Diecinueve regiones cromosómicas obtuvieron ligamientos pico, es decir, con niveles estadísticos significativos para el genoma de amplitud; de éstos, 10 fueron altamente significativos. Seis de las 19 regiones con ligamiento pico se identificaron sólo cuando el análisis incluyó covariables que consideraron el impacto del sexo de los sujetos y de su ligamiento al CREB1. Las regiones de susceptibilidad con asociación específica al sexo de los individuos fueron las que más afectaron la vulnerabilidad de las mujeres para desarrollar depresión y cinco regiones evidenciaron interacción con la región del CREB1, lo que determinó también una mayor susceptibilidad.

Estos datos son de interés ya que ofrecen el primer análisis de ligamiento en familias seleccionadas por tener probandos con TDM-R. Estos hallazgos sugieren que los genes cuyos productos participan en las vías de señalización celular que convergen en el CREB, así como de los genes blanco cuya expresión regulan, pueden ser también sitios de localización de alelos que participen en el desarrollo de los trastornos afectivos.

Identificar los genes que predisponen al desarrollo de trastornos mentales ha sido una tarea extremadamente difícil. El estudio de Caspi no pudo demostrar una asociación entre el gen 5-HTT y la depresión de manera individual; sin embargo, al efectuar un análisis en que se combinó la interacción genes-ambiente, se obtuvo una asociación significativa entre un alelo de susceptibilidad ('s') y un factor de riesgo ambiental (suceso vital adverso). Esto sugiere que muchos alelos de riesgo sólo se podrán identificar con claridad cuando se lleven a cabo estudios como el anterior. Aún hay mucho por avanzar en la detección de los *loci* que tengan asociación con este tipo de padecimientos. No obstante, como sucede en todos los estudios de asociación de factores participantes, es indispensable que los resultados se reproduzcan en otras cohortes.

(Carlos Berlanga)

Bibliografía

CASPIA, SUGDEN K, MOFFITT TE y cols: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631): 386 – 389, 2003.
ZUBENKO GS, MAHER B, HUGHES HB y cols: Genome-wide linkage survey for genetic loci that influences the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset major depression. *Am J Med Genet*, 123B (1): 1 – 18, 2003.

Expectativas hacia el alcohol y el impacto que se genera sobre su consumo

■ El consumo de alcohol tiene múltiples orígenes que se pueden ubicar en ciertas condiciones ambientales propiciatorias y en las características individuales de la personalidad y de la patología de los sujetos que lo consumen. Entre las diversas causas, una se relaciona con la actitud y el concepto subjetivo que se tienen sobre el consumo y el abuso de bebidas alcohólicas. Aquí se reseña un estudio cuyo objetivo fue establecer si las relaciones entre las expectativas y la evaluación subjetiva del alcohol varían en función de las diferencias individuales en la autodeterminación. Desde la perspectiva de la teoría de la autodeterminación, estudios previos en estudiantes universitarios encuentran que los individuos más controlados son quienes presentan mayores niveles de consumo de alcohol, mayores consecuencias negativas y mayor ingesta por razones extrínsecas. Esta teoría sugiere además que los individuos desarrollan una orientación general motivacional hacia la autonomía y el control. La autonomía se vincula con el desarrollo personal y se asocia al involucramiento en conductas claramente consistentes, que incluyen un interés intrínseco y propósitos bien integrados. La orientación a la autonomía se relaciona positivamente con la autoconciencia, el desarrollo del ego, el interés y la autoestima. La orientación controlada, por otra parte, está vinculada con conductas que introyectan el “deber ser” y con regulaciones conductuales externas, como verse envuelto en comportamientos que buscan obtener alguna recompensa o bien buscan evitar alguna consecuencia adversa.

Las expectativas y las evaluaciones subjetivas se han asociado con el consumo de alcohol. Desde el punto de vista de las expectativas (concepto que se refiere a las creencias –positivas o negativas– que manifiestan las personas acerca de los efectos del consumo de alcohol), se asume de manera implícita que quienes creen que el alcohol tendrá efectos positivos o quienes evalúan más favorablemente los efectos del alcohol tienden a consumirlo más. Los autores de esta investigación sugieren que esta probabilidad es especialmente cierta entre los individuos con menor autodeterminación. Es el caso de los sujetos menos autónomos y más controlados, debido a que tienen mayor probabilidad de adoptar ciertas conductas en función de los resultados esperados, como buscar una recompensa. El alcohol también sirve como un mecanismo externo para obtener resultados positivos, como sería reducir la tensión o aumentar la sexualidad. De acuerdo con los resultados de estudios llevados a cabo con estudiantes universitarios, se ha observado que esta tendencia es mayor entre los hombres, ya que en ellos el consumo es más importante para autodefinir su identidad. La mayoría de los efectos del alcohol (por ejemplo, sentirse poderoso, sin miedo, sociable, agresivo o sexual) son cualidades que típicamente se esperan más de los hombres que de las mujeres. Respecto a las diferencias de género en la autodeterminación, en estudios previos se ha encontrado que las mujeres son más autónomas y menos controladas que los hombres.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la autodeterminación como moderador de los efectos del alcohol y correlacionar éstos con las evaluaciones subjetivas. Se plantearon las siguientes hipótesis:

1. La autodeterminación modera la relación entre expectativas hacia el alcohol y el consumo;
2. La autodeterminación modera la relación entre las expectativas y las consecuencias negativas;
3. La autodeterminación modera la relación entre evaluaciones subjetivas de los efectos del alcohol y el consumo;
4. La autodeterminación modera la relación entre las evaluaciones subjetivas del alcohol y las consecuencias negativas, y
5. Es posible que los efectos de moderación sean más evidentes entre los hombres que entre las mujeres.

Las expectativas hacia el alcohol, la valoración subjetiva de sus efectos y la autodeterminación se evaluaron mediante un cuestionario de autorreporte en que participaron 560 estudiantes universitarios (347 mujeres y 213 hombres), que asistían a cursos de psicología en la Northwestern University. El promedio de edad fue de 19 años, y los jóvenes provenían de diferentes grupos étnicos y de diversos semestres. Los participantes completaron los cuestionarios en pequeños grupos y sus respuestas fueron anónimas. Se utilizó un cuestionario que incluía las siguientes escalas para valorar las expectativas y la evaluación subjetiva de los efectos del alcohol: a) Subescalas de autonomía y orientación controlada (Escala de Orientación General Causal) y b) Escalas del CEOA (*Comprehensive Effects of Alcohol Scales*).

Asimismo, se incluyó información sobre el consumo de alcohol y las consecuencias negativas asociadas con dicho consumo. El análisis de regresión jerárquica múltiple fue la principal estrategia de análisis y se obtuvieron los siguientes resultados: se confirmó la primera hipótesis, ya que la autonomía se asoció negativamente con el consumo de alcohol y con las consecuencias negativas, mientras que la orientación al control se asoció positivamente con el consumo de alcohol y con las consecuencias negativas. No hubo asociación entre las expectativas positivas y negativas, aunque sí se asociaron con una desfavorable evaluación subjetiva de los efectos negativos del alcohol. Los hombres evaluaron las expectativas (positivas y negativas) más favorablemente que las mujeres. La segunda hipótesis fue también confirmada, ya que

tener una baja orientación en la autonomía y una alta orientación controlada se asoció a una fuerte relación entre expectativas positivas y problemas relacionados con el alcohol. Sin embargo, de manera consistente con la quinta hipótesis, la interacción entre la orientación controlada y las expectativas positivas estuvieron presentes sólo entre los hombres. Las interacciones entre autodeterminación y expectativas negativas no fueron evidentes. De manera consistente con lo planteado en la tercera hipótesis, las evaluaciones subjetivas favorables de los efectos positivos del alcohol se asociaron más estrechamente con el consumo de alcohol entre individuos con menor nivel de autonomía y entre individuos con alta orientación controlada. Aunque los hallazgos respaldan la cuarta hipótesis (que plantea que la autodeterminación podría moderar la relación entre las evaluaciones subjetivas de los efectos del alcohol y las consecuencias negativas relacionadas con el consumo), esta tendencia fue mínima. Los resultados de esta investigación reiteran la fuerte relación que existe entre las creencias de las personas acerca del alcohol (expectativas) y las conductas de consumo. Las personas que creen que el alcohol las hace más excitantes, valientes, relajadas, platicadoras y sexuales tienden a beber más. Un hallazgo adicional de este trabajo, al incluir la autodeterminación, fue aportar conocimientos sobre la manera en que las diferencias individuales afectan estas creencias. Se comprobó que los individuos con orientación al control poseen mayores creencias sobre los efectos positivos o negativos del alcohol, en tanto que los individuos con mayores niveles de autodeterminación tienen menores creencias hacia dichos efectos y, por tanto, menores niveles de consumo. Estos hallazgos tienen implicaciones relacionadas con la prevención y parecen indicar que promover en la medida de lo posible, al interior de la familia, un ambiente autónomo y de apoyo en que se reconozcan las opiniones y sentimientos y se impulse el desarrollo independiente de los hijos, será un factor protector para no abusar del consumo. En contraste, un ambiente controlador, estructurado rígidamente y que no considere las necesidades y opiniones de los hijos, facilitará que éstos tengan más orientación hacia el control y –como se muestra en esta investigación– que se orienten a evaluar más favorablemente los efectos del alcohol, lo cual aumentaría la probabilidad de desarrollar un consumo problemático. Una aportación adicional de esta investigación es que, para evaluar los efectos del alcohol y las diferencias individuales en la autodeterminación, se incluyeron variables motivacionales y de personalidad. Los autores recomiendan que en el futuro se desarrollen nuevas líneas de investigación que permitan conocer el modo en que la autodeterminación puede ser influida por factores contextuales, situacionales e interpersonales.

(Elia Jazmín Mora Ríos)

Bibliografía

NEIGHBORS C, WALKER D, LARIMER M: Expectancies and evaluations of alcohol effects among college students: self-determination as a moderator. *J Studies Alcohol*, 64 (2): 292 - 300, 2003.

Los estudios longitudinales en la evaluación de la psicopatología

■ Algunas de las preguntas más importantes que se generan en psiquiatría y en general en la valoración de la salud mental se refieren a cómo cambian a lo largo del tiempo los síntomas y la

conducta y qué factores tienen influencia sobre el desarrollo de los fenómenos mentales, tanto normales como patológicos. Las evaluaciones periódicas son la única forma de determinar a lo largo del tiempo las tendencias del desarrollo normal y anormal, la gama de variaciones individuales de cambio y la influencia de los factores de riesgo y protección sobre el inicio y mantenimiento de los trastornos psicopatológicos. Por ejemplo, estudiar el curso de la depresión a largo plazo permite a los investigadores identificar los factores que se asocian con su inicio, su remisión y recurrencia, así como las respuestas a los diversos tratamientos administrados durante un tiempo suficientemente prolongado. Los estudios longitudinales son una forma de estimar cambios o modificaciones cuando la misma muestra de individuos se evalúa en más de una ocasión a lo largo del tiempo. En epidemiología, este tipo de evaluaciones se denomina con frecuencia “estudios de cohorte”.

En comparación, los estudios transversales son aquellos en que la muestra de sujetos es evaluada en una sola ocasión. Los estudios longitudinales permiten determinar cambios intraindividuales en aspectos relacionados con la edad, el desarrollo, la maduración o el impacto de las condiciones ambientales, entre otros. En cambio, en los estudios transversales, las diferencias en estos aspectos se infieren solamente al comparar –inter-individualmente– las distinciones entre sujetos incluidos en la muestra y que difieren en edad, etapa de desarrollo o en su grado de exposición a diversos sucesos vitales. Por lo tanto, la selección del tipo de diseño de un estudio clínico o epidemiológico dependerá de los objetivos que persigan los investigadores. En este sentido, tanto los diseños longitudinales como los transversales tienen virtudes y limitaciones. En el cuadro siguiente se resume una comparación de estos aspectos.

Los estudios transversales permiten generar información acerca de asociaciones entre variables. Por ejemplo, los niveles elevados de depresión se pueden asociar al hecho de ser hijo de padre único, al estrés o a niveles bajos de apoyo social. El alcoholismo se ha asociado a un nivel bajo de asertividad o a niveles altos de expresión emocional. Asimismo, en algunos pacientes esquizofrénicos se ha encontrado una reducción del volumen del hipocampo anterior. No obstante, los estudios transversales no pueden asegurar indiscutiblemente que las variables asociadas de manera estadísticamente significativa tengan por necesidad una asociación de tipo causal. Estos diseños, sin embargo, generan información descriptiva importante acerca de las entidades clínicas y sus correlatos, y también permiten generar estimados de prevalencia (el número de casos presentes en una determinada población en el momento del estudio). Tienen como ventajas un bajo costo y la obtención de datos a corto plazo. Debido a que todos los sujetos se valoran al mismo tiempo, los

efectos del periodo en que se hacen las evaluaciones son similares para todos los sujetos, a diferencia de los estudios longitudinales en que se evalúan en diferentes etapas del estudio y, por lo tanto, los efectos son distintos. Los efectos del periodo se refieren a los hechos y condiciones que afectan a todos los individuos incluidos en una muestra. Son ejemplos de estos efectos la introducción de un nuevo medicamento no disponible al inicio del estudio y los cambios que se dan en la disponibilidad y tipo de servicios de salud en una comunidad a lo largo del tiempo. Se considera que los efectos del periodo afectan la validez externa de los estudios longitudinales. Los estudios transversales están también libres de los efectos de prueba, una limitación de los longitudinales. Los efectos de prueba se observan cuando se aplican evaluaciones repetidas con instrumentos o pruebas similares en los mismos sujetos, lo que da lugar a modificaciones debidas al efecto de práctica. Estos efectos pueden ser confundidos con los cambios reales o con la evolución propia del padecimiento en estudio.

Los estudios transversales tienen desafortunadamente serias limitaciones, que han hecho que muchos investigadores prefieran los procedimientos longitudinales de evaluación. Un problema indiscutible de los transversales es que la edad de los sujetos en estudio puede confundirse con los efectos de cohorte. Estos últimos se refieren a las condiciones globales que afectan a las cohortes de nacimiento (determinado por el año de nacimiento) y que se confunden frecuentemente con la edad cronológica en los diseños transversales. Entre ellos se incluyen factores como el tipo y el grado de escolaridad, la nutrición, la exposición a condiciones ambientales y las actitudes ante fenómenos psicosociales y culturales. En los diseños transversales se dispone de una mezcla de cohortes, mientras que en los longitudinales se cuenta con una cohorte homogénea. A diferencia de los longitudinales, los estudios transversales no se ven afectados en forma importante por la pérdida de muchos sujetos ni por las consecuencias del efecto de mortalidad. Sin embargo, en ellos se presenta un inevitable sesgo de selección de muestra, ya que los sujetos disponibles para ingresar al estudio reúnen características específicas de ese momento en particular, relativas a aspectos como su estado de salud física y mental o sus condiciones socioeconómicas prevalentes. Por lo tanto, los resultados no pueden ser comparables en su totalidad con estudios similares llevados a cabo en otros periodos de tiempo. Otra limitación importante de los estudios transversales es que no pueden dar información clara con respecto a la dirección del efecto de los supuestos factores de riesgo y protección ni de la evolución a largo plazo. Es decir, pueden establecer una asociación entre dos variables, pero no determinar con claridad si la relación es definitivamente causal. Así también, en los

Comparación de las características particulares de los diseños transversales y longitudinales

<i>Característica</i>	<i>Tipo de estudio</i>	
	<i>Transversal</i>	<i>Longitudinal</i>
Duración del estudio	Datos obtenidos en una evaluación	Datos obtenidos en múltiples ocasiones
Costo	Relativamente bajo	Elevado
Efectos de cohorte	Sí	No. Según el diseño
Efectos del periodo	No	Sí
Factores de riesgo	No identificables	Si identificables
Estimados de prevalencia	Sí	Sí
Estimados de incidencia	No	Sí
Efectos de prueba	No	Sí
Dirección de los efectos	No se pueden definir	Es factible definirlos
Problema de 3ª variable	Sí	En algunas ocasiones
Evaluación de cambios intra-individuales	No	Sí
Pruebas de teorías del desarrollo	Indirectamente, a través de correlación	Sí
Sesgo de selección	Sí	No
Asignación de muestra	No	Sí

estudios transversales es muy posible que una asociación estadística entre dos variables se correlacione con una tercera variable. Esto último se define como “efectos de la tercera variable”. Por ejemplo, hay estudios transversales que indican que la agresividad se relaciona con la conducta delictiva, lo cual ha llevado a los investigadores a hipotetizar que existe un rasgo de personalidad antisocial subyacente que genera ambas condiciones. Si esto no se comprueba, se pueden generar entonces conclusiones falsas acerca del verdadero significado de las asociaciones estadísticas entre variables.

El interés en los estudios longitudinales se ha dado principalmente en los campos del desarrollo en la infancia y de los procesos de envejecimiento. Esto se debe a que se trata de etapas de cambios a corto plazo y a que en ellas surgen muchas enfermedades. Sin embargo, en épocas recientes se han iniciado estudios longitudinales en sujetos que atraviesan por las etapas medias de la vida, debido a que se carece de suficiente información sobre estas fases del ciclo vital. Recientemente, en el campo de la epidemiología psiquiátrica se ha enfatizado la inclusión de muestras que abarquen lo más extenso de las distintas fases del ciclo vital, ya que esto permite identificar la asociación entre los factores de riesgo genético, biológico y ambiental con el inicio y evolución de los fenómenos psicopatológicos. Son muchos los beneficios potenciales de los estudios longitudinales, pues permiten medir cambios intraindividuales, identificar precursores de psicopatología, identificar grupos en riesgo y observar la respuesta a largo plazo de los distintos tratamientos. De manera particular, estos diseños permiten un muestreo de distintas cohortes de edad, con lo que se resuelve el problema de los mencionados efectos de cohorte. También generan información descriptiva acerca del desarrollo de la conducta normal y patológica, permiten identificar qué aspectos anteceden al desarrollo de psicopatología y proporcionan elementos para probar las hipótesis con respecto a la dirección de los efectos.

Aun así, no carecen de limitaciones. Una de ellas es el problema de asignación de muestra. Esto se refiere a que en el proceso de seguimiento del estudio tenderán a salir los sujetos menos motivados o en condiciones más deficientes de salud física o mental. Por lo tanto, los resultados obtenidos con dichas muestras se verán limitados por estos aspectos. Un segundo problema es el de los efectos de prueba, los cuales, como ya se mencionó, pueden modificar la información obtenida por el efecto del aprendizaje sobre cómo responder a determinado instrumento de medición. Si bien se ha postulado que los estudios longitudinales superan las limitaciones de los transversales gracias a que permiten identificar relaciones causales, en ocasiones no es posible descartar el efecto del problema ya mencionado de la tercera variable.

Una de las contribuciones más valiosas de los estudios longitudinales ha sido permitir la obtención de datos descriptivos de la historia natural, la prevalencia, la incidencia y la duración de los padecimientos psiquiátricos, incluidos aspectos como el inicio y la remisión de síntomas. También han sido necesarios para determinar las trayectorias de evolución de las manifestaciones. Dichas trayectorias pueden ser fijas todo el tiempo (por ejemplo, el género y el genotipo), paralelas (iniciar en distintos niveles pero seguir una trayectoria similar) o no paralelas (algunas se mantienen iguales, otras se reducen y otras más se incrementan). Este último tipo es el más común en psicopatología. Por ejemplo, cuando se estudian las manifestaciones depresivas, los deprimidos crónicos mantienen sus síntomas casi sin variaciones, los que remiten y recaen presentan fluctuaciones y los bipolares muestran patrones de episodios cíclicos a lo largo del tiempo. El intervalo entre una y otra observación afectará el grado de variación apreciado. Los estudios longitudinales ayudan

a resolver preguntas relativas a si los problemas de conducta que se inician en etapas tempranas del desarrollo (infancia) persisten en etapas posteriores de la vida, y a determinar en qué medida las características de un primer episodio de una enfermedad predicen su recurrencia posterior. Asimismo, pueden identificar factores tempranos de riesgo para el desarrollo ulterior de enfermedades y, algo muy importante, definir con mayor claridad el efecto real de los tratamientos cuando los sujetos se observan por periodos prolongados en que reciben dichos tratamientos de manera continua o discontinua.

Existen diferentes subtipos de estudios longitudinales de acuerdo con el procedimiento metodológico utilizado para su realización. Entre ellos se incluyen los estudios retrospectivos (con sus limitaciones inherentes), los estudios de seguimiento con dos observaciones, los estudios con más de dos observaciones y los estudios con cohortes individuales o múltiples. Cada uno de ellos genera información útil, pero condicionada por la manera en que los datos obtenidos se analicen e interpreten. Los análisis estadísticos de sobrevivencia y el análisis de los datos crudos son dos maneras recomendables en que se pueden utilizar los datos obtenidos en estudios longitudinales. Hay otros procedimientos de análisis más complejos, como los denominados modelos de crecimiento mixto. Con éstos es factible identificar subgrupos dentro de una muestra que exhiban distintos patrones de cambio a lo largo del tiempo. Como ejemplo se puede citar la diferenciación de sujetos provenientes de una misma muestra que, al ser identificados todos como alcohólicos, sigan diferentes patrones de consumo y distintas modificaciones conductuales.

Una muestra del modo en que los estudios longitudinales repercuten en el desarrollo del conocimiento de los fenómenos psicopatológicos es el caso de los trastornos afectivos bipolares. Este tipo de padecimientos tiene un grado elevado de variabilidad a lo largo del tiempo, tanto intrasujeto como intersujeto. A pesar del avance logrado recientemente en el conocimiento de estas enfermedades, se sabe poco y se predice aún menos sobre su evolución a largo plazo. De hecho, se considera que siguen un desarrollo natural impredecible y casi caótico. Otro aspecto que también genera discusión entre los investigadores en este campo es el de qué variables se deben considerar como importantes para generar información. Algunos consideran que se debe tomar como parámetro básico el tiempo que tarda un paciente en recaer después de salir por completo de un episodio (tal y como se hace en otros padecimientos como el cáncer). Sin embargo, hay quienes no están completamente de acuerdo en que medir el intervalo de recurrencia dé realmente información veraz acerca del curso de la enfermedad. Esto se debe a que la experiencia clínica demuestra que las recurrencias se presentan tanto en pacientes con control farmacológico adecuado como en quienes no lo tienen, o bien en quienes se exponen a sucesos vitales adversos y quienes no lo hacen. Recientemente han aparecido alternativas de valoración a largo plazo que pueden ofrecer una visión más clara sobre la recurrencia de los trastornos bipolares. Una de ellas corresponde al denominado análisis de recurrencias múltiples, el cual considera como parámetro por evaluar no sólo el tiempo transcurrido antes de una recurrencia, sino el número de recurrencias en un mismo individuo y en un determinado periodo de tiempo. De acuerdo con los primeros resultados obtenidos con este procedimiento, parece ser que este tipo de análisis es más idóneo para estudiar fenómenos psicopatológicos caracterizados por múltiples episodios de aparición impredecible. Es de esperarse que este tipo de evaluaciones más precisas genere datos más claros y definidos sobre la evolución de estas enfermedades y su respuesta a las distintas formas de tratamiento.

(María Patricia Martínez Medina)

Bibliografía

ANSTEY KJ, HOFFER SM: Longitudinal designs, methods and analysis in psychiatric research. *Australian New Zealand J Psychiatry*, 38: 93-104, 2004.

BAETHGE C, SCHLATTMANN P: A survival analysis for recurrent events in psychiatric research. *Bipolar Disorders*, 6:115-121, 2004.

La asociación entre el trastorno obsesivo-compulsivo y la depresión

■ Para el clínico es muy frecuente encontrar que los pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) presentan además manifestaciones sindromáticas depresivas. Sin embargo, en ocasiones no es sencillo determinar el grado y la severidad de esta asociación y su repercusión sobre la eficacia de los tratamientos. Por otra parte, la presencia de síntomas depresivos en el paciente con TOC es un factor que genera confusión en las investigaciones biológicas y neurocognoscitivas de los trastornos obsesivos.

Diversos centros de investigación han intentado abordar el problema identificando la prevalencia de asociación de estas dos entidades y su repercusión sobre los resultados de los tratamientos, tanto farmacológicos como conductuales. Uno de estos estudios efectuado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Maastrich en Holanda encontró, por medio de un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes con TOC, que un tercio de ellos presentaron manifestaciones depresivas. Para la evaluación de la sintomatología depresiva contaron con los datos obtenidos de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; mientras que para la sintomatología obsesiva compulsiva utilizaron la Escala de Yale-Brown y el Inventario de Sintomatología Obsesiva-compulsiva de Maudsley; para los síntomas de ansiedad contaron con datos obtenidos de la Escala Autoaplicable de Ansiedad, de la Escala Clínica de Ansiedad y del Inventario de Rasgo-estado de Síntomas Ansiosos. Al comparar las características clínicas entre los pacientes con TOC con y sin depresión asociada, encontraron los siguientes datos: el patrón de los síntomas obsesivos no fue diferente en los pacientes con depresión al compararlos con los que no la tenían, sin embargo los pacientes con comorbilidad presentaban mayor severidad sintomática. Ambos grupos respondieron de una manera parecida a los tratamientos, tal y como se reflejó en la calificación de las escalas utilizadas. No obstante fue claro que los pacientes con comorbilidad tuvieron una reducción menor en la puntuación global de todas las escalas aplicadas. Los datos obtenidos en este estudio demuestran que la identificación de las manifestaciones depresivas es muy necesaria en la evaluación de los pacientes con TOC, y que su presencia indica que estos pacientes requerirán posiblemente tratamientos más específicos y evaluaciones más cercanas para poder lograr una adecuada remisión de los cuadros.

De manera reciente otro grupo de investigadores publica los datos obtenidos en relación con este mismo campo pero haciendo un análisis más preciso de la sintomatología depresiva que acompaña a los pacientes con TOC. De manera similar al estudio previamente mencionado, encuentran que de una muestra total de 162 sujetos diagnosticados con TOC, una tercera parte presentaban un trastorno depresivo asociado. Adicionalmente a la determinación de la prevalencia, efectuaron un análisis para

evaluar la distribución de los síntomas depresivos en estos pacientes y determinaron la estructura dimensional de los reactivos de la Escala de depresión de Hamilton que les fue aplicada al total de la muestra. Sus resultados demostraron que los síntomas depresivos más frecuentes fueron el ánimo depresivo, la reducción de la capacidad para trabajar, las manifestaciones ansiosas y los sentimientos de culpabilidad. Las calificaciones de la escala fueron sometidas a un análisis factorial que sugirió de manera inicial la presencia de tres a seis factores. Un análisis factorial confirmatorio efectuado subsecuentemente, reveló un índice de ajuste satisfactorio para una solución factorial cuádruple que incluyó síntomas básicos de depresión, de alteraciones del sueño, de ansiedad y de problemas gastrointestinales. Se encontró adicionalmente, que las manifestaciones obsesivas de contenido agresivo, así como la severidad global de las obsesiones, se correlacionaron con la sintomatología depresiva básica. La sintomatología ansiosa por su parte, se relacionó la presencia excesiva de rituales.

Estos resultados indican que el reconocimiento de los subcomponentes depresivos en los cuadros de TOC puede ayudar a confirmar los datos clínicos empíricos en relación a la interacción depresión-TOC. La importancia de ello radica en buena medida en que la evidencia obtenida, tanto de muestras de pacientes con depresión como con TOC, sugiere que los distintos síndromes depresivos presentan muy probablemente diferentes correlatos biológicos.

(Mónica del Río Cabrero)

Bibliografía

OVERBEEK T, SCHRUIERS K, VERMETTEN E y cols: Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity and treatment effect. *J Clin Psychiatry*, 63(12):1106-1112, 2002.

MORITZ S, MEIER B, HAND I y cols: Dimensional structure of the Hamilton Depression Rating Scale in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 125(2):171-180, 2004.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11. Fax: 5655-04-11.

Suscripción anual 2004

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz y Elizabeth Cisneros.

