Pontificia Universidad Católica de Chile

Facultad de Ciencias Sociales

Escuela de Psicología

Programa de Doctorado en Psicoterapia

"EVALUACIÓN DE UN MODELO DE INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I EN EUTIMIA: ASOCIACIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL Y COGNICIÓN SOCIAL, Y MODERACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS".

Tesis Doctoral

Alumno: Ulises Ríos Díaz

Director de Tesis: Prof. Juan Pablo Jiménez PhD

Co-Dirección de Tesis: Prof. Diana Rivera PhD

Comité: Prof. Vania Martínez PhD, Prof. Vladimir López PhD, Prof. Pablo Moya PhD

FECHA: 3 de Julio 2020

Agradecimientos

A Daniela ,

por tu infinita generosidad al apoyarme en este proyecto académico ;

por la hermosa huella familiar de nuestro año en Berlín ;

y por el deseo intacto de envejecernos bajo la luz tenue de las "Catalina de Médicis".

A Tristán , Salvador y Adriano ,

por existir;

porque sus vidas son una inspiración permanente.

A Prof. Dr. Juan Pablo Jiménez ,

por su sabia y respetuosa docencia;

y por el admirable ejemplo de una vida dedicada a enseñar.

A Prof. Dr. Félix Bermpohl ,

por un año de inspiradores diálogos académicos en Charité, Berlín.

Dr. Pablo Moya , Dra. Jimena Hermosilla , Ps. Javier Moran , Klgo. Oscar Urrejola , Dra. Paulina Muñoz , Dra. Francisca Soto , EU Alejandra Olguín , Mg René Gonzalez , Prof. Carolina Campos , Ps. Paula Solervicens , Ps. Ariel Otto , AS. Milena Rojas,

por la activa y comprometida participación en diferentes etapas de la presente tesis.

Cuerpo docente del Programa de Doctorado UC - U. de Chile ,

por la docencia que genera preguntas.

Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica CONICYT,
por el financiamiento de mis estudios de doctorado

Y muy especialmente a nuestros pacientes,

por la confianza , y por permitirnos acercarnos a sus luces y sombras.

Índice

Portada…… 01
Agradecimientos…… 02
Resumen…….. 04
Introducción…… 07
Pregunta de investigación, Hipótesis y Objetivos…… 10
Resultados…… 11

- Artículo de revisión: *" Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"*…….12

- Artículo de investigación: *" El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar"* …….....32

- Artículo de investigación: "*The interaction of oxytocin receptor gene and sub-types of child abuse on social cognition in euthymic patients with bipolar disorder type I"*…….41

- Capítulo de libro: *"A dimensional and dynamic approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress"*……56

Conclusiones…….75
Discusión……...82
Bibliografía …… 97
Anexos…….102

Resumen

La presente tesis estudió la evaluación de un modelo de interacción gen-ambiente en pacientes con Trastorno Bipolar (TB) tipo I en eutimia , midiendo la asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el funcionamiento en cognición social , además de la moderación por algunos polimorfismo genéticos específicos.

Los resultados se presentan mediante un artículo de revisión , dos artículos de investigación y un capítulo de libro:

El ***Artículo I :" Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition" (U Ríos et al.)*** ofrece una revisión de la literatura científica sobre las alteraciones de la ruta afectiva de la cognición social , una dimensión sub-evaluada en pacientes con TB. La revisión se centró en medidas de *empatía* y *compasión* en pacientes bipolares , constatando que pese a los escasos estudios centrados en estas medidas , existiría evidencia inicial que permitiría suponer un patrón caracterizado por un alto "*empathic distress*" y una baja "*respuesta compasiva*" en pacientes bipolares en comparación al funcionamiento en individuos sanos. El patrón de respuesta empática reportado ha sido asociado a peores indicadores de salud (Singer 2014) , probablemente desde el contexto de una mayor demanda hacia las habilidades de regulación emocional. Los hallazgos en neurociencias han dado soporte a la hipótesis acerca de esta específica dificultad en pacientes bipolares (Blumberg 2003).

A través del ***Artículo II: " El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar" (U Ríos et al.) ,*** el estudio reportó una altísima frecuencia de maltrato infantil en pacientes con TB I en eutimia (64%). La frecuencia según el subtipo de maltrato fue de 42% para abuso sexual; 30% abuso físico; 23% abuso emocional; 17% negligencia emocional y 14% negligencia física. Adicionalmente el estudio constató que varios sub-tipos de abusos se asociaron con un peor curso clínico de la enfermedad, evidenciado a través de un inicio del TB a una edad más temprana (OR=3.3, $p<0.02$) ; aumento del riesgo suicida (OR=2.4, $p<0.02$) y algunas alteraciones específicas en pruebas de cognición social , tanto en medidas de la ruta cognitiva (reconocimiento emocional) como en índices de funcionamiento de la ruta afectiva (*empathic*

distress y *respuesta compasiva*). En la misma línea de la evidencia reportada por estudios internacionales (Agnew-Blais 2016, Daruy 2011, Garno 2005) , el estudio fue pionero a nivel nacional en generar evidencia que sostiene la asociación entre estrés temprano y un peor curso clínico en el TB.

El ***Artículo III: "The interaction of oxytocin receptor gene and sub-types of child abuse on social cognition in euthymic patients with bipolar disorder type I" (Ríos U et al.)*** se ha enfocado en la evaluación de un modelo de interacción gen-ambiente mediante el análisis de: 1) los sub-tipos de abuso infantil , dada su alta frecuencia e impacto en el curso clínico de pacientes con TB; 2) el funcionamiento en cognición social , en atención a la evidencia que relaciona estos específicos déficits con un mayor compromiso funcional (Van Rheenen 2014 , Martino 2012) ; y 3) la medición de las variantes alélicas del *Gen del Receptor de Oxitocina rs 53576* (OXTR), polimorfismo genético relacionado con fenotipos de conducta social en humanos (Ebstein 2012). Nuestro objetivo se centró en establecer la asociación entre el antecedente de abuso emocional , físico y sexual durante la infancia , y el funcionamiento en cognición social en pacientes con TB tipo I en eutimia, evaluando la posible moderación por OXTR rs 53576. La investigación evidenció que pacientes con TB I que habían sido víctimas de abuso físico y emocional durante la infancia, y que portaban el alelo GG del OXTR rs53576, presentan mayores alteraciones en cognición social, específicamente en una prueba de reconocimiento de emociones. Los hallazgos apoyan algunas hipótesis de investigaciones previas (Bradley 2011, Hiraoka 2019) que han propuesto que la variante OXTR-G constituiría un genotipo de *sensibilidad diferenciada* (Belsky 2009) frente a condiciones de estrés temprano.

El ***Capítulo de libro***: ***"A dimensional and dynamic approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress" (U. Ríos)*** propone una reflexión teórica generada a partir del estudio y trabajo vinculado a la tesis de doctorado aquí presentada. El texto debate en torno a las teorías neurobiológicas de los Trastornos del Ánimo a partir de los conceptos de fenotipos intermedios y de la evidencia disponible desde estudios de interacción gen-ambiente. El capítulo realiza una revisión de la investigación que ha utilizado al *funcionamiento cognitivo* como fenotipo intermedio en modelos de interacción gen-ambiente. El escrito cita algunos de los principales resultados de la tesis de doctorado, como una forma de

aportar evidencia en el campo de la investigación de interacciones gen-ambiente con foco en fenotipos intermedios en los Trastornos del Ánimo.

La presente tesis ha generado conocimiento acerca del impacto del estrés temprano en el curso clínico de una patología anímica de relevancia para la salud pública del país , tal como lo constata su incorporación en el programa de garantías explícitas en salud (GES) del Ministerio de Salud en el año 2013.

El proyecto llevó a cabo una investigación inter-nivel que ofrece evidencia relevante para contribuir a una reflexión clínica en torno al rol del maltrato infantil y algunas variantes genéticas, en la identificación de sub-grupos de riesgo al interior de una categoría diagnóstica que, nosológicamente, se asume homogénea.

Por último , la presente tesis ha generado conocimiento que obliga a repensar el diseño de nuevos abordajes terapéuticos para este grupo clínico. Avanzar en investigaciones dirigidas a testear intervenciones que logren disminuir el impacto inter-nivel del estrés temprano constituye un deber ético-clínico frente a las altas cifras de maltrato infantil en pacientes con TB.

Introducción

La importancia de investigar en pacientes con Trastorno Bipolar (TB) se sostiene tanto en tradicionales medidas epidemiológicas de frecuencia (Vicente 2002) y de carga de enfermedad (Bedregal 2007), como en estudios de costo-efectividad de intervenciones terapéuticas disponibles (CIGES-Minsal 2009). Los mencionados indicadores fueron parte de los argumentos que permitieron el ingreso de este específico tipo de trastorno del ánimo al sistema de garantías explícitas en salud en el año 2013, generando la primera guía clínica GES-Minsal para el TB. La revisión de dicho documento no sólo da cuenta de la importante ausencia de estudios nacionales (Nuñez 2014), sino también deja entrever desde la evidencia disponible, vacíos de conocimiento en diferentes dimensiones de la historia natural de la enfermedad.

Una de las áreas de estudio de mayor desarrollo durante los últimos años ha sido la investigación sobre cognición en el TB, situación que ha estimulado el debate en torno a diferentes hipótesis sobre causalidad, progresión e impacto funcional en pacientes con ésta enfermedad. Dentro de los diferentes dominios cognitivos estudiados, resulta plausible relevar la importancia de la cognición social, entendida como la "habilidad para reconocer y responder adecuadamente a información socio-emocional, como emociones, intenciones y disposiciones de otros" (Ochsner 2008). El estudio de la cognición social en el TB ha sido un área menos estudiada en comparación con medidas neuropsicológicas tradicionales. Estudios de revisión han constatado alteraciones en pruebas de cognición social tanto en fases de manía y depresión como en eutimia (Samamé 2013), sin embargo, aún permanecen grandes interrogantes en relación a modelos explicativos de dichos rendimientos en pacientes con TB. En tal escenario, el presente proyecto se construye sobre una hipótesis que propone al *antecedente de maltrato infantil* como una variable relacionada con alteraciones en el funcionamiento en pruebas de cognición social en pacientes bipolares adultos, asociación constatada en algunos estudios previos (Russo 2015).

El antecedente de maltrato infantil ha sido uno de los "*modelos de ambiente"* más estudiados en pacientes con patología psiquiátrica (Etain 2008). La frecuencia de trauma en la infancia ha sido reportada en el 51% de los pacientes con TB (Garno 2005), situación que ha sido asociada a un inicio de enfermedad a edades más tempranas (Mullan 2006) y a un curso clínico de

mayor gravedad ; con mayor número de episodios anímicos, síntomas de mayor severidad, mayor número de co-morbilidad psiquiátrica y peor respuesta a tratamiento (Daruy 2011). El antecedente de maltrato infantil también ha sido asociado con alteraciones del funcionamiento cognitivo, tanto en pruebas de cognición social (Russo 2015) como en tareas neuropsicológicas no-sociales (Lysaker 2001, Aas 2011).

Pese a la evidencia disponible, el antecedente de maltrato infantil es una variable sub-evaluada en pacientes con patología psiquiátrica mayor como el TB (Read 2016), posiblemente por la conocida heredabilidad del trastorno, hecho que condicionaría el foco de interés principalmente en determinantes genéticos y neurobiológicos. Desde ésta lógica, no es difícil encontrar evidencia que dé cuenta de algunas asociaciones entre polimorfismos genéticos específicos y pruebas de funcionamiento cognitivo (Wang 2011, Rodrigues 2009, Tost 2011, Soeiro de Souza 2012), sin embargo, la disponibilidad de datos que busquen integrar variables ambientales es escasa.

Hasta el momento del escrito de la presente tesis , escasas investigaciones han propuesto el estudio de interacción entre variables genéticas y un modelo de ambiente, como sería el *antecedente de maltrato infantil* en pacientes con TB. Algunos de estos estudios han evaluado la asociación entre trauma infantil y medidas neuropsicológicas (funciones ejecutivas y memoria de trabajo) en pacientes con antecedente de psicosis, constatando además el rol moderador del polimorfismo genético de BDNF (proteína reguladora del crecimiento neuronal con participación activa en el proceso de neuroplasticidad) en dicha asociación (Aas 2013).

El presente estudio aborda por primera vez la investigación de un modelo de interacción gen-ambiente con foco en cognición social en pacientes con TB. La tesis aquí presentada propuso evaluar la asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el funcionamiento en cognición social, considerando el posible efecto moderador de polimorfismos genéticos específicos. Se intenciona de ésta forma un diseño que considera una mirada integrativa de análisis inter-nivel entre genes , conducta y ambiente (Dick 2011), con la pretensión de generar conocimiento de utilidad para avanzar en la comprensión del fenómeno de la patología mental sin abandonar la conciencia acerca de su inherente complejidad.

La frecuente omisión de la búsqueda de antecedentes de trauma infantil en pacientes que padecen trastornos psiquiátricos mayores (Esquizofrenia y TB) constatadas en estudios internacionales, también queda de manifiesto en la ausencia de datos nacionales sobre tal variable en pacientes con TB , y en la desatención de referencias sobre dicho tópico en la Guía Clínica GES para el Trastorno Bipolar Minsal. Al respecto , la presente tesis doctoral busca relevar el estudio del antecedente del maltrato infantil, aportando evidencia en torno a su frecuencia e impacto en el curso clínico en pacientes con TB.

Los resultados de la tesis se organizan mediante cuatro documentos que logran dar respuesta a los objetivos de la investigación:

1) Artículo de revisión : ***" Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"***

2) Artículo de investigación: ***" El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar"***

3) Artículo de investigación: "***The interaction of oxytocin receptor gene and sub-types of child abuse on social cognition in euthymic patients with bipolar disorder type I"***

4) Capítulo de libro: ***"A dimensional and dynamic approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress"***

Hacia el final del documento , se describen las principales conclusiones de la tesis doctoral, ofreciendo además una discusión en torno a los principales hallazgos de la investigación.

La sección de anexos , incluye además la descripción de otros análisis de interacción gen-ambiente que incluyeron polimorfismos genéticos no incluidos en el Artículo III.

Pregunta de investigación

¿ Existe asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el funcionamiento en pruebas de cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar Tipo I en eutimia ? .
¿ Es posible proponer un modelo de interacción gen-ambiente entre maltrato infantil y cognición social , considerando la moderación de polimorfismos genéticos?

Hipótesis

Hipótesis 1. El antecedente de maltrato infantil es una variable que se asocia con alteraciones en cognición social , además de un peor curso clínico, en pacientes con TB tipo I.
Hipótesis 2. La asociación entre maltrato infantil y cognición social es moderada por algunos polimorfismos genéticos específicos (OXTR, FKBP5, BDNF), en pacientes con TB tipo I.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar un modelo de interacción gen-ambiente en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia, pertenecientes a las comunas de Valparaíso y Viña del Mar , midiendo la asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el rendimiento en pruebas de cognición social , considerando el posible efecto moderador de polimorfismos genéticos específicos.

Objetivos específicos

1) Medir la frecuencia de maltrato infantil y su asociación con el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia.
2) Evaluar la asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el rendimiento en pruebas de cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia.
3) Determinar el posible efecto moderador de polimorfismos genéticos específicos en la relación entre el antecedente de maltrato infantil y el rendimiento en pruebas de cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia.

Resultados

A continuación se presentan los principales resultados de la tesis doctoral , mediante un artículo de revisión, dos artículos de investigación y un capítulo de libro:

1) Artículo de revisión: ***" Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"***

2) Artículo de investigación: ***" El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar"***

3) Artículo de investigación: **"*The interaction of oxytocin receptor gene and sub-types of child abuse on social cognition in euthymic patients with bipolar disorder type I"***

4) Capítulo de libro: ***"A dimensional and dynamic approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress"***

Cada uno de estos trabajos es presentado mediante una breve reseña que hace alusión al contexto en el cual fueron realizados , introduciendo además hacia los aspectos más relevantes de cada uno de los escritos.

"Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition".

(Estado: en revisión Psychiatry Research)

Ríos U , Jiménez J , Bermpohl F.

El artículo surgió dentro del contexto de mi pasantía doctoral en el Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia , Campus Charité Mitte. Berlín. Alemania. El trabajo se centró en una revisión crítica en torno al constructo cognición social (CS) , en el contexto que dicha variable es la variable resultado principal de la investigación.

Los artículos de revisión sobre el funcionamiento de la cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar (TB) se han generado principalmente desde un modelo teórico propuesto por el National Institute of Mental Health , consistente en un acuerdo de expertos (Green 2008). Tales estudios de revisión sobre CS en pacientes con TB han considerado únicamente alteraciones del funcionamiento en pruebas que midieron los dominios : "teoría de la mente" y "reconocimiento de emociones".

El equipo de Berlín a cargo del Prof. Dr. Felix Bermpohl , trabaja en colaboración con la Prof. Tania Singer , destacada investigadora de Leipzig , quien propone un modelo de CS compuesto por dos rutas: La ruta cognitiva de la CS (teoría de la mente y reconocimiento de emociones) y la ruta afectiva de la CS (empatía y compasión). Dicho modelo se sostiene en evidencia que emerge desde las neurociencias. Dado que la Prof. Singer desarrolla su trabajo principalmente en el campo de las neurociencias sociales, su modelo no es citado en revistas clínicas más especializadas en el estudio de pacientes con TB.

El artículo propuso un trabajo cuyo objetivo fue realizar una revisión de la literatura sobre CS en pacientes con TB a partir del modelo de Tania Singer (Singer 2014), centrándose específicamente en los procesos de la ruta afectiva de la CS. La revisión pretende aproximar el desarrollo teórico validado en el campo de las neurociencias sociales hacia el campo de la

investigación clínica en pacientes con TB. El artículo aporta una nueva mirada de la CS en el TB, ya que es la primera revisión centrada en los procesos de “empatía” y “compasión” en este grupo clínico específico.

La revisión presentada a continuación permitió modificar la elección de pruebas de CS consideradas en el proyecto de tesis. La inclusión de medidas de “empatía” y “compasión” fueron muy relevantes para el desarrollo final del proyecto , permitiendo ampliar la comprensión del constructo CS.

Finalmente , los hallazgos del artículo permiten la generación de nuevas preguntas en torno al diseño de intervenciones psicoterapéuticas más específicas para pacientes con TB.

Review

"Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"

Ríos U*, Jiménez J**, Bermpohl F,***

* *Doctoral Program in Psychotherapy. Pontificia Universidad Católica de Chile*
Department of Psychiatry, Universidad Valparaíso. Chile
Bipolar Disorder Program. Psychiatric Hospital of Valparaíso. Chile
Medicine School, UNAB. Chile

*** *Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte. Germany*

** *Department of Psychiatry, Universidad de Chile*

Abstract

Objectives

Social cognition (SC) research in bipolar disorder (BD) has provided evidence about deficits in different phases of the illness. Most of the studies have focused on two aspects of social cognition, namely theory of mind (ToM) and emotion recognition (ER). However, according to influential models of social neuroscience, two different aspects of understanding others need to be distinguished: *the cognitive route* (including ToM and ER) and *the affective route* (including empathy and compassion) of SC. The aim of the present article is to determine whether individuals with BD significantly differ from healthy control subjects on measures of *the affective route of SC.*

Methods

Starting point of the present review is a social neuroscience model distinguishing different aspects of SC. Relying on this model, we conduct a literature review of original research focusing on *the affective route of SC* in patients with BD.

Results

BD is associated with alterations of *the affective route of SC* during both acute episodes and remission. During manic episodes, an increase in empathy ("over-empathizing") has been reported. On the other hand, a pattern of high "empathic distress" and low "compassion" appears during remission.

Conclusions

The present article is the first to review the literature on the *affective route of SC* in individuals with BD, revealing trait and state alterations. Our data emphasize the need to consider this affective dimension of SC in future research. The incorporation of affective aspects of SC could open up new perspectives for designing more specific therapeutic interventions in bipolar patients.

Introduction

Although the presence of mood symptoms is the main characteristic of Bipolar Disorder (BD), remission of these symptoms does not necessarily lead to adequate levels of functionality (1,2). This insight has encouraged the study of other clinical measures related to functional outcome. These studies revealed that neurocognitive deficits (executive function, memory, verbal learning, attention and processing speed) may cause perpetuating psychosocial dysfunction regardless of affective symptomatology (3-9). In addition, other studies have demonstrated that social cognition plays an important role in psychosocial functioning in bipolar patients (10-14).

Social Cognition (SC), understood as the "psychological processes that are involved in the perception, encoding, storage, retrieval and regulation of information about other people and ourselves" (15), has been studied across several research levels, providing information from basic research to clinical investigations, indicating the translational potential of these processes (16). In the field of bipolar disorder, several articles have focused on deficits in SC leading to the generation of different hypotheses about the association between such deficits and the phases of the illness (17-20). In the same way, researchers have used these data to discuss the specificity of social cognitive impairment in both bipolar and schizophrenia patients (21-23); the stability of SC functioning (24); and the status of such functioning as a marker of vulnerability of a potential endophenotype (25). Likewise, other hypotheses have emerged suggesting an association with hormonal variables, particularly oxytocin (26); relationships with neural correlates (27); or even associations with genetic polymorphisms (28). So far, most of these studies seem to focus mainly on two dimensions of SC, namely theory of mind (ToM) and emotion recognition (ER). The other three dimensions of SC proposed by the National Institute of Mental Health (NIMH) are: social knowledge, attributional bias and social perception (29). The NIMH proposal (emerged from a consensus-building meeting) emphasized the need to build bridges between clinical researchers, neuroscientists and social scientists, in order to address the inconsistent terminology and differences in the

way SC is measured. The present review builds on the conceptual framework provided by one of the influential social neuroscience models distinguishing different aspects of SC, provided by Tania Singer (30,31).

The "Singer model" distinguishes two different routes to understanding others (30,31). *The cognitive route of social cognition*, which involves the terms "Theory of Mind" (ToM) or "mentalizing", encompasses the ability to infer and reason about the beliefs, thoughts, or emotions of others (32). Based on this model, *the cognitive route* entails reasoning about others' mental and affective states, processes also known as "cognitive ToM" and "affective ToM" (or "cognitive empathy"), respectively. According to this model, "emotion recognition" is other term used in the literature that should be considered part of *the cognitive route of social cognition. The affective route of social cognition* has been studied under the terms "empathy" and "compassion". The former has been defined as sharing another's emotional state while being aware that the other is the source of the emotion (33); in other words, in empathy one feels with someone, but one does not confuse oneself with the other. When this distinction is not present, researchers speak of emotion contagion, a precursor of empathy (34). Other terms used synonymously with empathy in some clinical research are: "*affective empathy*", "*emotional empathy*" (35), and "*experience sharing"* (15). Compassion is characterized by feelings of warmth, concern, and care for the other, along with a strong motivation to improve the other person's wellbeing (34). Comparatively, compassion is feeling for and not feeling with the other.

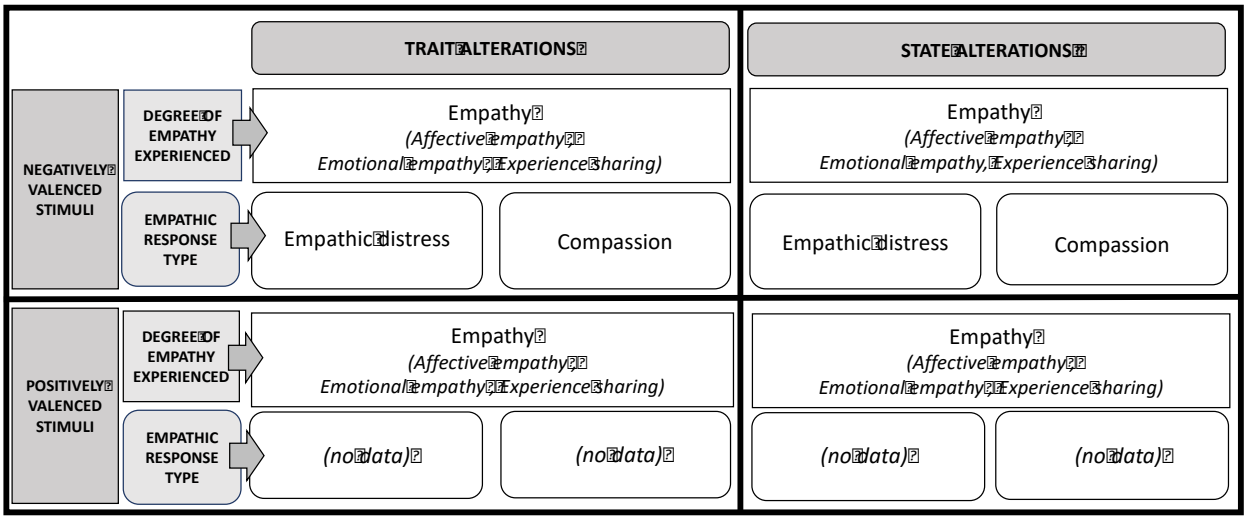
On a behavioral level, this model proposes different empathic reactions to the suffering of others. In healthy subjects, exposure to the distress and suffering of others can lead to distinct emotional reactions: "empathic distress", which refers to a strong aversive and self-oriented response to the suffering of others , resulting in negative feelings and associated with negative health outcomes (burnout), or "compassionate responses", based on other positive feelings (warmth, concern and care for the other) and the activation of prosocial motivation and leading to better health outcomes (34). Table 1, shows terms used in the literature to describe different cognitive and affective aspects of social cognition.

Table 1.- The different terms used to describe the cognitive and affective routes of social cognition

The Cognitive route of Social Cognition	The Affective route of Social Cognition
• Mentalizing = Theory of Mind (ToM) - Affective ToM = Cognitive empathy - Cognitive ToM • Emotion recognition • Social knowledge • Attributional bias • Social perception	• Empathy = Affective empathy = Emotional empathy = Experience sharing • Empathic distress • Compassion= Compassionate responses

These processes have been studied in individuals with BD during depressive and manic episode as well as euthymia, allowing the measuring of "trait alterations" and "state alterations". Figure 1 provides a scheme to illustrate the terms used in the literature to describe different affective aspects of social cognition.

Figure1.- Scheme of the affective route of social cognition



The scheme summarizes the different terms used in the literature to describe different affective aspects of social cognition . On the one hand, the scheme includes ***state or trait alterations*** as a relevant variable to report given the characteristics of some psychiatric illness (Bipolar Disorders); on the other, it considers the ***positively or negatively valenced of the emotional stimulus*** to which the test respondent has been exposed.
Some instruments allow quantitative measure of the degree of empathy reported in a behavioral test compared to different valence stimuli (***degree of empathy exerienced***) , and others makes it possible to distinguish between the different empathic reactions to the suffering of others (***empathic response type***).
So far , the empathic responses type has not been studied in the context of positively valenced stimuli.

Neural correlates of the cognitive route and the affective route of social cognition have been studied providing evidence that these processes represent different abilities. The cognitive route has been linked to activation in the temporo-parietal junction, temporal poles, the medial prefrontal cortex, and the pre-cuneus/posterior cingulate (36). Within *the affective route*, *empathy* is associated with activity in the anterior insula and the middle anterior cingulate cortex (37). On the other hand, *compassion* relies on a different neural network, comprising areas linked to positive affect such as the ventral striatum (38). Moreover, recent evidence, by assessing both functions simultaneously, has corroborated that people's capacities for empathizing (affective route) and mentalizing (cognitive route) are independent, at both the behavioral and the neural level (39). Even more so, training compassion or empathy leads to differential plasticity in neural networks, supporting the relevant distinction between both components of the *affective route of social cognition* (40).

Although the Singer model has emerged from healthy subject data, this model will help to identify gaps in the literature. Starting from a specific model will help avoiding terminological confusion. Different terms are used in the field to describe similar processes, and similar terms are used to describe clearly different processes. Clarification of the terminology will allow us to more precisely understand which specific aspect of social cognition the respective studies have addressed and how findings of different studies are related to each other.

Drawing on the Singer model, it becomes evident that most of the articles on social cognition in BD have offered data and hypotheses within the cognitive route of social cognition (cognitive ToM, affective ToM, emotion recognition). Previous authors have thoroughly reviewed the cognitive route of social cognition (17-20). In the present review, we are adding to these previous reviews by focusing on *the affective route of social cognition*. The aim of the present article was to determine whether individuals with BD significantly differ from healthy control subjects in *affective social cognition* measures, in order to provide new data for a more comprehensive discussion about social cognition deficits and their clinical relevance in patients with BD.

Methods

A systematic review of the literature was conducted to identify studies about *the affective route of social cognition* (empathy and compassion) in bipolar disorder using online databases (PubMed, Psych INFO and Google Scholar). Key search terms included *"empathy", "affective empathy", "emotional empathy", "experience sharing", "compassion", "bipolar disorder" and "mania"*. Studies were included in the review if they met the following criteria: articles reported results in the field of *the affective route of social cognition* (30,31,34); used standardized diagnostic criteria to ascertain Bipolar Disorder diagnoses; included a healthy comparison group or patients with other psychiatric diagnoses (schizophrenia); and provided information about patients' mood state (mania, depression, or euthymia). Studies were excluded when they had investigated "*cognitive empathy"*, which is considered synonymous with "*Affective ToM"*, which is part of the cognitive route of social cognition in the Social neuroscience´s model chosen (30,31,34). Since this review exclusively focuses on *the affective route of social cognition*, these studies were not considered here.

Results

In total, 73 articles were identified via database searches. The most common reason for exclusion was the use of the term *empathy* to refer to *cognitive empathy* tasks or the *emotion processing paradigm*, both of which concern the cognitive route of social cognition in The Singer model. Only 10 studies included some *affective route* indices in patients with bipolar disorder (*Table 2*).

Table 2.- Social Cognition-Affective route disturbances in bipolar patients.

Study	BD	HC	SZ	Affective route task	Clinical state (clinical instrument)	Results
1.Wiener 2011	20	40	20	Multifaceted empathy test (MET)	Mania subthreshold (YMRS / HAM-D)	-Increased empathy in patients with sub-threshold manic symptoms
2.Gruber 2009	55	32		Dispositional positive emotion scale (DPES)	Euthymia (SUM.M / SUM.D)	-BD patients reported lower compassion compared to HC
3.Bodnar 2017	50	25		Multifaceted empathy test (MET)	Mania, Depression (YMRS / HAM-D)	-Increased empathy during manic episode in bipolar patients -No differences in empathy during depression compared with HC

4.Yang 2017	30	23		Interpersonal reactivity index (IRI)	Mania subthreshold (YMRS / HAM-D)	-Correlation between empathy scores and intensity of manic symptoms -BD patients reported lower compassion
5.Baez 2013	15	30	15	Empathy pain task (EPT)	Euthymia Subthreshold depression (MADRS / YMRS)	-Bipolar patients exhibited higher ratings of discomfort (empathy) compared to HC
6.Derntl 2012	24		24	Interpersonal reactivity index (IRI)	MADRS/YMRS score were not correlated to task	-BD patients reported higher empathic distress ratings compared with HC -BD patients reported lower compassion ratings compared with HC
7.Cusi 2010	20	20		Interpersonal reactivity index (IRI)	Euthymia Subthreshold depression (HAM-D / YMRS)	-BD patients reported higher empathic distress ratings compared with HC -Tends to report lower compassion compared with HC (n.s)
8.Seidel 2012	21	21		Interpersonal reactivity index (IRI)	Euthymia Subthreshold depression (MADRS / YMRS)	-BD patients reported higher empathic distress ratings compared with HC -Tends to report lower compassion compared with HC (n.s)
9.S-Tsoory 2009	19	20		Interpersonal reactivity index (IRI)	Euthymia (HAM-D / YMRS)	-BD patients scored significantly higher than controls on empathy, reporting higher empathic distress ratings compared with HC
10.M Bailara 2009	55	90		Self-Assessment Manikin	Euthymia Subthreshold depression (MADRS / BMRS)	-Subjective ratings of valence and arousal (empathy) were greater in euthymic bipolar patients than in HC.

BD= Bipolar Disorders, HC= Healthy Controls, SZ = Schizophrenia, YMRS= Young Mania Rating Scale, HAM-D = Hamilton Rating Scale of Depression, MDRS= Montgomery-Asperg Depression Rating Scale, SUM.M= mood elevation subscale of the clinical monitoring form, SUM.D= Depression subscale of the clinical monitoring form, BRMS= Bech-Rafaelsen Mania scale, n.s.= no statistical significance

Findings about measurement of the affective route

Different instruments have been used to evaluate processes of the affective route of social cognition in bipolar patients during both euthymia (trait alterations) and mood phases (state alterations). Most studies in euthymic bipolar patients used the Interpersonal Reactivity Index (IRI), an individual difference measure of empathy based on a multidimensional approach (41,42). Two sub-scales of this questionnaire measure respondents' emotional reactions: "*Empathic Concern", a* sub-scale that assesses "other-oriented" feelings of sympathy and concern for unfortunate others, in others words, *"Compassion";* and "*Personal Distress",* a sub-scale that measures "self-oriented" feelings of personal anxiety and unease in tense interpersonal settings, which refers to "Empathic distress" in the Singer model. It is plausible to argue that exposure to negatively valenced stimuli poses a different challenge and is clearly more difficult to cope with. In this regard, IRI makes it possible to differentiate between two types of empathic response (fig.1): "empathic distress" and "compassion" (43).

The "*state alterations"* were observed mainly through the Multifaceted Empathy Test (MET), a naturalistic measure of empathy that allows the separate assessment of cognitive and emotional aspects of empathic functioning (44). According with the aims of

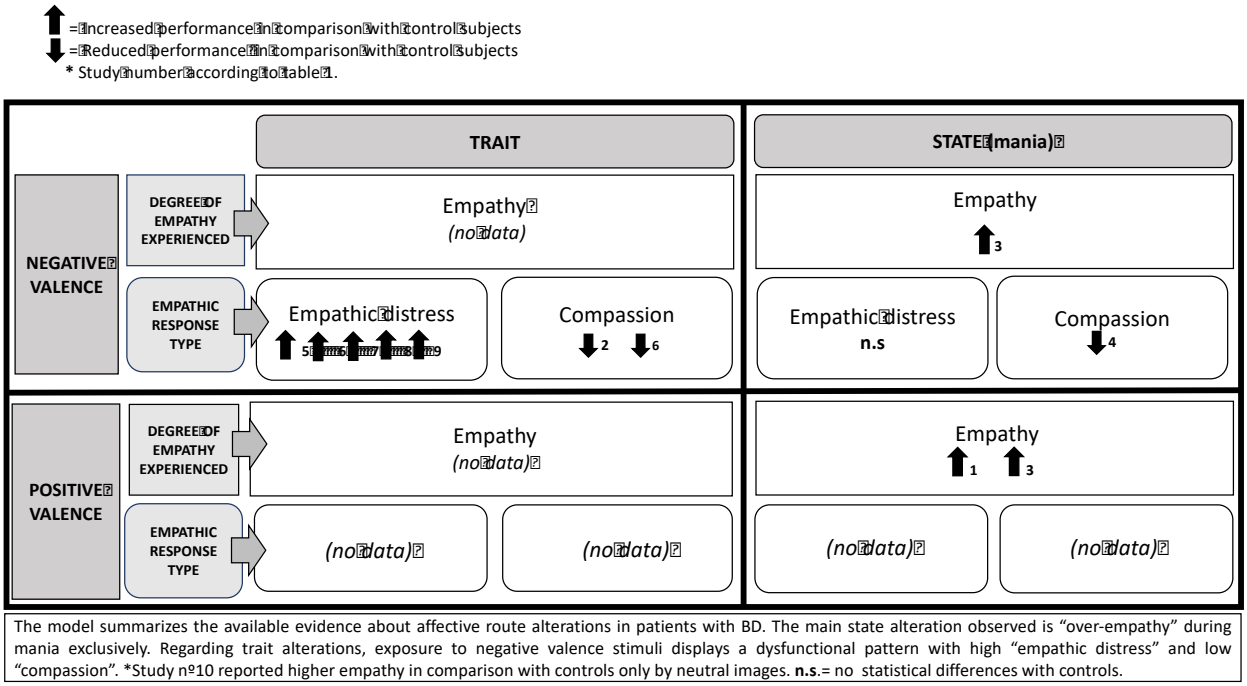
this review, we focus exclusively on the part of this instrument that reflects the degree of *"emotional empathy"* ("*empathy" in The Singer Model*) experienced by an individual exposed to visual stimuli, consisting of a series of photographs, most of which depict people in emotionally charged situations. Participants must answer the following questions: *"To what extent are you feeling like the person in the picture?"* and "How *much are you moved by the picture?"*, which assess explicit and implicit empathy respectively (44). This procedure yields a quantitative measure of the degree of empathy reported in a behavioral test, for positive and negative stimuli (*"degree of empathy experience"* in fig.1)

The affective route alterations in patients with bipolar disorders

The *Figure 2* illustrates the alterations observed in the affective route of social cognition in patients with BD. The scheme distinguishes *state* or *trait* alterations as well as responses to positively and negatively valenced stimuli. The studies identified both *Trait* and *State* alterations through behavioral assessment instruments and self-report measures. In the case of *Trait alterations*, bipolar patients (euthymic or subsyndromal status) exposed to negatively valenced stimuli, scored high in "empathic distress" in comparison with healthy control subjects (45-49), reflecting the degree to which they feel uncomfortable when confronted with the suffering of others; and scored low in *"compassion"* (46,50), showing their tendency to feel less concern regarding unfortunate others. Within *State alterations,* the most relevant result regarding *empathy* occurs mainly during manic episodes (52,53,54): an increase in empathy (*"high degree of empathy experience"*) in comparison with control subjects, regardless of the valence of the stimulus presented. This phenomenon was observed through the Multifaceted Empathy Test (MET), in both implicit and explicit measures of empathy (44). The state-dependent phenomenon was confirmed by a significant correlation between empathy scores and the intensity of manic symptoms (53). In contrast, the measures of empathy in depressed patients did not differ from those of healthy control subjects (53). Only one study measured the *empathic response type* in bipolar patients with manic symptoms, reporting

lower "*compassion"* ratings (54). *Figure 2* shows a schematic overview of alterations of the affective social cognition in patients with bipolar disorders.

Figure 2.- Schematic overview of findings in The Affective Route of Social Cognition alterations in Bipolar Disorder.



The model summarizes the available evidence about affective route alterations in patients with BD. The main state alteration observed is "over-empathy" during mania exclusively. Regarding trait alterations, exposure to negative valence stimuli displays a dysfunctional pattern with high "empathic distress" and low "compassion". *Study nº10 reported higher empathy in comparison with controls only by neutral images. **n.s**.= no statistical differences with controls.

The affective route and functional outcomes

Despite their clinical relevance, relationships between functional outcomes and the affective route alterations has received little attention by researchers. Only one study measured the association between these two variables, finding a significant correlation between *empathy* and various psychosocial domains (45). Specifically, individuals who displayed high "*empathic distress"* in negative social situations showed reduced social functioning. Moreover, individuals who scored lower on the *compassion* scale also showed reduced functioning on the social/leisure activities scale (45). These results are consistent with the idea proposed by Singer that high empathic distress and low compassion most likely give rise to negative health outcomes (34).

The relationship between affective route and cognitive route

It is important to consider the relationship between alterations in the cognitive route and the affective route in order to achieve a more comprehensive view on social cognition in patients with bipolar disorder. Seven studies included cognitive route tasks of social cognition (theory of mind or emotion processing). Most of these studies reported deficits in several domains of the cognitive route when comparing patients with bipolar disorder and healthy control subjects (45-49,53), however only few studies have tested for correlations between cognitive and affective social cognition alterations. Shamay-Tsoory et al. reported that empathy did not correlate with cognitive ToM (r 0.341, n.s.) nor with affective ToM (r 0.291, n.s.) (49). Another study found alterations in the affective route controlling for the cognitive route (i.e., emotion recognition and perspective-taking), suggesting alterations of the affective route may exist independently of alterations in the cognitive route (46).

Starting point of the present review was the Singer model distinguishing different aspects of cognitive and affective routes of social understanding. Relying on this model, we focused on affective route alterations in Bipolar disorders. We identified a pattern of "high empathic distress" and "low compassion" during euthymia and subsyndromal states (*Trait alterations*). On the other hand, studies reported "increased empathy" ("over-empathizing") and "low compassion" during mania (*State alterations*).

Discussion

Social cognition research has drawn great attention in bipolar disorders, because social cognition plays a critical role in psychosocial functioning in this and other patient groups (10-14). Most studies in BD have focused on two aspects of social cognition, namely *theory of mind* (ToM) and *emotion recognition* (17-20). However, besides this *Cognitive route (cognitive ToM, affective ToM, emotion recognition*) of social cognition, an *Affective route (empathy and compassion)* needs to be considered (30,31,34,38,39,40). To date, reviews on social cognition in BD have ignored this affective route.

In the present article, we review the available patient data in light of a theoretical model developed in the field of social neuroscience. We found that BD is associated with alterations of the affective route of social cognition during both acute episodes and remission. These data seem relevant in order to promote a more detailed discussion about alterations in social cognition and their clinical relevance in patients with BD.

The affective route alterations in BD

Bipolar patients showed *state alterations* during the presence of manic symptoms, consisting of a pattern of increased empathy (over-empathizing) regardless of the emotional valence of the stimulus and low compassion. “Over-empathizing” may cause excessive, inappropriate reactions in social interaction (53), which may lead to disturbances in social functioning. It is worth noting that this finding is in accordance with several descriptions of manic features based on different theories. Bleuler’s classical phenomenological description, through the concept of “syntony” (1911), refers to the “*tendency of the maniac to vibrate in unison with the environment”* (55). In line with this, psychodynamic studies have found an *“excessive permeability to the environment, a porosity of limits, and excessive sensoriality and affectivity in bipolar patients*” by means of projective tests (56). The "over-empathizing” phenomenon could relate to disturbances of emotion regulation (57), given the high demand on the ability to regulate and modulate the emotional experience (58). Neuroscience research has demonstrated that the amygdala and the insula play a key role in normal emotion processing and that the medial and lateral regions of the prefrontal cortex participate in mood regulation (59,60). Studies on mania have reported the presence of an attenuated ventrolateral prefrontal cortex activity and, at the same time, heightened amygdala and insula activity (61), which may result from deficient prefrontal inhibition. Since amygdala and insula have also been implicated in empathizing (62), the present finding of “over-empathizing” in mania could be interpreted in the context of the emotion regulation model of bipolar disorder. Specifically, exaggerated emotional responses to others, expressed through a dysfunctional empathic overreaction, could be related to prefrontal hypoactivation and corresponding amygdala and insula hyperactivation during mania.

Empathizing with suffering of someone can lead to different responses. To prevent an excessive sharing of suffering that may turn into distress ("empathic distress"), people may respond to the suffering of others through a "healthier" response, namely "compassion" (34). Bipolar patients showed *trait alterations* of the affective route of social cognition in the context of negatively valenced stimuli, with data supporting a pattern of high "empathic distress" and low "compassion". This evidence could reflect a greater tendency towards having self-oriented feelings of anxiety and discomfort in response to tense interpersonal settings in patients with bipolar disorder (49). This finding may be interpreted in light of the emotional dysregulation in patients with bipolar disorder (63) and the evidence about a pattern of chronic ventrolateral PFC hypoactivation, even during euthymia (64).

The affective route and functional outcomes

Bipolar Disorder is associated with functional deficits in a wide variety of areas including impairments in work and employment (65), as well as in the social (66) psychological, physical, and environmental domains (67), persisting even after symptomatic recovery (68). Deficits in social cognition are likely to contribute to impaired psychosocial functioning in BD, given their role in facilitating social interactions and modulating behaviors that are essential to a healthy psychosocial outcome (10). It seems worthwhile to include functionality outcome on social cognition research, considering the clinical relevance; however, there is scarce evidence about the relationship between the affective route of social cognition and functional outcomes. Only one study, included in the present review, showed that high empathic distress in negative social situations was related to difficulties maintaining successful familial and social relationships as well as to social functioning deficits in occupational and leisure activities (45).

The relationship between the routes of social cognition

Singer and colleagues developed a paradigm (i.e., the EmpaTOM) that allows studying the affective and cognitive route of social cognition simultaneously in one experiment. They found that in highly emotional situations, empathic sharing (affective route) can inhibit mentalizing-related activity and thereby harm mentalizing performance

(cognitive route) in healthy people (69). Considering these data and the reviewed affective route alterations in BD, the question arises how alterations of the affective and cognitive route of SC are related to each other in BD. While first evidence suggests that alterations of the affective route of SC occur independently of the cognitive route in BD (46,49), future studies may include measures of both routes in order to improve our understanding of the interplay of affective and cognitive social cognition in patients with bipolar disorder.

Therapeutic implications

The findings reviewed here may help to modify and improve psychosocial interventions in patients with bipolar disorder. Specifically, interventions may place particular emphasis on enhancing "low compassionate responses" and reducing "high empathic distress". For this purpose, one may resort to interventions developed to foster empathic and compassion skills in non-psychiatric populations and shown to lead to plastic changes in neural networks in healthy individuals (40). At the psychological level, *compassion* training had a beneficial impact on self-reported feelings of positive affect, personal resources, and well-being in healthy individuals (70). In the same vein, long-term mindfulness meditation has been associated with increased self-regulation and decreased distress (71,72), providing an adaptive mechanism for coping with distress due to the empathic sharing of others' suffering, thereby possibly enabling compassionate behavior (73-75). In clinical samples, patients with borderline personality disorder showed significant improvements in the severity of borderline symptoms after a *loving-kindness* and *compassion* meditation training (76). Progress in psychotherapy could be related with the developing of interventions since a more comprehensive model of the social cognition in bipolar patients, including the alterations of the affective route.

Future aims and conclusions

Various neuropsychiatric disorders have been shown to involve social cognitive impairments, and they differ with regard to the pattern of deficits observed and their developmental courses (15). Our data emphasize the need to stronger consider the affective dimension of social cognition in future research in patients with bipolar disorder.

To date no study has investigated the empathic response type to positive contents in patient with bipolar disorder. Likewise, there is no data about the impact of empathy or compassion training on clinical outcomes in patients with Bipolar disorder. In the same direction, there is a need for further research on the association between the routes of social cognition and functional outcomes , considering the clinical relevance.

One of the main limitations of the present article was the scarce evidence available on the affective route of social cognition. Similarly, the available data have emerged from studies that have used heterogeneous clinical samples, examined with a variety of mood symptomatology assessment methods. The diversity of instruments used to operationalize the social cognition construct, along with the lack of prospective studies, also constitute aspects that limit the discussion. In the light of the foregoing, the development of appropriate test instruments in accordance with current theoretical models and clinical plausibility would allow a better understanding of the specificity of alterations in social cognition in patients with BD.

In conclusion, our review shows alterations of *the affective route of social cognition* during both acute episodes and remission. An increase in empathy ("over-empathizing") during mania has been identified as the main *state alteration*. On the other hand, high "empathic distress" and low "compassion" appear during remission (trait alterations). Conducting research within a coherent and well-documented conceptual framework, attempting to integrate the evidence provided by social neuroscience, will not only increase the depth of our analysis of the social cognition, but could also open up new perspectives for designing more specific therapeutic interventions, thus improving functioning and quality of life in patients with BD.

References

1. Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Tabarés-Seisdedos R, et al. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. Psychotherapy and Psychosomatics 2009; 78: 285–297.
2. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21:287-93.
3. Baune BT, Malhi GS. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. Bipolar Disord 2015;17: 41–55.
4. Bowie CR, Depp C, McGrath JA et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: A comparison of schizophrenia and bipolar disorder. The American Journal of Psychiatry 2010;167: 1116–1124.
5. Burdick KE, Goldberg JF and Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. Acta Psychiatr Scand 2010; 122: 499–506.
6. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. J Affect Disord 2008; 109: 286–299.
7. O'Shea R, Poz R, Michael A et al. Ecologically valid cognitive tests and everyday functioning in euthymic bipolar disorder patients. J Affect Disord 2010; 125: 336–340.
8. Jaeger J, Berns S, Loftus S et al. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. Bipolar Disord 2007; 9: 93–102.
9. Torres IJ, DeFreitas CM, DeFreitas VG et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. Psychol Med 2011; 41: 971–982.
10. Van Rheenen TE and Rosell SL. Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: Is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2014; 48: 26–35
11. Martino D, Strejilevich S, Fassi G, Marengo E, Igoa A. Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. Psychiatry Research 2011; 189: 379–384.
12. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. J Affect Disord 2010; 123: 264–269.
13. Lahera G, Herrería E, Ruiz-Murugarren S et al. Social cognition and general functioning in bipolar disorder. European Psychiatry 2009; 24 (Supplement 1): S583.
14. Hajnal A, Varga E, Herold R, et al. (2010) P01-44 – Euthymic bipolar patients' deficits in in social cognition tasks. European Psychiatry 25 (Supplement 1): 264.
15. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. Nat. Rev. Neurosci. 2015; 16:620-631.
16. Gur RC, Gur RE. Social cognition as an RDoC domain. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2016; 171: 132–141
17. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. Acta Psychiatr Scand 2012; 125: 266–280.
18. Samame C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. Psychiatry Research 2013; 210:1275–1286.
19. Rocca CC, Heuvel E, Caetano SC, Lafer B. Facial emotion recognition in bipolar disorder: a critical review. Rev Bras Psiquiatr 2009;31:171-180.
20. Bora E, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. Psychol Med. 2016; 46:253-64.
21. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar dis- order: a meta-analysis. Schizophr Res 2016; 175: 72–78.
22. Martino, D.J., et al., Social cognition in schizophrenia and bipolar disorder: Just quantitative differences...?, Schizophr. Res. 2016, http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.023
23. Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF (2013). Social and nonsocial

cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. American Journal of Psychiatry 170, 334–341.
24. Martino DJ, Samamé C , Strejilevich SA. Stability of facial emotion recognition performance in bipolar disorder. Psychiatry Research 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.026
25. Bora E., Özerdem A., Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2017. 27(4): 293-300.
26. Perez-Rodriguez MM., Mahon K., Russo M. et al. Oxytocin and Social Cognition in Affective and Psychotic Disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2015; 25(2): 265-282.
27. Chen C., Lennox B., Jacob R., Calder., et al., Explicit and Implicit Facial Affect Recognition in Manic and Depressed States of Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Biol Psychiatry 2006; 59:31-39.
28. Soeiro-de-souza MG., Bio DS., David DP., et al. COMT Met (158) modulates facial emotion recognition in bipolar I disorder mood episodes Journal of Affective Disorders 136 (2012) 370–376
29. Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophrenia Bulletin 34, 1211–1220
30. Singer, T., 2006. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. Neurosci. Biobehav. Rev. 30, 855–863.
31. Singer, T., 2012. The past, present and future of social neuroscience: a European perspective. NeuroImage 61, 437–449.
32. Frith, C., Frith, U., 2005. Theory of mind. Curr. Biol. 15, R644–R646.
33. De Vignemont, F., Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why? Trends. Cogn Sci 10, 435–41.
34. Singer, T., Klimecki, O.M., 2014. Empathy and compassion. Curr. Biol. 24, R875–R878.
35. Decety, J., Jackson, P.L., 2006. A social-neuroscience perspective on empathy. Curr. Dir. Psychol. Sci. 15 (2), 54–58.
36. Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 42C, 9–34.
37. Fan, Y., Duncan, N.W., de Greck, M., Northoff, G., 2011. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. 35, 903–911.
38. Klimecki, O.M., Leiberg, S., Lamm, C., Singer, T. (2013). Functional neural plasticity and associated changes in positive affect after compassion training. Cerebral Cortex, 23(7),1552–61.
39. Kanske, P., Bockler, A., Trautwein, F.M., Singer, T. (2015). Dissecting the social brain: introducing the EmpaToM to reveal distinct neural networks and brain-behavior relations for empathy and theory of mind. Neuroimage, 122, 6–19.
40. Klimecki, O.M., Leiberg, S., Ricard, M., Singer, T., 2014. Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 9, 873–879.
41. Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology, 10, 85.
42. Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. Journal of Person- ality and Social Psychology, 44, 113–126.
43. Batson CD. These things called empathy:eigth related but distinct phenomena. In the social neuroscience of empathy. Ed. Decety J. and Ickes W. pp3-15. MIT Press Cambridge.
44. Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, et al. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). J Autism Dev Disord. 2008;38:464-73
45. Cusi A, MacQueen GM, McKinnon MC. Altered self-report of empathic responding in patients with bipolar disorder. Psychiatry Res. 2010;178:354-8.
46. Derntl B, Seidel EM, Schneider F, Hobel U. How specific are emotional deficits? A comparison of empathic abilities in schizophrenia, bipolar and depressed patients. Schizophr Res. 2012;42:58-64.
47. Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, et al. Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar disorder. PLoS One. 2013;8:e57664.

48. Seidel EM, Habel U, Finkelmeyer A, Hasmann A, Dobmeier M, Derntl B. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. J Psychiatr Res. 2012;46:382-8.
49. Shamay-Tsoory SG, Harari H, Szepsenwol O, Levkovitz Y. Neu- ropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009;21:59-67.
50. Gruber J, Culver JL, Johnson SL, Nam JY, Keller KL, Ketter TA. Do positive emotions predict symptomatic change in bipolar disorder? Bipolar Disord 2009: 11: 330–336
51. M Bailara 2009.
52. Wiener D, Andrzejewska M, Bodnar A, Rybakowski J. Disturbances of theory of mind and empathy in schizophrenia and bipolar affective illness. Neuropsychiatry Neuropsychol. 2011; 6:85-92.
53. Bodnar A., Rybakowski JK., Increased affective empathy in bipolar patients during a manic episode. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2017; 00:000–000 doi:10.1590/1516-4446-2016-2101
54. Yang, J. et al. Decreased empathy response to other people's pain in bipolar disorder: evidence from an event-related potential study. Sci. Rep. 7, 39903; doi10.1038/srep39903 (2017).
55. Widakowich C. La enfermedad maniac-depresiva. Aspectos psicodinámicos y sintonía afectiva. Rev. Arg de Psiquiat. 2015 Vol 26: 28-33.
56. Sagelas-Granval C.Les troubles bipolaires:reflexions psychopathologieques et perspectives psychotherapiques. Perspectives psychiatriques 2004; 43(5): 387-403
57. Gruber J. A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. Clin Psychol Psychother. 2011;18: 356-65.
58. Decety J. and Lamm C. Human empathy through the lens of social neuroscience. The scientific world journal 2006; 6 , 1146-1163.
59. Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. Psychol Med 1997; 27: 565–578.
60. Northoff G, Richter A, Gessner M et al. Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emo- tions: a combined fMRI／MEG study. Cereb Cortex 2000; 10: 93–107.
61. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar Disord 2012: 14: 326–339.
62. Engen HG. And Singer T. Empathy circuits.Current Opinion in Neurobiology 2012, 23:275–282
63. Van Rheenen TE., Meyer D., Rossell SL. Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2014 130 (5): 397-405
64. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 601–609.
65. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disor- der. J Clin Psychiatry 2003; 64: 161–174.
66. Simon GE. Social and economic burden of mood disor- ders. Biol Psychiatry 2003; 54: 208–215.
67. Michalak EE, Yatham LN, Maxwell V, Hale S, Lam RW. The impact of bipolar disorder upon work functioning: a qualitative analysis. Bipolar Disord 2007; 9: 126–143.
68. Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. Psychiatr Q 2000; 71: 309–329.
69. Kasnke P., Böckler A., Trautwein FM et al. Are strong empathizers better mentalizers? Evidence for independence and interaction between the routes of social cognition.Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2016, 1383–1392
70. Fredrickson, B.L., Cohn, M.A., Coffey, K.A., Pek, J., and Finkel, S.M. (2008). Open hearts build lives: positive emotions, induced through loving- kindness meditation, build consequential personal resources. J. Pers. Soc. Psychol. 95, 1045–1062
71. Laneri D., Krach S., Paulus FM., Kanske P., et al.Mindfulness Meditation Regulates Anterior Insula Activity During Empathy for Social Pain. Human Brain Mapping 38:4034–4046 (2017)
72. Holzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a concep- tual and neural perspective. Perspectives on Psychological Science, 6(6), 537–559

73. Edge, M. D., Miller, C. J., Muhtadie, L., Johnson, S. L., Carver, C. S., Marquinez, N., & Gotlib, I. H. (2013). People with bipolar I disorder report avoiding rewarding activities and dampening positive emotion. Journal of Affective Disorders, 146(3), 407–413.
74. Murray G., Leitan N., Thomas N., Michalak EE, et al. Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: Quality of life outcomes, stage-sensitive treatments, and mindfulness mechanisms Clinical Psychology Review 52 (2017) 148–163
75. Deckersbach, T., Holzel, B. K., Eisner, L. R., Stange, J. P., Peckham, A. D., Dougherty, D. D.,Nierenberg, A. A. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy for nonremitted pa- tients with bipolar disorder. CNS Neuroscience & Therapeutics, 18(2), 133–141
76. Feliu-Soler A, Pascual JC, Elices M, et al. Fostering Self-Compassion and Loving-Kindness in Patients With Borderline Personality Disorder: A Randomized Pilot Study. Clin Psychol Psychother. 2017 Jan;24(1):278-286. doi: 10.1002/cpp.2000. Epub 2016 Jan 28.

" El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con Trastorno Bipolar"

(Estado: *publicado Rev. Med Chile 2020;148:204-210)*

Ulises Ríos , Pablo Moya, Oscar Urrejola , Jimena Hermosilla , René Gonzalez, Paulina Muñoz , Javier Moran , Paula Solervicens, Juan Pablo Jiménez.

El presente artículo muestra los resultados correspondientes a los objetivos específicos números 1 y 2 de la tesis, consistentes en la medición de la frecuencia los diferentes sub-tipos de maltrato infantil y su asociación con variables de curso clínico , incluyendo el funcionamiento en cognición social, en pacientes con Trastorno Bipolar (TB).

La importancia del estudio radica no sólo en la ausencia de estudios nacionales en torno a la frecuencia de trauma temprano en pacientes con TB , sino también en la conocida omisión, en el ejercicio de la práctica clínica, de antecedentes de maltrato infantil en pacientes que padecen patología psiquiátrica mayor, de conocida heredabilidad , como la Esquizofrenia y el TB (Read 2016).

El estudio constató una alta frecuencia de maltrato infantil en pacientes con TB I , reportando además importantes asociaciones con variables relacionadas con un peor curso clínico de la enfermedad , de forma coincidente con publicaciones internacionales.

La evidencia generada en este artículo promueve el debate ético-clínico en torno a la aproximación clínica de marcado sesgo biomédico en pacientes que padecen TB , en quienes se suele desatender la búsqueda activa de variables psicosociales , acontecidas de forma previa a lo que se considera el "inicio de la enfermedad" (habitualmente conceptualizado como el "primer episodio anímico"). Dicho sesgo también se hace evidente en las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica disponibles para el TB (Aas 2016). En Chile, la Guía Clínica GES-TB del Ministerio de Salud , no es la excepción , omitiendo la inclusión de evidencia en torno al antecedente de trauma temprano como variable relacionada con un peor curso clínico de la enfermedad.

Los hallazgos aquí presentados obligan a una reflexión sobre la actual oferta de intervenciones psicosociales recomendadas para pacientes con TB , las cuales en su mayoría se centran en talleres de psicoeducación. Dada la alta frecuencia de antecedentes de maltrato infantil en este grupo clínico, es perentoria la consideración de intervenciones psicoterapéuticas de mayor especificidad , además de una planificación sanitaria con énfasis preventivo en individuos de conocido mayor riesgo, como los hijos de pacientes con TB.

Rev Med Chile 2020; 148: 204-210

El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con trastorno bipolar

ULISES RÍOS[1,2,3,5,11,a], PABLO R. MOYA[8,9,c], ÓSCAR URREJOLA[6,d], JIMENA HERMOSILLA[1,3], RENÉ GONZALEZ[8,c], PAULINA MUÑOZ[10], JAVIER MORAN[4,5,c], PAULA SOLERVICENS[4,b], JUAN PABLO JIMÉNEZ[7,5]

[1]Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
[2]Escuela de Medicina. UNAB. Viña del Mar, Chile.
[3]Unidad de Trastornos del Ánimo. Hospital Psiquiátrico del Salvador de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
[4]Escuela de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de Valparaíso. Chile
[5]MIDAP.
[6]Universidad del Desarrollo, Centro de Epidemiología y Políticas de Salud, Facultad de Medicina Clínica Alemana. Santiago, Chile.
[7]Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
[8]Instituto de Fisiología, Facultad Ciencias, Universidad Valparaíso. Valparaíso, Chile
[9]Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso CINV. Valparaíso, Chile.
[10]Hospital Dr. Gustavo Fricke. Departamento de Salud Mental. Viña del Mar, Chile.
[11]Programa de Doctorado en Psicoterapia. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
[a]Doctor© Psicoterapia. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.
[b]Psicóloga.
[c]PhD.
[d]Kinesiólogo. Magister en Salud Pública.
[e]Ing. en Biotecnología.

Proyecto financiado por Fondo Nacional de Desarrollo de la Ciencia y Tecnología, FONDECYT Nº 1150166 y al Fondo de Innovación para la Competitividad (FIC) del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, a través de la Iniciativa Científica Milenio, Proyecto IS130005. CONICYT/ Doctorado Nacional/ 2016- 21161312.

Autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 10 de octubre de 2019, aceptado el 27 de marzo de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Ulises Ríos
12 norte 785 Oficina 1201. Viña del Mar, Chile.
ulisesrios@gmail.com

History of child abuse among patients with bipolar disorders

***Background**: A history of child abuse is common and has a significant impact in the clinical course of patients diagnosed with bipolar disorders (BD). **Aims:** To assess the frequency of child abuse experiences in patients BD type I and to evaluate its association with clinical course and cognitive functioning variables. **Material and Methods**: 117 patients with BD aged 45 ± 14 years (66% women) answered the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). The clinical course (illness onset, history of suicide attempts and number of hospitalizations) was obtained from medical records. Cognitive functioning was evaluated through social and non-social cognition tasks. **Results:** 64% of participants reported some type of child abuse. This variable was associated with an early onset of the disease (Odds ratio (OR) = 3.3; $p < 0.02$), increased risk of suicide attempts (OR = 2.4; $p < 0.04$) and specific disturbances in social cognitive tasks. **Conclusions:** Our study supports evidence of a common history of child abuse in patients with BD. Although child abuse predicts a worse clinical course, major clinical practice guidelines, as well as research designs, do not highlight this evidence.*

(Rev Med Chile 2020; 148: 204-210)

Key words: Bipolar Disorder; Child Abuse; Cognition; Psychological Trauma; Suicide, Attempted.

La omisión de los antecedentes de estrés temprano en pacientes con enfermedades psiquiátricas caracterizadas por síntomas psicóticos parece ser un hecho de lamentable frecuencia en la práctica clínica. Pese a que los servicios de salud mental están respondiendo cada vez de mejor forma a las necesidades clínicas que emergen en víctimas de maltrato infantil, las personas que han padecido cuadros clínicos con síntomas psicóticos parecen ser la excepción, evidenciando importantes índices de subdiagnóstico y consecuente ausencia de acceso a tratamiento[1].

La Organización Mundial de la Salud estima que un cuarto de la población adulta reporta haber sido abusada físicamente durante su infancia, siendo víctima específicamente de abuso sexual, una de cada 5 mujeres, y uno de cada 13 hombres[2]. Las cifras suelen ser aún mayores cuando las mediciones se han realizado en pacientes con Trastornos psiquiátricos severos, como Esqui-

zofrenia y Trastorno Bipolar (TB), constatando frecuencias de maltrato infantil (MI) hasta tres veces más altas[3].

Una de las investigaciones que ha estudiado el antecedente de MI en pacientes con TB encontró cifras cercanas a 51%[4], reportando además que la frecuencia de los subtipos de MI alcanza el 37% para abuso emocional, 24% abuso físico, 21% abuso sexual, 24% negligencia emocional y 12% negligencia física. Los autores reportaron además que un tercio de los pacientes bipolares presentó una combinación de los diferentes subtipos de trauma[4].

Varios estudios han relacionado el antecedente de MI con un curso clínico de peor pronóstico en pacientes con TB. Una revisión sistemática publicada en el año 2011, encontró que el antecedente de trauma infantil se relacionó con un inicio más temprano de la enfermedad, mayor presencia de conductas suicidas y abuso de sustancias[5]. Un reciente meta-análisis confirmó lo anterior, constatando además la asociación con un curso clínico caracterizado por un mayor número de episodios anímicos, síntomas de mayor severidad y mayor co-morbilidad psiquiátrica[6]. Adicionalmente se han encontrado asociaciones entre MI y una peor respuesta farmacológica a tratamiento con Litio[7]; mayor retraso diagnóstico[8] y una modificación del tipo de síntomas prodrómicos de la enfermedad bipolar[9].

La identificación del trauma infantil como un potencial modificador del curso clínico en el TB parece bien documentada, sin embargo, su incorporación en guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales ha sido mayormente omitida. Lo mismo ha ocurrido en algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis que intentan describir las características psicopatológicas del TB. Un ejemplo de esto último, son los resultados reportados en artículos de revisión acerca del grado de disfunción cognitiva en pacientes con TB[10-12], los cuales han omitido la incorporación del estrés temprano en el análisis de sus resultados y conclusiones. Desde la evidencia disponible sobre el impacto del estrés temprano en el funcionamiento cognitivo[13-15] y la mayor frecuencia de MI reportada en pacientes bipolares, la desatención de dicho antecedente en el estudio cognitivo de pacientes con TB podría estar generando conclusiones apresuradas sobre las características psicopatológicas de la enfermedad.

Impresiona que tanto en el ámbito clínico, como en la mayoría de la investigación, existe una aproximación de marcado sesgo biomédico en la comprensión de una enfermedad de conocido componente genético como el TB. El presente estudio tiene por objetivo medir la frecuencia del antecedente de MI en pacientes con TB tipo I en eutimia, evaluando la asociación con variables de curso clínico y funcionamiento cognitivo. La evidencia antes reportada , y la ausencia de datos nacionales sobre la frecuencia y rol del antecedente de MI en este específico grupo clínico, fundamentan la relevancia ético-clínica de nuestra pregunta de investigación.

Material y método

Participantes

Muestra no probabilística de 122 pacientes, entre 18 y 65 años, con diagnóstico de TB tipo I, según criterios DSM-IV TR pertenecientes a la Unidad de Trastornos del Ánimo del Hospital Psiquiátrico del Salvador de Valparaíso y Unidad de Psiquiatría ambulatoria del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar.

Diseño

Estudio analítico observacional de corte transversal para la medición de la frecuencia del antecedente de MI y su asociación con variables de curso clínico en pacientes con TB tipo I en eutimia

Procedimiento e instrumentos

Se ingresaron a protocolo pacientes con TB tipo I en eutimia, constatada a través de la aplicación de escala Hamilton-17 para sintomatología depresiva y Young Mania Rating Scale (YMRS) para sintomatología maniaca. Se excluyeron pacientes con consumo activo de drogas y antecedentes de terapia electro-convulsiva durante los últimos 3 meses.

El antecedente de MI fue evaluado mediante *Childhood Trauma Questionnaire Short-Form*[16,17], en su versión en español. Este instrumento de auto-reporte consta de 28 ítems que indagan sobre 5 diferentes subtipos de MI: abuso sexual, abuso emocional, abuso físico, negligencia física y negligencia emocional. Debido a razones ético-clínicas, el instrumento de auto-reporte fue respondido por el paciente en un encuadre clínico, confidencial, y en presencia de su médico tratante.

El médico tratante fue el encargado de recopilar antecedentes clínico-asistenciales mediante entrevista y análisis de ficha clínica. Se indagó sobre la edad de inicio de la enfermedad bipolar, conceptualizada como primer episodio anímico; número de hospitalizaciones y número de intentos de suicidio. El funcionamiento cognitivo fue evaluado mediante pruebas de cognición social y no social. Para la primera se utilizó TASIT (The Awareness of Social Inference Test)[18] en español, prueba que evalúa la capacidad de reconocer emociones mediante la presentación de 20 micro-videos en los cuales actores simulan situaciones que representan emociones de miedo, asco, sorpresa, tristeza y enojo. Adicionalmente se utilizó el *Interpersonal Reactivity Index* en español[19] para medir un tipo específico de respuesta empática ("*empathic distress*") consistente en la capacidad de compartir el estado emocional de otro, pero con un importante grado de ansiedad y malestar "auto-orientado". Otra subescala del mismo instrumento permitió la medición del grado de "*respuesta compasiva*", en la cual el proceso empático se encuentra acompañado de sentimientos de afecto y/o preocupación por el estado emocional del otro, con la presencia adicional de un deseo por aliviar el padecer del otro[20]. Las medidas de cognición no-social evaluaron los dominios de orientación y atención, memoria, fluencia verbal, lenguaje y habilidades visuo-espaciales, mediante el instrumento ACER-versión chilena[21].

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Dirección del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio. Todos los pacientes completaron el proceso de consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante software Stata 14.0, se presentan como frecuencias en la fase descriptiva. Para el análisis se colapsaron las categorías de abusos para dicotomizar las respuestas según puntos de corte basados en la literatura. Se utilizó regresión logística para determinar Odds Ratio e intervalos de confianza del 95%. Además, se utilizó Rho de Spearman para correlacionar MI con cognición social. Para todo el análisis de determinó el nivel de confianza menor a 0,05.

Resultados

Frecuencia de maltrato infantil

La muestra presentó una edad promedio de 45,5 años (13,9 DS), siendo 65,7% de sexo femenino. El 64% de los pacientes reportó haber sido víctima de al menos un tipo de maltrato durante su infancia. La frecuencia según el subtipo de MI fue de 42% para abuso sexual; 30% abuso físico; 23% abuso emocional; 17% negligencia emocional y 14% negligencia física (Figura 1). En relación a la intensidad del abuso infantil, 10% de los pacien-

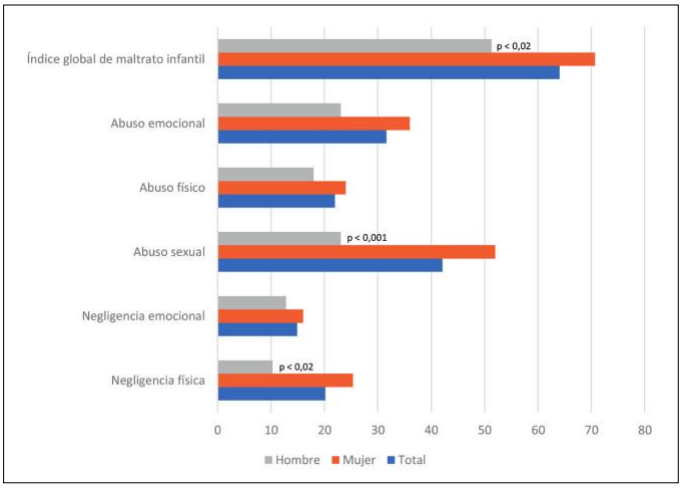


Figura 1. Frecuencia de subtipos de maltrato infantil en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I, según sexo. Se presentan las frecuencias de maltrato infantil según subtipos. Cada variable se grafica de forma diferenciada para hombres, mujeres y muestra general. Los valores p hacen referencia a la diferencia entre hombres y mujeres.

tes fueron víctimas de los tres subtipos de abuso (sexual, emocional y físico) y 17% fue víctima de al menos 2 subtipos de abuso. El análisis por sexo dio cuenta que 71% de las mujeres y 51% de los hombres habían sido víctimas de algún tipo de MI. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,02$).

Maltrato infantil y variables clínico-asistenciales

Nuestro estudio demuestra que pacientes bipolares tipo I con antecedentes de MI presentan un peor curso clínico en comparación con pacientes con el mismo diagnóstico, pero sin historia de trauma temprano. En el análisis sobre la edad de inicio de la enfermedad, conceptualizada como la edad de presentación del primer episodio anímico, ya sea depresivo o maníaco, el estudio demostró una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de MI y un inicio de enfermedad a una edad más temprana. En aquellos pacientes que iniciaron la enfermedad antes de los 20 años, el riesgo de haber presentado algún tipo de maltrato durante la infancia fue 3,3 veces mayor (OR: 3,3; IC [1,2 -9,2], $p < 0,02$), encontrando además una asociación con el subtipo abuso emocional (OR: 2,7 [1,09-6,9] $p < 0,03$) y una tendencia en el límite de la significancia estadística con el subtipo abuso sexual (OR: 2,2 [0,97-5,3] $p < 0,058$). En el caso específico del antecedente de abuso sexual y su asociación con un inicio de la enfermedad antes de los 19 años, se constató un OR de 2,4 (IC [1,02-5,8]. $p < 0,04$). En la Figura 2, se muestran las respectivas medidas de asociación entre el inicio de la enfermedad bipolar antes de los 20 años y el antecedente de MI como medida total, y como subtipos específicos de maltrato.

Dado el alto riesgo suicida en pacientes bipolares reportado en la literatura, nuestra investigación evaluó la asociación entre el MI y el antecedente clínico de intentos de suicidio. Nuestros datos confirman que el antecedente de MI se asoció de forma significativa con los antecedentes clínicos de suicidalidad dentro de la muestra estudiada. En el grupo de pacientes que han presentado al menos un intento de suicidio, el riesgo de haber sido maltratados en la infancia fue 2,4 veces mayor (OR = 2,4; IC [1,01-5,76]. $p < 0,04$). El riesgo fue aún mayor cuando se analizó según subtipo de maltrato, encontrando un OR = 3,5 (IC [1,45-8,6] $p < 0,005$) entre el antecedente de abuso sexual y el antecedente clínico de al menos un intento de suicidio. La Figura 3, muestra las medidas de asociación entre el antecedente de al menos un intento de suicidio y las diferentes medidas de MI. Finalmente, nuestro estudio no encontró asociaciones entre el número de hospitalizaciones y el antecedente de trauma temprano.

Maltrato infantil y funcionamiento cognitivo

En la medición de índices de cognición social, específicamente el rendimiento en una tarea de reconocimiento de emociones, los pacientes con

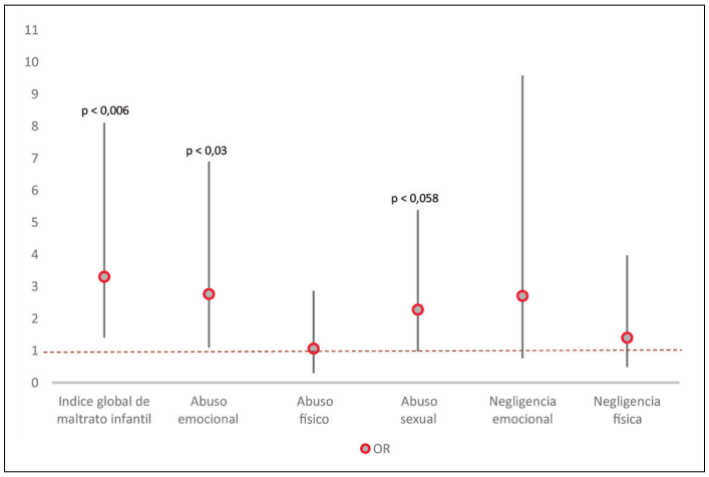


Figura 2. Asociación entre inicio temprano de la enfermedad (antes de los 20 años) y subtipos de maltrato infantil en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I. La figura grafica los valores de *Odds ratio* (OR) e intervalos de confianza 95%, entre los diferentes sub-tipos de maltrato infantil y el inicio de la enfermedad bipolar antes de los 20 años.

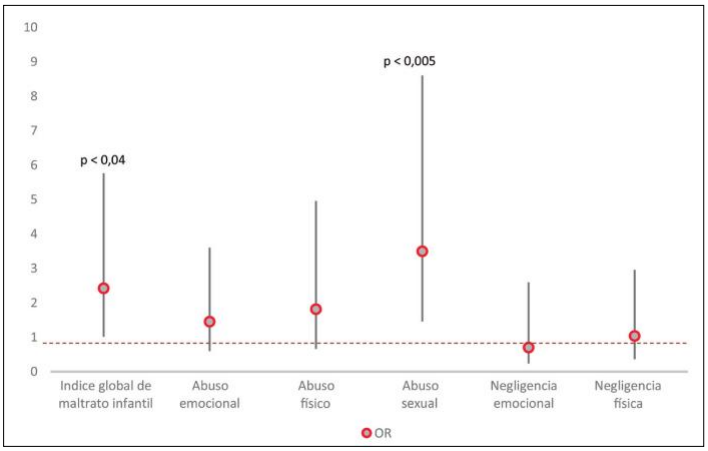


Figura 3. Asociación entre maltrato infantil y antecedente de intentos de suicidio en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I. La figura grafica los valores de *Odds ratio* (OR) e intervalos de confianza 95%, entre los diferentes sub-tipos de maltrato infantil y el antecedente de intento de suicidio.

TB que habían sido víctimas de abuso emocional reconocieron más situaciones de "enojo" (rho spearman 0,3; $p < 0,03$) en comparación con pacientes sin antecedentes de trauma temprano. En el grupo de pacientes con historia de abuso físico, hubo mayor reconocimiento de la emoción "tristeza" (rho spearman 0,3; $p < 0,01$) en relación a pacientes bipolares sin antecedentes de abuso. En los dominios de la ruta afectiva de la cognición social, se encontró que a mayor intensidad de maltrato infantil menor fue el índice de "respuesta compasiva", una tendencia observada sólo en pacientes menores de 50 años ($p < 0,02$). Nuestros resultados no encontraron diferencias significativas en medidas de "*empathic distress*" entre ambos grupos.

La comparación del funcionamiento cognitivo entre pacientes bipolares con y sin antecedentes de MI no evidenció diferencias significativas en medidas neuro-cognitivas (cognición no-social) como orientación y atención, memoria, fluencia verbal, lenguaje y habilidades viso-espaciales.

Discusión

Nuestra investigación ha constatado una alta frecuencia de MI en pacientes con TB tipo I en eutimia, encontrando además que dicho antecedente se asocia con una edad más temprana de inicio de la enfermedad, un mayor riesgo de intentos de suicidio y alteraciones específicas en el rendimiento en tareas de cognición social. Los hallazgos aquí reportados son coincidentes con la evidencia disponible[6,22], enfatizando la asociación entre el trauma temprano y un peor curso clínico en el TB.

Nuestro estudio es pionero a nivel nacional en medir el antecedente de MI en pacientes con TB. Dada la ausencia de datos previos en este contexto clínico , la magnitud de la frecuencia encontrada solo es posible de dimensionar en relación a índices de MI constatados en muestras chilenas con diferentes características. De la Barra evidenció cifras de MI entre 23% y 27% en población infanto-juvenil chilena[23] , datos que se aproximan a la estimación reportada en la literatura[3], sobre una frecuencia de MI entre 2 a 3 veces mayor en pacientes con TB en comparación a la población no clínica. En relación a los subtipos de MI, es necesario remarcar la alta frecuencia de abuso sexual en nuestra muestra, cuantificada en 42% para ambos sexos, siendo una de las cifras más altas publicadas en pacientes bipolares[24].

El estrés temprano podría conducir hacia un peor curso clínico de la enfermedad a través de diferentes mecanismos. El trauma temprano ha mostrado asociación con alteraciones en varios parámetros inflamatorios, como elevación de citoquinas pro-inflamatorias y proteína C reactiva[25,26]. Dichas alteraciones permanecen incluso varios años después de la exposición al estresor, dando lugar a la hipótesis de una "*huella*" infla-

matoria a lo largo del tiempo[27]. Las alteraciones en los procesos de neuroplasticidad también han sido vinculadas a antecedentes de trauma temprano. Pacientes bipolares con antecedente de MI presentan una disminución de niveles séricos de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) al compararlos con pacientes bipolares sin antecedentes de maltrato durante la infancia[28]. Las alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en pacientes víctimas de maltrato infantil también podrían conducir hacia una peor evolución clínica. Un interesante meta-análisis acerca de las alteraciones del eje HHA en el TB, concluye que tales alteraciones no presentarían características endofenotípicas, sino más bien estarían vinculadas a contextos de MI[29]. Desde un nivel conductual, el MI podría conducir a peores indicadores clínicos a través de dimensiones intermedias como los procesos de regulación emocional o de funcionamiento cognitivo[30]. Al respecto, nuestro estudio evidenció alteraciones en cognición social[12,31,32], específicamente en pruebas de reconocimiento de emociones, aportando datos que contribuyen a la comprensión de la asociación entre MI , alteraciones en cognición social y un peor grado de funcionalidad y calidad de vida en pacientes con trastornos psiquiátricos[33].

Pese a que la evidencia ofrece datos coincidentes en torno al rol del MI en el peor curso clínico del TB, las principales guías de recomendaciones de práctica clínica, así como los diseños de investigación, no han considerado tal variable con suficiente énfasis. La consistente evidencia sobre el rol de las experiencias adversas tempranas en el desarrollo de peores indicadores de salud en diferentes dominios[34] obliga a la reflexión no sólo acerca de la consideración de nuevas hipótesis de causalidad en los Trastornos Mentales , sino también sobre la generación de nuevas aproximaciones terapéuticas. La alta frecuencia de MI en pacientes bipolares exige la promoción de nuevas estrategias de intervención psicosocial, que complementen los ya conocidos programas de psicoeducación propuestos por la guía GES-Minsal para el tratamiento del TB.

La reflexión que emerge del presente estudio propone además comprender la psicopatología del TB como un fenómeno dinámico y dependiente de la interacción con variables ambientales. Dicha interacción es la que estaría dando forma al conjunto de signos y síntomas observados, muy lejos de la idea de síntoma mental como expresión que emerge de forma pura a partir de una disfunción "interna, estática e inherente a la enfermedad". Nuestros datos plantean un desafío ético-clínico de carácter urgente para el tratamiento integral de pacientes con Trastorno Bipolar.

Agradecimientos: A los estudiantes de V año del departamento de psicología Clínica de la Universidad de Valparaíso quienes participaron activamente en diferentes etapas del proyecto de investigación.

Referencias

1. Read J, Sampson M, Critchley C. Are mental health services getting better at responding to abuse, assault and neglect? Acta Psychiatr Scand 2016; 134: 287-94.
2. WHO Library cataloguing in publication data. (2006). World Health Organization and international Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43499/9241594365_eng.pdf;jsessionid=1A31FF99764F07CA0B8CDB7CD9EE26FA?sequence=1.
3. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. Schizophr Bull 2012; 38 (4): 661-7.
4. Garno J, Goldberg J, Ramírez P, Ritzler B. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry 2005; 186: 121-5.
5. Daruy L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. Acta Psychiatry Scand 2011; 124 (6): 427-4.
6. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016; 3 (4): 342-9.
7. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, et al. Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. Acta Psychiatr Scand 2017; 135: 319-7.
8. Leverich G, Post R. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. The Lancet 2006; 367 (9516): 1040-2.
9. Noto M, Noto C, Caribe A, Miranda-Scippa M, Nunez,

S, Chavez A, et al. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr 2015; 37 (4): 280-8.
10. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. Schizophr Res 2016; 175: 72-8.
11. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis, J Affect Disord 2018; 15 (229): 125-34.
12. Samame C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. Psychiatry Research 2013; 210: 1275-86.
13. Aas M, Dazzan P, Fisher H, Morgan C, Reichenberg A, Zanelli J, et al. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. Schizophr Res 2011; 129 (1): 9-12.
14. Spann MN, Mayes LC, Kalmar J, Guiney J, Womer F, Pittman B et al. Childhood abuse and neglect and cognitive flexibility in adolescents. Child Neuropsychol 2012; 182 (2): 182-9.
15. Pechtel P, Pizzagalli D. Effects of Early Life Stress on Cognitive and Affective Function: An Integrated Review of Human Literature. Psychopharmacology (Berl) 2011; 214 (1): 55-70.
16. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. Am J Psychiatry 1994; 151: 1132-6.
17. Dominguez A, Behn A. Validación inicial del "Childhood Trauma Questionnaire-Short Form" versión española en Chile. Tesis (Magíster en Psicología Clínica) Pontificia Universidad Católica de Chile, 2018. https://repositorio.uc.cl/handle/11534/22107.
18. McDonald S, Flanagan S, Rollins J, Kinch J.TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. Journal of Head Trauma and Rehabilitation 2003; 18: 219-38.
19. Carrasco M, Delgado B, Barbero M, Holgado F, del Barrio M. Psychometric properties of the Interpersonal Reactivity Index in Spanish child and adolescent population Psicothema 2011; 23 (4): 824-31.
20. Singer T, Klimecki O. Empathy and compassion. Curr. Biol 2014; 24: 875-8.
21. Muñoz-Neira C, Henríquez ChF, Ihnen JJ, Sánchez CM, Flores MP, Slachevsky ChA. Psychometric properties and diagnostic usefulness of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in a Chilean elderly sample. Rev Med Chile 2012; 140 (8): 1006-13.
22. Daruy L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. Acta Psychiatry Scand 2011; 124 (6): 427-34.
23. De la Barra F, Rodríguez J, Álvarez P, Vergara A, Toledo V. Maltrato infantil y juvenil en una comuna Santiago. Parte I: estimación de la prevalencia. Rev Chil Pediatr 69 (3): 126-31 [citado 2019-07-07].
24. Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: a systematic review. Clin Psychol Rev 2013; 33 (4): 561-73.
25. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante C, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-. Mol Psychiatry 2016; 21 (5): 642-9.
26. Tursich M, Neufeld RW, Frewen PA, Harricharan S, Kibler JL, Rhind SG, et al. Association of trauma exposure with proinflammatory activity: a transdiagnostic meta-analysis Transl Psychiatry 2014; 22 (4): e413.
27) Slopen N, Kubzansky L, McLaughlin K, Koenen K. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: a prospective study. Psychoneuroendocrinology 2013; 38 (2): 188-200.
28. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza A, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. Bipolar Disord 2007; 9 (1): 128-35.
29. Belvederi M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2016; 63: 327-42.
30. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. Int J Bipolar Disord 2016; 4 (1): 2.
31. Frith CD. Social cognition. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008; 12: 363 (1499): 2033-9.
32. Green M, Penn D, Bentall R, Carpenter W, Gaebel W, Gur R, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophrenia Bulletin 2008; 34: 1211-20.
33. Fett A, Viechtbauer W, Domínguez M, Penn D, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35 (3): 573-88.
34. Hughes K, Bellis M, Hardcastle K , Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health 2017; 2: 356-66.

*"**The interaction of oxytocin receptor gene and sub-types of child abuse on social cognition in euthymic patients with bipolar disorder type I"***

(Estado: en revisión. Psychiatry research)

Ulises Ríos, Javier Moran, Pablo Moya, Rene González, Jimena Hermosilla,
Paulina Muñoz, Luisa Herrera, Juan Pablo Jiménez.

El presente artículo responde a los objetivos específicos números 2 y 3 , midiendo la asociación entre el antecedente de maltrato infantil y el funcionamiento en cognición social, evaluando además la moderación por un polimorfismo genético vinculado al funcionamiento del receptor de oxitocina (OXTR rs53576).

El estudio evalúa la posible moderación de OXTR, sobre la asociación entre el antecedente de sub-tipos específicos de maltrato infantil y el funcionamiento en una prueba de cognición social, consistente en el reconocimiento de emociones.

Las escasas publicaciones hasta aquí conocidas que han realizado estudios de interacción gen-ambiente, han focalizado su variable dependiente principal en dominios neuro-cognitivos, como medidas de memoria y atención, entre otras (Savitz 2007, Aas 2013). Por tanto, la presente investigación ha sido pionera en el estudio de interacción gen-ambiente con foco en una prueba de cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar.

El artículo ofrece evidencia al alero del concepto de "*Investigación Traslacional*", cuyo objetivo es facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud (Becú-Villalobos 2014). El hallazgo de interacción gen-ambiente ofrece evidencia para avanzar en el complejo desafío por comprender de mejor forma el curso clínico de pacientes con TB. La identificación de nuevos sub-grupos de riesgo (más allá de las tradicionales categorías diagnósticas) que consideren tanto variables de *estrés temprano*, como variantes genéticas; así como la evaluación de nuevas formas de intervención psicosocial (más allá de los talleres de psicoeducación), emergen como desafíos clínicos a partir de la información generada.

The interaction of the oxytocin receptor gene and child abuse subtypes on social cognition in euthymic patients with type I bipolar disorder

Ulises Ríos, Javier Morán, René González, Jimena Hermosilla, Paulina Muñoz, Luisa Herrera, Pablo R. Moya, Juan Pablo Jiménez

Abstract

Most studies on cognitive impairment in Bipolar Disorder (BD) have neglected the role of early stress, despite the high frequency of childhood maltreatment in this clinical group. The aim of this study was to establish a connection between a history of emotional, physical, and sexual abuse in childhood and social cognition (SC) functioning in patients with type I BD in euthymia, and to test a possible moderating effect of the polymorphism rs53576 in the oxytocin receptor (OXTR) gene. We found a high frequency of child abuse, indicating that BD patients who had been victims of physical and emotional abuse as children, and were carriers of the GG genotype at OXTR rs53576, displayed higher social cognition alterations, specifically in an emotion recognition test. The gene-environment interaction study presented here proposes a Differential Susceptibility model of a genetic polymorphism that can be plausibly associated with SC functioning. This evidence might help to identify at-risk clinical subgroups within a diagnostic category with well-established intra-group heterogeneity such as BD. Future research aimed at testing the inter-level impact of early stress constitutes an ethical-clinical duty in light of the high rates of childhood abuse reported in bipolar patients.

Introduction

Bipolar Disorder (BD) has been linked to social cognition (SC) impairments even during periods of euthymia (Samame, 2013). The importance of these studies derives from evidence connecting these deficits with psychosocial functioning in bipolar patients (Van Rheenen et al., 2014; Martino et al., 2011). Despite the vast literature regarding cognition alterations in BD, very few have analyzed the early stress variable (Aas et al., 2016). This omission may be relevant, given the evidence for the impact of early stress on subsequent neural development and cognitive functioning (Pechtel et al., 2011) as well as the clear data about the high frequency of child abuse in patients with BD (Daruy-Filho et al., 2011; Agnew-Blais et al., 2016; Ríos et al., 2020).

The few studies comparing bipolar patients with and without a background of child abuse have reported significant differences between these groups in both SC and neurocognitive tests (Jiménez et al., 2017; Russo et al., 2015). Interestingly, the evidence for greater cognitive deficits in bipolar patients with a history of childhood trauma may be grounded in hypotheses with a reasonable degree of biological plausibility (Teicher et al., 2003; Danese et al., 2017).

Oxytocin, oxytocin receptor gene, and intermediate phenotypes

The oxytocin (OXT) system participates in the regulation of several processes involved in SC functioning (Meyer-Lindenberg et al., 2011), both in the cognitive route of SC –theory of mind (Schneider-Hassloff et al., 2016; Domes et al., 2007) and emotion recognition (Shahrestani et al., 2013; Schulze et al., 2011)– and the affective route of SC –empathy (Rodrigues et al., 2009; Gong et al., 2017)–. Some of these studies have examined genetic variations of the single nucleotide polymorphism rs53576 (G/A), located in the third intron of the OXT receptor (*OXTR*) gene, which has been linked to phenotypes of social behavior in humans (Epstein et al., 2012).

Hypotheses linking OXT with mood disorders (Cochran et al., 2013) have been scarcely studied in patients with BD. In this regard, authors have reported a higher serum level of OXT in bipolar patients compared to healthy controls in both symptomatic periods and euthymia (Turan et al., 2013). Determining the association between the serum level of a neuropeptide and BD may be complex given the high phenotypic variability within this diagnostic category. In this sense, other studies have focused on measuring intermediate functioning dimensions, such as SC (Tas et

al., 2015).

OXTR gene variants have been associated with outcomes at several levels, including the diagnosis of schizophrenia (Montag et al., 2013), suicidal behavior (Parris et al., 2018) or depressive symptomatology (McQuaid et al., 2013; Thompson et al., 2014). Only a handful of studies on *OXTR* have focused on the association with *intermediate phenotypes* (Meyer-Lindenberg et al., 2006) as a strategy for identifying groups of patients with a common neurobiological substrate that can be targeted with more specific interventions. Studies that have adopted this approach have reported an association between *OXTR* and SC functioning (Uzefovsky et al., 2015; Davis et al., 2014).

The relevance of genetic studies focused on intermediate phenotypes may be strengthened by designs that analyze gene-environment interaction. Most studies on *OXTR* gene variants have shown that the G allele of rs53576 is associated with protective social traits, such as pro-social behavior (Kogan et al., 2011) and better empathic ability (Gong et al., 2017); however, authors who have evaluated its interaction with a background of early trauma have reported a pattern of greater vulnerability for this allelic variant. Studies on the interaction between *OXTR* gene, history of child abuse and emotional regulation in adult life have shown that carriers of the rs53576 GG genotype display less emotional regulation if they had been victims of early trauma (Bradley et al., 2011; Hiraoka et al., 2019). This pattern of differential vulnerability of the *OXTR* rs53576 G allele has also been observed in functional imaging studies, which report strong gray matter reduction in the bilateral ventral striatum, along with increased amygdala responsiveness to emotional facial expressions (Dannlowski et al., 2016).

Gene-environment interaction studies in patients with BD are scarce and generally focused on neurocognitive measures, evaluating the moderating effect of genetic polymorphisms other than *OXTR* gene variants (Savitz et al., 2007; Aas et al., 2013). To the best of our knowledge, this is the first study to measure gene-environment interaction in patients with BD focusing on SC and *OXTR*. Considering the possible differential effects on brain development linked to subtypes of child abuse (Teicher et al., 2016) and the evidence indicating that only some subtypes of child abuse are connected with SC alterations (Pope et al.2014; Russo et al.,2015), we centered our efforts on establishing the association between a history of emotional, physical, and sexual abuse

in childhood and SC functioning in patients with type I BD in euthymia, evaluating the potential moderating effect of *OXTR* rs53576. Based on the available evidence, we hypothesize that carriers of the G allelic variant will display a differential sensitivity pattern in connection with various subtypes of child abuse.

II.- Methods

Patients

101 euthymic bipolar outpatients were recruited from the Mood Disorders Unit of Hospital Psiquiátrico del Salvador (Valparaíso, Chile) and the Outpatient Psychiatry Unit of Hospital Gustavo Fricke (Viña del Mar, Chile).

Inclusion criteria were as follows: (a) bipolar I DSM-IV-TR diagnosis, (b) age 18-65 years, (c) fulfilling euthymia criteria for at least 3 months, defined as a score of ≤ 6 on the Young Mania Rating Scale (YMRS) and of ≤ 8 on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and (d) the capacity to provide written informed consent. We excluded patients who were active drug users and who had received electroconvulsive therapy over the last 3 months.

Procedure and instruments

The subjects' history of child abuse was evaluated using the Spanish language version of the Childhood Trauma Questionnaire - Short Form (Berstein et al., 1994; Behn et al., 2020). Briefly, this self-report instrument comprises 28 items that refer to five subtypes of child abuse: sexual abuse (SA), emotional abuse (EA), physical abuse (PA), physical neglect, and emotional neglect. For ethical-clinical reasons, the self-report instrument was completed by each patient in a clinical setting, confidentially and in the presence of their treating physician. In this study, as recommended by Aas et al. (2013), we only considered the abuse scales.

Cognitive functioning was evaluated with social and non-social cognition. For the former dimension, we used the Spanish language version of TASIT (The Awareness of Social Inference Test) (McDonald, 2003), specifically the emotion evaluation task. This test evaluates respondents' ability to recognize emotions by showing them 20 micro-videos in which actors simulate situations that represent the basic emotions of fear, disgust, surprise, sadness, and anger. Neurocognitive

aspects were evaluated with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), Chilean version (Muñoz-Neira et al., 2012).

This study was approved by the ethics committee of the Valparaíso-San Antonio Health Service, Chile. All examinations were performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki. All patients were informed about the study and gave their signed consent.

Genotyping

After the interview, blood samples (6 mL) were taken from the patients and placed in EDTA-coated tubes. The DNA extraction was performed using the NucleoSpin Blood kit (Macherey-Nagel, Germany) following manufacturer´s protocol. The *OXTR* rs53576 allelic variants were genotyped using a TaqMan® probe (SNP ID C___3290335_20, Applied Biosystems, USA) in a AriaMX thermocycler (Agilent, USA) following manufacturer´s protocol. Hardy-Weinberg equilibrium was tested by comparing the observed and expected genotypes using $\chi 2$.

Analysis

Using factorial ANOVA, we evaluated the interaction effect between the independent variables OXTR rs53576, coded as AA/AG (0) and GG (1), and the absence (0) or presence (1) of any one type of child abuse or a combination of types. To do this, we used cutoff scores for "moderate" to "extreme" levels in the CTQ for SA (higher than 7 points), PA (higher than 9 points), and EA (higher than 12 points). The dependent variable was the total score on the TASIT. The participants' sex and the overall results of the ACE-R were used as a co-variable.

First, we sought to identify if the mere presence of any subtype of abuse had an interaction effect with OXTR on SC. Second, in order to evaluate whether there are specific differences associated with each subtype of abuse, we replicated this analysis to evaluate the interaction between OXTR and the CTQ subscales. In addition, as a way of evaluating the presence of combinations of abuse subtypes, we generated three new variables: PA+SA; PA+EA; SA+EA. Lastly, we conducted a factorial ANOVA, for which we generated an ordinal variable based on abuse subtypes and the combinations found to have interaction effects in the previous step.

III.- Results

Frequency of subtypes of child abuse and allelic frequency of *OXTR* polymorphisms

The participants were 45.5 years old on average (13.9 SD); 65.7% of them were women. 64% of the patients reported being victims of at least one type of abuse as a child. The frequencies per subtype of abuse were: 42% for SA, 30% for PA and 23% for EA (Table 1). Regarding the intensity of the abuse, 10% of the patients were victims of three subtypes of abuse and 17% of at least 2 subtypes. Our analysis by sex showed that 71% of the women and 51% of the men had suffered at least one type of abuse as children ($p < 0.02$).

We genotyped the rs53576 polymorphism located in the *OXTR* gene. This polymorphism was not in Hardy Weinberg equilibrium (χ^2=19.8, p-value = 0.000009), which is probably explained by the bias in the sample selection, i.e. patients with BD. Since this polymorphism has been linked to several behavioral traits, the selected group does not represent the general population. As for the distribution of the genotype frequencies of *OXTR* rs53576, 20% of the were GG, while 80% were GA + AA; we did not find differences by sex or age. Likewise, there were no differences in the age of onset of BD or number of hospitalizations.

Table 1.- Demographic and clinical characteristics of study sample

	OXTR GG n= 20 (19.8%)	OXTR GA n=71 / AA n=9 (80.2%)	P-value
Sex (woman)	12 (60.0%)	49 (60.5%)	χ^2=.904
Age	47.4 years	47.2 years	t=.949
ACE-R	87.0 pts	85.2 pts	t=459
Onset	23.3 years	23.2 years	t=.960
N Hospitalization	3.69	3.62	t=.959
Sexual abuse (1)	9	22	χ^2=.057
Emotional abuse (1)	7	21	χ^2=.273
Physical abuse (1)	3	19	χ^2=.505

Gene-environment interaction and social cognition functioning by presence of abuse (Step 1)

The variable *presence of abuse*, generated using any of the subscales of the CTQ-SF that surpassed the cutoff score for moderate abuse, was not associated either as a simple effect (β=-.565; p=.465) or in interaction, with the allelic variants of OXTR (β=1.802; p=2.45) (table 2).

Table 2.- Gene-environment interaction and social cognition functioning by presence of abuse

Step	Model	Variable	B	95% CI		p
Step 1						
		Intercept	15.696	14.943	1.645	< .001
		GG/AG+AA	0.094	-1.430	0.162	0.904
		Abuse	-0.565	-2.071	0.942	0.465
		GG/AGAA * Abuse	1.802	-1.209	0.481	0.245
Step 2						
	1 abuse type model	(Intercept)	15.650	1.503	16.280	< .001
		GG/AG+AA	0.479	-0.770	1.730	0.455
		EA	-0.089	-1.338	1.160	0.888
		GG/AG+AA ✻ EA	2.614	0.117	5.110	0.044
		(Intercept)	1.485	13.994	1.571	< .001
		GG/AG+AA	0.206	0.321	0.380	0.023
		PA	-0.154	-3.239	0.165	0.081
		GG/AG+AA ✻ PA	0.438	0.982	0.778	0.014
		(Intercept)	1.545	14.799	1.609	< .001
		GG/AG+AA	0.493	-0.819	0.181	0.464
		SA	0.191	-1.095	0.148	0.772
		GG/AG+AA ✻ SA	-0.814	-3.477	0.185	0.551
	2 abuse types model	(Intercept)	15.766	14.841	1.669	< .001
		GG/AG+AA	0.440	-1.431	-1.431	0.231
		EA+SA	0.823	-1.024	0.267	0.386
		GG/AG+AA ✻ EA+SA	-0.053	-3.780	0.368	0.978
		(Intercept)	1.541	14.186	1.664	< .001
		GG/AG+AA	0.748	-1.742	0.324	0.558
		PA+SA	-0.128	-2.562	0.231	0.918

		GG/AG+AA ✻ PA+SA	0.550	-4.369	0.547	0.827
		(Intercept)	1.490	14.021	1.579	< .001
		GG/AG+AA	0.213	0.363	0.391	0.021
		EA+PA	-0.149	-3.246	0.265	0.101
		GG/AG+AA ✻ EA+PA	0.445	0.963	0.794	0.015
Step 3						
	Ordinal variables abuse model	(Intercept)	15.329	14.534	1.613	< .001
		GG/AG+AA	1.440	-0.165	0.305	0.085
		1 EA or PA	0.094	-1.645	0.183	0.916
		2 EA & PA	-1.866	-3.913	0.181	0.080
		AG+AA /GG ✻ 1 EA or PA	1.424	-2.044	0.489	0.425
		AG+AA /GG ✻ 2 EA & PA	5.169	1.090	0.925	0.016
PA=Physical Abuse; SA=Sexual Abuse; EA=Emotional Abuse						

Gene-environment interaction and social cognition functioning by specific types of abuse (Step 2)

The lack of a simple interaction effect between the variables studied prompted an analysis that paid closer attention to the type of child abuse and its interaction with the rs53576 genotypes. None of the subtypes of abuse studied displayed a simple association effect with social cognition. However, EA (β=2.614; p=.044) and PA (β=.438; p=.014) displayed an interaction effect with the genetic variable. When evaluating whether the sum of two types of abuse interacted with *OXTR*, only PA+EA displayed an association with SC (β=.445; p=.015).

Gene-environment interaction and social cognition functioning by specific types of abuse (Step 3)

For this step, an ordinal variable was generated in response to prior results. Since the mere presence of abuse, in interaction with the genetic variable, was not observed to be linked to SC, we only coded EA and PA as "1 abuse type", since they interacted individually with OXTR. We only coded EA+PA as "2 abuse types", as this combination –as shown in the previous step–

displayed an interaction effect with the genetic variable. Our analysis shows that, although the presence of 1 abuse type is not associated with differences between the different rs53576 genotypes (β=1.424; p=4.25), the presence of 2 abuse types significantly alters the emotion recognition scores of bipolar patients who carry the GG genotype (β=5.169; p=.016) (Figure 1).

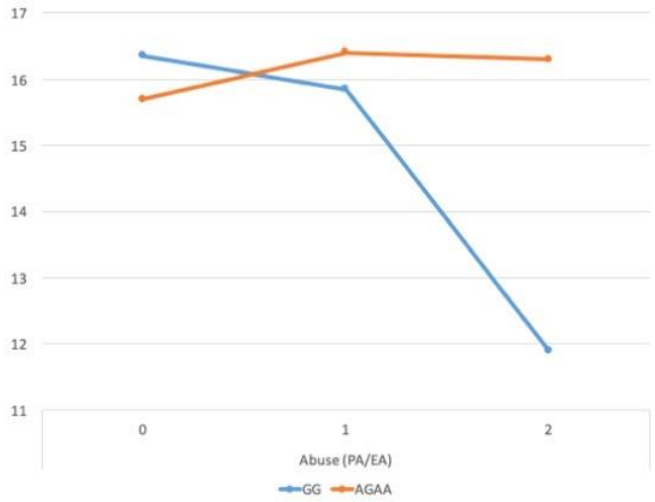


Figure 1. Impact of the interaction between OXTR rs53576 and physical abuse (PA) and emotional abuse (EA) on performance on an emotion recognition test (TASIT).

Discussion

Our study revealed that euthymic patients with BD type I that were victims of physical and emotional abuse as children and have the GG genotype at OXTR rs53576 displayed greater social cognition alterations, especially in an emotion recognition test.

Our findings support the hypotheses of previous studies (Bradley et al., 2011; Hiraoka et al., 2019) suggesting that the OXTR rs53576 GG genotype constitutes a Differential Susceptibility genotype (Belsky et al., 2009) when dealing with early stress conditions. The gene-environment interaction model has been confirmed in studies focused on outcomes belonging to various levels, including increased depressive symptomatology (McQuaid et al., 2013), alterations in emotional regulation tests (Bradley et al., 2011; Hiraoka et al., 2019), and morpho-functional modifications in the limbic system (Dannlowski et al., 2015). The present study adds evidence for gene-

environment interaction, now focusing on an intermediate phenotype such as SC functioning, and thus it provides data that may improve our comprehension of previous hypotheses centered on more complex variables. In other words, alterations in emotional recognition tasks may well be related to greater demands on emotional regulation processes and their morpho-functional correlates in the limbic system. Such a clinical context may also shed light on why depressive symptomatology indexes are greater in carriers of the *OXTR* rs53576 GG genotype who have been affected by child abuse.

Our findings also highlight differences on the role of the child abuse subtypes. Most studies have employed general measures of child abuse, leaving out the more specific characteristics of the traumatic experience and their possible differential effects on the brain (Teicher et al., 2016). Our results revealed an interaction only in the presence of PA and EA, with no interaction with SA, despite the evidence indicating its undeniable impact on the life cycle of bipolar patients (Maniglio,2013). These results are consistent with studies that have reported an association between the PA and EA subtypes and SC performance, specifically in emotional recognition tests (Russo et al 2015; Pope et al., 2014). In light of these results, the hypothesis that sexual abuse experiences have a course over a person's development that differs from that of other types of abuse (Gibb, Chelminski, & Zimmerman, 2007) should be considered in future research. Nevertheless, due to limitations such as the limited sample size and methodological aspects of the genotype grouping (GG vs GA+AA), these hypotheses should be cautiously weighed. Similarly, the interpretation of the results should be prudent given the limited information about the more specific characteristics of each person's traumatic experience in childhood. In this regard, future studies should explore the processes of therapeutic reparation that may have taken place in the life cycle of patients after the child abuse episode. As suggested in studies on the effect of early interventions (Sheridan et al., 2012), this variable may attenuate or revert the long-term impact on brain function. Similarly, future research should also consider data about the age when the abuse occurred as there is evidence for a differential vulnerability in specific brain regions depending on the neural development period when the stressor occurs (Andersen et al., 2008). Lastly, the association between child abuse and insecure attachment patterns (Ford et al., 2009; Kefeli et al., 2017) suggests the importance of measuring childhood trauma from a relational perspective.

The relevance of generating evidence, specifically regarding BD, lies in the fact that cognitive alterations in this group have resulted in the design of therapeutic interventions and preventive strategies (Solé et al., 2017; Lahera et al., 2013) that have overlooked the role of early stress. Most recommended therapeutic interventions are informed by the assumption that this diagnostic category entails an inherent cognitive deficit, presuming that the neuroprogression occurs as a consequence of the allostatic load of the disease (Kapczinski et al., 2016; Lopez-Jaramillo et al., 2010). This perspective reflects a possible biomedical bias, which has omitted the analysis of early psychosocial variables in studies on cognitive dysfunction in BD.

Our findings highlight the need to rethink the design of new therapeutic approaches from a preventive perspective, with strategies aimed at reducing the incidence of child abuse (Mc Millan et al., 2009) in populations known to be at greater risk (Agnew-Blais et al., 2016 ; Ríos et al., 2020) as well as through interventions intended to encourage specific emotional regulation and mentalization skills (Fonagy et al., 2002) from a relational perspective. Conducting research aimed at testing interventions that manage to reduce the inter-level impact of early stress (Danese et al., 2012) represents an ethical-clinical duty in light of the high rates of child abuse in patients with BD.

This study has pioneered the exploration of SC in patients with BD using a gene-environment interaction model. Our aim was to provide data about SC deficits employing a hypothesis that presumes that adverse relational events in early life have an impact and that they interact with genetic variants of a plausibly related polymorphism such as OXTR rs53576. The description of a Differential Susceptibility genotype associated with the functioning of intermediate phenotypes may contribute to the identification of at-risk clinical subgroups within a diagnostic category with well-established intra-group heterogeneity such as BD.

References

1) Aas, M., Haukvik,U., Djurovic,S., Bergmann,O.,2013.BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 46, 181–188.
2) Aas, M., Henry, C., Andreassen, O.A., Bellivier, F., Melle, I., Etain, B.,2016.The role of childhood trauma in bipolar disorders. Int. J. Bipolar Disord 4 (1), 2.
3) Agnew-Blais, J., Danese, A., 2016. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 3 (4), 342-349.
4) Andersen, S., Tomada,A.,Vincow,E.,Valente,E.,Polcari,A.,Teicher,M., 2008.Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 20, 292–301.
5) Behn, A.,Vöhringer,P., Martínez,P., Domínguez, A.,González,A.,Carrasco,M.,Gloger,S.,2020. Validación de la versión española del Childhood Trauma Questionnaire-Short Form en Chile, en una muestra de pacientes con depresión clínica. Rev Med Chile 148,336-343
6) Belsky,J.,Pluess,M.,2009.Beyond Diathesis Stress: Differential Susceptibility to Environmental Influences Psychological Bulletin 135, 6, 885–908
7) Bernstein,D., Fink, L., Handelsman, L., Foote J., Lovejoy, M., Wenzel, K.,et al.,1994.Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. Am J Psychiatry151,1132-1136.
8) Bradley, B., Westen, D., Mercer, K.B., Binder, E.B., Jovanovic, T., Crain, D., et al., 2011. Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: moderation by oxytocin receptor gene. Dev. Psychopathol. 23 (2), 439–452.
9) Cochran, D.M, Fallon, D., Hill, M., Frazier, J.A, 2013.The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. Harv Rev Psychiatry 21(5),219-247.
10) Danese, A., McEwen, B.S, 2012.Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiol Behav.106(1),29–39.
11) Danese, A., Baldwin, J., 2017. Hidden Wounds? Inflammatory Links Between Childhood Trauma and Psychopathology. Annu. Rev. Psychol.68,517–44
12) Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., Redlich, R., Opel, N., Dohm, K.,…Baune,B., 2016. Disadvantage of social sensitivity: interaction of oxytocin receptor genotype and child maltreatment on brain structure. Biol. Psychiatry 80 (5), 398–405.
13) Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., Grassi-Oliveira, R., 2011.Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 124, 427–34.
14) Davis, M.C., Horan, W.P., Nurmi, E.L., Rizzo, S., Li, W., Sugar, C.A., Green, M.F., 2014.Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. Schizophr Res 159,353– 357.
15) Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., Herpertz, S.C., 2007. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. Biol Psychiatry 61,731–3.
16) Ebstein, R.P., Knafo, A., Mankuta, D., Chew, S.H., Lai, P.S., 2012.The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. Hormones and behavior 61(3),359–379.
17) Fonagy,P., Gergely,G., Jurist,E., Target, M., 2002. Affect Regulation, Mentalization, and the Development of the Self. New York: Other Press LLC.
18) Ford, J.D., Cloitre, M., 2009. Best practices in psychotherapy for children and adolescents. In: Courtois, CA.; Ford, JD., editors. Treating complex traumatic stress disorders. New York: Guilford Press. p. 59-81.Treating complex traumatic stress disorders
19) Gibb, B. E., Chelminski, I., Zimmerman, M., 2007. Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients. Depression and anxiety 24(4), 256-263.
20) Gong., Pingyuan, Fan, Huiyong, Liu, Jinting, Yang, Xing, Zhang, Kejin, Zhou, Xiaolin, 2017.Revisiting the impact of OXTR rs53576 on empathy: A population-based study and a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 80,131-136.
21) Hiraoka, D., Nomura,M., 2019. Maternal childhood adversity, OXTR genotype and cognitive load impact on perceptual and behavioral responses to infant crying Psychoneuroendocrinology 104, 195–202.

22) Jiménez, E., Solé, B., Arias, B.,Mitjans,M.,Varo.,C.,Reinares,M.,…Vieta,E., Benabarre,A., 2017. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. Bipolar Disord. 19,363–374.
23) Kapczinski, N. S., Mwangi, B., Cassidy, R. M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M. B., Kauer-Sant'anna, M., … Passos, I. C. 2016. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. Expert Review of Neurotherapeutics 17(3), 277–285.
24) Kefeli,. M , Goldsmith R., Yildrim A. ,Boysan M., 2018. Childhood Maltreatment Is Associated With Attachment Insecurities, Dissociation and Alexithymia in Bipolar Disorder. Psychiatry Res 260,391-399.
25) Kogan,A., Saslow, L.R., Impett, E., Oveis, C., Keltner, D., Rodrigues, S.M., 2011.Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. Proc Natl Acad Sci U S A. 108, 19189–92.
26) Lahera,G., Benito, A.,Montes,J.M.,Fernandez-Liria, A., Olbert, C.M., Penn, D.L., 2013.Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. J Affect Disord 146,132–136.
27) López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2010. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disorders 12 (5), 557–567.
28) Macmillan, H.L., Wathen, C.N., Barlow,J., Fergusson, D.M., Leventhal, J.M.,Taussig,H.N.,2009. Interventions to prevent child maltreatment and associated impairment.373(9659),250–266.
29) Maniglio, R.,2013.The Impact of Child Sexual Abuse on the Course of Bipolar Disorder: A Systematic Review Bipolar Disord 15,341-358.
30) Martino, D., Strejilevich, S., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., 2011.Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. Psychiatry Research 189, 379–384.
31) McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., Kinch, J.,2003. TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. Journal of Head Trauma and Rehabilitation 18,219-238.
32) McQuaid, R.J., McInnis, O.A., Stead, J.D., Matheson, K., Anisman, H., 2013. A paradoxical association of an oxytocin receptor gene polymorphism: early-life adversity and vulnerability to depression. Front. Neurosci. 7,128.
33) Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M.,2011. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. Nat Rev Neurosci 12,524–538.
34) Meyer-Lindenberg,A.,Weinberger,D.R.,2006.Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci.7, 818- 827.
35) Montag,C.,Brockmann, E.M.,Bayerl,M.,Rujescu, D., Müller, D.J.,Gallinat, J.,2013.Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. The World Journal of Biological Psychiatry 14,500–508.
36) Muñoz-Neira,C.,Henriquez,F.,Ihnen,J.,Sanchez,M.,Flores,P.,Slachevsky,Ch.,2012.Utilidad de The Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en ancianos chilenos. Rev Med Chile 140, 1006-1013
37) Nicol, K., Pope. M., Hall, J.,2014. Facial emotion recognition in borderline personality: an association, with childhood experience. Psychiatry Res 218, 256–258.
38) Parris,M., Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Andronikashvili, A., Burke, A.K.,Yin, H., Min, E., Huang, Y., Mann, J., 2018. Attempted suicide and oxytocin-related gene polymorphisms Journal of Affective Disorders 238, 62–68.
39) Pechtel, P., Pizzagalli,D., 2011. Effects of Early Life Stress on Cognitive and Affective Function: An Integrated Review of Human Literature. Psychopharmacology.214, 55–70.
40) Ríos, U., Moya, P.R., Urrejola, O., Gonzalez, R., Hermosilla, J., Muñoz, P., Morán, J., Solervicens, P., Jiménez, J., 2020. El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con trastorno bipolar. Rev Med Chile148, 204-210.
41) Rodrigues, S.M., Saslow, L.R., Garcia, N., John, O.P., Keltner, D.,2009.Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 106:21437–21441.
42) Russo,M., Mahon, K., Shanahan,M.,Solon, C., Ramjas, E.,Turpin, J., Burdick,K.E.,2015. The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. Psychiatry Res 229, 771–6.
43) Samame,C.,2013. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. Psychiatry Research 210, 1275–1286.

44) Savitz, J.,Van der Merwe,L.,Stein,D.J.,Solms,M.,Ramesar,R.,2007.Genotype and Childhood Sexual Trauma Moderate Neurocognitive Performance: A Possible Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor and Apolipoprotein E Variants. Biol Psychiatry 62,391–399.
45) Schneider-Hassloff,H., Straube, B., Jansen, A., Nuscheler, B., Wemken, G., Witt, S.H., Rietschel, M.,Kircher,T.,2016.Oxytocin receptor polymorphism and childhood social experiences shape adult personality, brain structure and neural correlates of mentalizing, NeuroImage 134,671-684.
46) Schulze,L., Lischke,A., Greif,J., Herpertz,S., Heinrichs,M.,Domes,G.,2011.Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. Psychoneuroendocrinology 36,1378-1382.
47) Shahrestani,S.,Kemp,A.H.,Guastella,A.J.,2013.The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta- analysis. Neuropsychopharmacology 38,1929–36.
48) Sheridan,M.A.,Fox,N.A.,Zeanah,C.H.,McLaughlin,K.A.,Nelson,C.A.,2012.Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. Proc. Natl Acad. Sci. USA 109, 12927–12932.
49) Solé,B.,Jiménez,E.,Torrent,C.,Reinares,M.,Bonnin,C;Torres,I.,Varo,C.,Grande,I.,Valls,E.,Salagre,E.,San chez-Moreno,J.,Martinez-Aran,A.,Carvalho,A.F.,Vieta,E.,2017.Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies International Journal of Neuropsychopharmacology 20(8): 670–680
50) Tas,C.,Brown,E.C.,Onur,E.,Aydemir,O.,Brune,M.,2015.The Associations Between Endogenous Oxytocin Levels and Emotion Recognition in Bipolar Disorder, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 25:1, 19-26.

51) Teicher M, Andersen S, Polcari A, Anderson C, Navalta C, Kim D. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:33–44.
52) Teicher M,Samson,J.A.,Anderson,C.M.,Ohashi,K. , 2016. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity Nature reviews, Neuroscience 17,652-666.
53) Thompson,S.M.,Hammen,C.,Starr,L.R.,Najman,J.M.,2014.Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression. Psychoneuroendocrinology 43,11–19.
54) Turan,T.,Uysal,C.,Asdemir,A.,Kılıc,E.,2013.May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? Psychoneuroendocrinology 38, 2890—2896.
55) Uzefovsky,F.,Shalev,I.,Israel,S.,Edelman,S.,Raz,Y.,Mankuta,D.,Knafo-Noam,A.,Ebstein,R.P.,2015. Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. Horm Behav.67,60–5.
56) Van Rheenen,T.E.,Rosell,S.L.,2014.Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: Is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? Aust N Z Psychiatry 48(1), 26-35.

"Etiopathogenic Theories and Models in Depression" Ed. Springer. Capítulo 7.

(Estado: Capítulo 7 en revisión por Editores)

Ulises Ríos

En el contexto del trabajo de investigación desarrollado, mi Director de tesis Dr. Juan Pablo Jiménez , me invitó a participar en el proyecto del libro: ***"Etiopathogenic Theories and Models in Depression"*** *(Ed. Springer)* del cual él es Editor. El capítulo de mi autoría lleva por título: ***"A dimensional and dynamic approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress"***, y consiste en un texto que propone una reflexión teórica generada a partir del estudio y trabajo vinculado a mi proyecto de tesis doctoral.

El texto desarrolla la idea de la dificultad para el desarrollo de teorías neurobiológicas en los Trastornos del Ánimo dada la alta heterogeneidad de fenotipos dentro de las categorías diagnósticas tradicionales. Dicha variabilidad es la que, probablemente, ha limitado el hallazgo de asociaciones entre variantes genéticas o alteraciones moleculares y diagnósticos clínicos (Kupfer 2012). El escrito también argumenta que las teorías neurobiológicas disponibles han sido generadas desde diseños de investigación en el campo de las ciencias básicas, los cuales han producido datos desde paradigmas experimentales en "animales deprimidos". Tales diseños no hacen otra cosa que medir la respuesta de animales al estrés, ya sea de forma aguda o crónica.

Desde este escenario, resulta razonable que el estudio de la neurobiología de los Trastornos del Ánimo, no sólo considere una aproximación de carácter dimensional, permitiendo un correlato de mayor cercanía entre la alteración neurobiológica y la alteración fenotípica (a través del foco en fenotipos intermedios), sino que debe necesariamente considerar el rol del estrés en el curso del desarrollo de la patología anímica.

El texto describe el concepto de fenotipos intermedios, describiendo los estudios de interacción gen-ambiente que han utilizado dicha estrategia en sus diseños. Además se realiza una

revisión de la investigación que ha utilizado al *funcionamiento cognitivo* como fenotipo intermedio en modelos de interacción gen-ambiente, aproximación que fue utilizada en el proyecto de tesis aquí presentado. El capítulo cita algunos de los principales resultados del proyecto de tesis, como una forma de aportar evidencia en el campo de la investigación de interacciones gen-ambiente con foco en fenotipos intermedios.

A *dimensional* and *dynamic* approach to the neurobiology of mood disorders: On intermediate phenotypes and their interaction with early stress

Ulises Ríos

Introduction

Depression is a highly heterogeneous clinical syndrome (Leuchter 2014), given not only the variety of mental symptoms included in the nosological entity, but also the various clinical trajectories that the same diagnostic category encompasses. Patients with depression characterized by anergia, and psychomotor slowdown are likely to present with neurobiological alterations different from those displayed by patients with the same diagnosis, but whose symptoms are marked by anxiety , psychomotor restlessness, and insomnia. In a similar vein, it is plausible to suggest that neurobiological alterations may differ among depressed patients with different illness courses. The age of presentation of the first depressive episode, or the presence of a recurring mood pattern, might be associated with psychopathological phenomena of various types, which would add complexity to the challenge of describing a neurobiology of mood disorders.

Despite the wide variability among depression phenotypes, patients receive the same categorical diagnosis and –consequently– similar therapeutic recommendations. In this context, practitioners overlook variables beyond the behavioral level such as genetic variants, the functioning of neural networks, or other physiological measures. This way of generating therapeutic recommendations may have led to the current situation, when only one third of patients with a Major Depressive Disorder achieve a satisfactory recovery after the first treatment with antidepressants (Krishnan 2010). Clinical practice recommendations have left out a dimensional approach that can contribute to the study of the multiple phenotypes of depression and their association with biological markers as indicators of clinical response. The establishment of clinical subgroups with less intra-group variability in terms of variables of a different level (environmental, behavioral, neural, cellular, molecular) could pave the way for better predictions regarding the degree of effectiveness of therapeutic interventions (Tanti 2010).

Interestingly, studies in animal models that have yielded knowledge about the neurobiological basis of depression have focused on experimental paradigms of “stress

exposure", either acute or chronic (Nestler 2010). Research in animals with "depression" is limited not only by the use of variables that provide no access to the subjective dimension of depressive diseases, but also by the examination of symptoms (or behavioral alterations) that are too unspecific for delivering a categorical depression diagnosis. This situation makes it necessary to advance toward a dimensional approach to the study of the neurobiology of depression by encouraging the examination of more specific behavioral alterations, thus making it possible to describe the neural circuits affected (Cuthbert 2015) and establish connections with other levels of description. In addition, it is necessary to consider exploring the variable "exposure to stress", either due to exposure to early events (childhood trauma) or recent events, as a fundamental factor in the study of the neurobiology of the multiple types of depression.

In brief, this chapter proposes that the study of the neurobiology of depression requires a *dimensional* approach due to the high variability of phenotypes within this diagnostic category. The text highlights the identification of intermediate phenotypes as a strategy for conducting an inter-level analysis of the physiopathological mechanisms involved in mood disorders. In addition, the chapter will focus on describing studies that incorporate the variable "stress response" to add consistency to the contributions of basic neuroscience to research on the neurobiology of clinical syndromes such as depression. It should be noted that most of said knowledge has been produced through studies that have used experimental paradigms of stress response to model the neurobiological study of animals with "depression". Given this context, the chapter will describe some of the studies that have incorporated this variable through the design of gene-environment interaction models in the field of mood disorders, specifically those that, adopting a dimensional perspective, have focused their main outcomes on intermediate steps (intermediate phenotypes). This perspective makes it possible to advance toward an understanding of the neurobiology of mood disorders as a *dynamic* phenomenon in constant interaction with environmental variables.

First, the chapter includes a short section on conceptual aspects; then, it provides reflections on clinically relevant examples regarding Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder.

Intermediate phenotypes as a strategy for describing the neurobiology of mood disorders

Intermediate phenotypes are quantifiable physiological traits or processes that are interposed between gene and clinical phenotype , but they do not necessarily fulfill all the criteria that define endophenotypes (Leuchter 2014). The study of intermediate phenotypes is a strategy for describing the intervening steps involved in psychiatric disorders, stressing inter-level analysis with a spectrum-wide perspective that includes genetic and cellular levels, neural circuits, and behavioral domains. Each of these intermediate phenotypes can be characterized through a particular set of experimental measures such as genomics, proteomics, neurophysiological measures, neuroimaging, and symptom measures (Leuchter 2014), which make it possible to generate a more biologically plausible description that is closer to the etiological process.

Meyer-Lindenberg provides an interesting analogy in this regard. He proposes that the study of *intermediate phenotypes* in psychiatric disorders is akin to moving from the study of cardiac insufficiency or stroke (complex diseases) to the study of *ventricular hypertrophy* or the *metabolism of cholesterol* (Meyer-Lindenberg 2006). This strategy was consolidated by the National Institute of Mental Health through the Research Domain Criteria (RDoC) initiative, which has led to systematic efforts to identify *intermediate phenotypes* leading to more homogeneous intermediate diagnoses and thus achieve better treatment response levels (Insel 2014).

One of the aims of seeking *intermediate phenotypes* is to identify groups of patients with a common neurobiological substrate that can be targeted with more specific interventions. In this case, research will focus on identifying biomarkers that make it possible to predict treatment response. The set of intermediate steps believed to have a common neurobiological substrate –which would enable practitioners to predict treatment response– constitute the set of *static intermediate phenotypes*. Such intermediate phenotypes are very hard to identify in psychiatric disorders, probably due to the great complexity and dynamism of the physiopathological mechanisms involved. Neural

networks are constantly responding to environmental demands through complex neuroplasticity mechanisms, which makes it difficult to identify pre-treatment (static) markers that can be used to predict the behavior of multiple, permanently-interacting variables.

Given these difficulties, researchers developed the concept of *dynamic intermediate phenotypes*, which involve the identification of state-dependent biomarkers. In this case, the act of predicting treatment response considers the phenomena taking place in intermediate steps as a result of exposure to a given treatment or intervention. Therefore, this is a dynamic measure that makes it possible to describe the initial steps taking place in the domain studied (e.g. expression of a protein or functioning of a neural circuit) as a consequence of the treatment (El-Hage 2013), which enables to advance a prediction of the main outcome (e.g. antidepressant response). Obviously, this indicator must be able to yield a prediction of the main outcome within a time frame that ensures that it will remain clinically useful. In this regard, and considering the psychiatric treatments available for dealing with mood disorders, measurements of dynamic intermediate phenotypes yielding a prediction before 10 days can be useful, given the 4 to 6-week limits for evaluating therapeutic antidepressant response and the 12 to 14-week limits for remission indicators (Leuchter 2014).

Lastly, any intermediate phenotypes identified should be distant from the ends of the spectrum (genome and diagnostic category). It would be unlikely for intermediate phenotypes too close to the genome to predict responses, given the great complexity and variability of the interactions within the physiopathological cascade toward the expression of the diagnostic category. In this case, we might be measuring risk rather than predicting potential benefits. In contrast, intermediate phenotypes too close to the clinical syndrome may be tautologically expressing changes that reflect the treatment response of only some symptoms of the diagnostic category, without necessarily fulfilling their role of predicting greater therapeutic effectiveness.

As pointed out in the introduction, the description of intermediate phenotypes related to the neurobiology of mood disorders should not leave out the *"stress response"*

variable. This may be especially important given the need to discuss theoretical developments that, with a marked biomedical bias, view the description of the physiopathology of mood disorders as the study of a hypothetical *"internal dysfunction"* that characterizes the diagnostic category. The trajectory of this perspective may have been influenced by the historical development of the psychopathological tradition.

Nineteenth-century descriptive psychopathology was based on semiology, a discipline that developed a notion of disease by attempting to link a set of signs and symptoms (phenomenal signifiers) with organic lesions responsible for their appearance (meanings) (Berrios 2001). In contemporary psychiatry, this approach appears to remain in vogue, mainly in the clinical treatment of patients with psychiatric disorders such as bipolar disorder or major depressive disorder. In clinical practice, it is not uncommon for such diseases to be regarded as the expression of "organic dysfunctions" that still require a better description. Regrettably, this biomedical understanding of the "meanings" of mood disorders often manifests itself in clinical actions.

The following section provides a reflection on the process whereby mental symptoms develop, based on an analysis of the role of early stress in the clinical course of mood disorders. Its core hypothesis encourages us to understand the neurobiology and psychopathology of mood disorders as a dynamic phenomenon that depends on interactions with environmental variables. This interaction is believed to shape the set of "phenomenal signifiers" (signs and symptoms) observed, in contrast with the notion that a symptom is an expression that emerges purely out of an *"internal"* and *"static"* dysfunction *"inherent"* to the diagnostic category.

Gene-environment interaction models and intermediate phenotypes in depression

The body of evidence regarding the absence of associations between genetic variants and diagnostic categories, even in studies that examine the full genome (GWAS) (Cichon 2009), has redirected the search for correlations between genetic variants and intermediate phenotypes. Searching for intermediate phenotypes adds power and validity

to the detection of the effect of genes on psychiatric disorders (Rasetti 2011), which has encouraged a dimensional approach to the design of some more recent studies.

From another perspective, genetic research that has incorporated the *early stress* variable through gene-environment interaction models has yielded evidence of associations between some genetic polymorphisms (linked with neurobiological regulation systems triggered by stress, socioemotional regulation, and neural plasticity processes) and the presence of a depressive disorder (Hornung and Heim 2014). Caspi, in 2003, advanced a pioneering research model that considers genetic and environmental variables to predict depression. This study reported the interaction of genetic variants of the 5-HTTLPR, specifically the s-allele, with early stress events (child abuse) in the prediction of depression (Caspi 2003). Likewise, the dopamine receptor, specifically the rs40184 polymorphism of the dopamine receptor gene, interacted with perceived *maternal rejection (adverse environment)* in the prediction of a depressive disorder (Haeffel 2008). Examples of similar gene-environment links have been reported in physiopathological mechanisms that involve the corticotropin-releasing hormone receptor, with an interaction being demonstrated between a background of child abuse and polymorphisms in the CRHR1 gene in the prediction of depression (Bradley 2008). Another link was reported between the glucocorticoid receptor and FKBP5, revealing an interaction between rs136078 of the FKBP5 gene and child abuse in the prediction of major depressive disorder (Appel 2011). Similarly, Aguilera et al. reported an interaction between the polymorphism of the BDNF brain-derived neurotrophic factor (rs6265) and reports of childhood sexual abuse in the prediction of depression in adult life (Aguilera 2009). Other studies have yielded similar results for the prediction of a depressive disorder, including genetic variables associated with the oxytocin receptor (Thompson 2011) and the endocannabinoid receptor (Agrawal 2012).

Despite the above, subsequent studies have produced heterogeneous results regarding the involvement of specific genetic variants in the development of a clinical syndrome with high phenotypic variability such as depression. In this regard, it is less biologically plausible to conclude that a single genetic polymorphism is involved in the development of a highly complex clinical syndrome in an early stress environment, which

is equally difficult to conceptualize. In other words, establishing an association between a single gene and the development of a clinical syndrome seems to be too great a leap, which would reflect a lack of interest in understanding the neurobiological mechanisms that may underlie this connection. In this regard, the concept of intermediate phenotypes could make it possible to make progress in the description of new gene-environment interaction models that focus their main outcome on intermediate steps. This type of dimensional approach is aimed at correlating the gene studied with a physiopathological mechanism that has a more biologically plausible role in the development of a given clinical syndrome.

Some of the few studies that have employed such research designs to devise gene-environment interaction models focused on intermediate phenotypes have selected intermediate steps with a clear relevance for the development of depressive disorders. In this group of studies, evidence has been found that establishes HPA axis activity as an *intermediate phenotype*. Some researchers have observed an interaction between the 5-HTTLPR genotype and early stress events, reporting that adolescents who carry the s-allele display higher and longer-lasting cortisol levels than carriers of the l-allele (Gotlib 2008). Taking into account the involvement of other allelic variants –such as the rs110402 and rs242924 functional polymorphisms in the CRHR1 gene– in stress regulation mechanisms, Tyrka et al. reported that carriers of the GG allele who had reported childhood abuse displayed high levels of cortisol in the dexamethasone/CRH test (Tyrka 2009), thus providing valuable information for improving our understanding of the potential mechanisms involved in *gene-early stress* interaction for depression.

Similarly, other studies of this type have employed *intermediate phenotypes* by functionally and structurally examining specific brain regions plausibly linked with the physiopathological cascade of a depressive syndrome. For instance, Frodl et al. found that patients with depression who had experienced emotional negligence in childhood and who carried the s-allele of the 5 HTTLPR had a smaller hippocampus volume (Frodl 2010). Interestingly, this study also demonstrated that patients with a history of early stress, but who carried the l-allele, displayed greater prefrontal cortex development, possibly reflecting a compensatory or protective mechanism in response to early adverse

events. Within the same subset of studies focused on the measurement of the volume of specific brain regions (intermediate phenotypes), BDNF met-carriers exposed to high levels of early stress were found to have lower hippocampus and amygdala volumes (Gatt 2009).

Among the studies focusing on cognitive functioning as an intermediate phenotype, Thomason et al. found that carriers of the s-allele of the 5 HTTLPR displayed greater attentional bias in emotional processing tests when shown fearful faces compared to carriers of the protective l-allele (Thomason 2010). Within the same intermediate phenotype domain (cognitive functioning), it has been reported that variations in the CRHR1 gene (rs 110402) appear to moderate neural response to emotional stimuli, suggesting that this polymorphism is involved in the appearance of a depressive disorder (Hsu 2012).

In conclusion , it is likely that research focused on intermediate phenotypes could offer an approach that allows a greater understanding of the pathophysiological mechanism involved in mood disorders.

Cognitive functioning as an intermediate phenotype and the omission of early stress in patients with Bipolar Disorder.

It should be noted that strategies for identifying intermediate phenotypes through the study of interactions with environmental stressors have also been adopted in research on recurrent mood disorders, specifically in patients with Bipolar Disorder (BD). Savitz reported that increased-risk allelic variants linked with BDNF were associated with poorer performance in memory-based cognitive tests in people who had experienced sexual abuse (Savitz, 2007). In a similar vein, Aas et al. reported that homozygotic carriers of the s-allele of 5-HTTLPR experiencing high levels of childhood trauma (physical abuse and negligence) showed more cognitive dysfunction across domains compared with all other groups, even after adjusting for age, sex, and parents' educational level (Aas 2012). Also regarding the BDNF gene, the same author reported that carriers of the Methionine

(met) allele exposed to high levels of childhood abuse demonstrated significantly poorer cognitive functioning compared to homozygotic Valine (val/val) carriers (Aas, 2013).

In this context, conducting research that considers childhood abuse in patients with bipolar disorder is relevant given the evidence for its higher frequency (Garno, 2005) and its association with a poorer clinical course (Agnew, 2016). The impact of a poorer clinical trajectory is likely to be mediated by the association between early stress and intermediate phenotypes such as cognitive functioning. A study conducted by our group proposed a gene-environment interaction model to evaluation the association between childhood abuse and performance in a social cognition test (intermediate phenotype), measuring the possible modulation effected by the BDNF rs6265 genetic polymorphism in euthymic patients with bipolar disorder type I. The study was carried out in the Mood Disorders Unit of the Hospital Psiquiátrico del Salvador of Valparaíso, Chile. A cross-sectional analytic design of an observational nature was employed with n=117, calculated according to minimum allele frequency (MAF). Euthymia was checked using the Hamilton Rating Scale for Depression and the Young Mania Rating Scale ; childhood abuse was measured with the Childhood Trauma Questionnaire (Spanish version) ; and the intermediate phenotype was conceptualized as social cognition functioning measured through an emotional processing test (TASIT). We found a high rate of childhood abuse (64%). This element was found to be linked to early illness onset (Odds Ratio=3.3 p.02) and at least one suicide attempt (OR=3.5 p.00). Patients exposed to emotional abuse were able to recognize fear situations more accurately when they carried the C allele (C/C r=0.4 p.02; C/T r=0.7 p.01). In cases of sexual abuse, participants with the same allele variant were able to recognize anger more accurately (C/T r=0.6 p.04). Finally, we concluded that *BDNF rs6265* modulates the impact of early stress on social cognition functioning in patients with bipolar disorder. Given the high frequency of child abuse and its impact on clinical trajectory, we consider that it is necessary to emphasize the clinical evaluation of early trauma in patients with bipolar disorder (Ríos, 2019). In this regard, it should be noted that research has left out the analysis of early stress as a relevant variable when examining the characteristics of cognitive dysfunction in bipolar disorder. Several publications on cognitive functioning in bipolar disorder, including systematic

reviews and meta-analyses, have concluded that average performances appear to be altered in patients with BD, which has shifted the debate toward the identification of a characteristic dysfunction in these patients (Bora, 2018; Samame, 2013). This seems like a rushed conclusion, given that these studies have not included the *early stress* variable in their analyses. The omission of variables that make it possible to describe the phenomena that occur before the *"onset*" of the disease reflect the biomedical approach adopted in the psychopathological description of a psychiatric disorder with a well-known genetic component such as BD. It would seem that researchers have assumed that this psychopathological phenomenon is associated with *an internal dysfunction* typical of the disorder that may be present from its onset or appear over the course of its clinical evolution. This biomedical bias can be observed not only in research, but also in clinical practice, as evidence exists that clinicians devote insufficient energy to detecting early stress, mainly childhood abuse, in patients with psychiatric diseases characterized by psychotic symptoms (Read, 2016).

A number of hypotheses have been proposed about the possible mechanisms whereby childhood trauma interacts with cognitive dysfunction. First, it has been hypothesized that cognitive deficits resulting from an environment devoid of basic care are linked to inadequate nutrition, a lack of cognitive stimulation in childhood, and negligence in physical and psychological care, all of which are common features of families where abuse occurs (Hackman, 2009). Other authors have suggested that abusive parents may have a lower intelligence quotient (IQ), which could be genetically inherited, or that lower-IQ children could be at a higher risk for abuse (Perez, 1994). However, both theories have been challenged using data from studies that have controlled for variables such as educational level and measurements of pre-morbid IQ (Aas, 2011). From another perspective, the potential impact of childhood trauma on the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) could be a relevant variable for cognitive performance. Childhood trauma has been linked to persistent sensitivity and hyperactivity of the HPA axis (Heim, 2000), a situation that has been proven in a clinical sample of patients with first-episode psychosis, who also display a performance reduction in all cognitive domains compared with controls (Aas, 2011). Altered cortisol response upon waking up has been associated with more verbal memory and processing speed

deficits, two points that appear to support the role of the HPA axis in cognitive functioning modulation in patients with psychotic episodes (Aas, 2011). Nevertheless, some evidence exists which provides contradictory data regarding cortisol levels and stress response tests in patients with first-episode psychosis and a background of childhood trauma (Mondelli, 2010). These results indicate that other variables may be involved in the complex relationship between childhood trauma, HPA axis activation, and cognitive functioning. Interestingly, a systematic review and meta-analysis of the functioning of the HPA axis in BD was published in 2016, which ruled out the possibility that functional alterations might be a typical characteristic of this disorder. This study yielded no data in support of the view that these alterations constitute an endo-phenotype of the disorder; rather, they appear to be related to early exposure to environmental variables such as childhood abuse (Beldeveri, 2016). Lastly, it is relevant to note that a history of childhood abuse can have a stronger effect on people with a psychiatric pathology compared to controls, a situation that may be related to a higher level of exposure to abuse and associated stress and more neurobiological vulnerability to stress, which may be related to genetic aspects (Modelli, 2008).

As pointed out at the start of this chapter, research on cognitive dysfunction in BD has overlooked relevant evidence about the role of early stress on the psychopathology of this disease. Even though some studies have considered this variable, the main clinical practice guidelines, systematic reviews, and meta-analyses have left out this variable as a relevant factor that may shape the psychopathological phenomena of cognition (intermediate phenotypes) in patients with BD.

Conclusions

The gene-environment interaction models that have selected intermediate phenotypes as their main outcome provide a valuable design that enables us to generate evidence for developing a clearer understanding of the complexities of the study of the neurobiology of depression. Research of this type takes into account the problem of the high phenotypic variability of the diagnostic category, focusing on intermediate dimensions that are closer to the neurobiological mechanism involved. In addition, it

includes environmental variables, chiefly measurements of early stress, as a way of highlighting the dynamism of the neurobiological mechanisms involved in the development of mood disorders. From this perspective, disorders are not “internal, static dysfunctions inherent to the disease”; rather, it is assumed that physiopathological mechanisms remain in a state of constant dynamism, permanently interacting with genetic and environmental variables.

The identification of neurobiologically distinguishable depression subtypes resulting from exposure to early stress should be emphasized in the analysis of responses to treatment (Heim 2008); in this regard, Nemeroff et al. found differential therapeutic responses to psychotherapy and pharmacotherapy depending on the presence or absence of childhood abuse in patients with major depressive disorder (Nemeroff 2003). Similarly, clinical approaches to bipolar disorder should take into account childhood abuse as a relevant variable associated with the prognosis of the clinical course of the disease. The high frequency of childhood abuse in BD challenges us to consider more specific psychotherapeutic interventions for this group of patients, as psychosocial strategies other than the well-known psychoeducation workshops are needed to address the numerous clinical reports of early trauma events.

We propose that mental symptoms must be understood as *dynamic processes*, inasmuch as they are emergent and self-organizing processes based on recurrent interactions between dynamically coupled elements (Varela, 1995). From this perspective, it is necessary to adopt an “embodied” notion of psychopathology, according to which the material basis of the system determines the possible dynamic patterns. That is, the nervous system as a whole and its connections with the rest of the body (e.g. muscles, viscera, sensory organs) constitute the structure that will enable psychopathology to express itself while at the same time limiting it. The intermediate phenotypes examined here, specifically those focused on cognitive functioning dimensions, should be regarded as part of a *dynamic system* with *emergent* and *sub-emergent* properties. In a dynamic system, a property is emergent if the elements that comprise the system lack that property, but the system as a whole possesses it (Rodríguez, 2008). That is, the property (in this case, cognitive functioning) emerges from

the interaction between the elements in the system (sets of neurons) and not from the isolated activity of these elements. *Sub-emergent properties* (Thompson & Varela, 2001) are those whereby a system already equipped with emergent properties uses said properties to control or modulate the local properties of the constituent elements of the system (Rodríguez, 2008). It is the latter process that enables us to understand the phenomena of consciousness, and therefore of experience, as causality variables. In other words, the psychopathological phenomenon of cognition does not only result from emergent properties derived from the interaction of multiple individual elements (neuron groups and electro-chemical processes) that configure a global process (cognitive functioning); rather, said cognitive process (understood as a global process) should also be able to control or modulate individual elements in the opposite (*sub-emergent*) direction. Some interesting evidence has been published about phenomena related to sub-emergent properties, which has revealed that the maintenance of a mental state, in this case, time devoted to meditation (global process), intensely and permanently modifies neural activity, according to the measurement of neural synchrony indexes (particular element) (Lutz et al., 2004). In conclusion, cognitive functioning (intermediate phenotype) should be understood as an essentially dynamic process, far from the classical notion of psychopathological phenomena as the expression of an *internal and static neurobiological dysfunction inherent to the disease*.

The above arguments prompt a critical approach to classical psychopathology and its descriptions of nosological entities such as bipolar disorder or some types of depression. Research on the neurobiology of mood disorders often suggests an *internal and cryptogenic* origin, which is believed to express itself after a temporal milestone that leads to the supposed “onset” of the disease. Authors talk of a “process” that interrupts the patient's life cycle, presuming that it is the expression of a previously constituted neurobiological dysfunction. These classical notions are likely to be present in the clinical imaginary of psychiatrists who treat patients with mood disorders without taking into account psychosocial variables as an essential part of the disease. This approach has predominated in clinical practice and research with patients with mood disorders, and may be related to practitioners' failure to look for early trauma events as a relevant variable during the diagnostic and therapeutic process.

Child abuse is a dramatic experience whose impact can be felt at multiple levels. From a dynamic perspective, this *global* experience can modify particular elements, leading to morphological alterations in the central nervous system (Aas, 2013), inflammatory alterations (Danese, 2017), changes in neurogenesis processes (Kauer-Sant'Anna, 2007), and epigenetic modifications (Klengel et al., 2013), to mention but a few. The impact of early stress, specifically child abuse, on cognitive functioning (intermediate phenotype) has been examined in several studies. Most of these studies have found a negative effect on the functioning of several cognitive domains, many of which are connected to the operation of brain regions characterized by a higher density of corticosteroid receptors, such as the hippocampus and the prefrontal cortex. This characteristic grants biological plausibility to the association between early trauma and cognitive dysfunction, since early stress results in a sustained increase in cortisol, which alters neural plasticity processes, especially in brain regions with more receptors (Teicher 2003).

A look at the available evidence makes it difficult to understand why intermediate phenotypes have been studied without taking early traumatic events into account. Given this omission, this chapter is a way of critically addressing the biomedical bias in research and in clinical practice aimed at patients with mood disorders. Developing an understanding of the neurobiology of mood disorders as a dynamic and dimensional process, in permanent interaction with generic and environmental factors, emerges as a desirable goal both for developing new theories about the physiopathological processes that underlie mood disorders and for designing new treatments.

References

(1) Leuchter A., Hunter A; Krantz D, Cook I. (2014). Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive .Dialogues Clin Neurosci 16 (4) , 525-537
(2) Krishnan V, Nestler EJ.(2010).Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. Am J Psychiatry. 167:1305-1320.
(3) Tanti A, Belzung C. (2010).Open questions in current models of antidepressant action. Br J Pharmacol.159:1187-1200
(4) Nestler EJ, Hyman SE. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. Nature Neurosci. 13:1161-1169.
(5) Cuthbert BN.(2015). Research domain criteria: toward future psychiatric nosologies. Dialogues Clin Neurosci.17:89-97.
(6) Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR.(2006) .Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci.7:818- 827.
(7) Insel TR. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. Am J Psychiatry.171:395-397.
(8) El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. (2013) .Mechanisms of antidepressant resistance. Front Pharmacol.4:146.
(9) Berrios G.(2001) Hacia una nueva epistemología de la Psiquiatría. 1 ed Polemos .
(10) Cichon S , Craddock M , Daly S , Faraone P et al. (2009). Genomewide association studies: history, rationale , and prospects for psychiatry disorders. Am J Psychiatry 166:540-556.
(11) Rasetti R, Weinberger DR.(2011). Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. Curr Opin Genet Dev .21(3):340–8. doi:10.1016/j.gde.2011.02.003
(12) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al.(2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301(5631):386–9. doi:10.1126/science.1083968
(13) Haeffel GJ, Getchell M, Koposov RA, Yrigollen CM, Deyoung CG, Klinteberg BA, et al. (2008).Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. Psychol Sci 19(1):62–9. doi:10.1111/j.1467-9280. 2008.02047.x
(14) Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al.(2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin- releasing hormone receptor gene. Arch Gen Psychiatry 65(2):190–200. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
(15) Appel K, Schwahn C, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, et al. (2011).Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. Neuropsychopharmacology 36(10):1982–91. doi:10.1038/npp.2011.81
(16) Aguilera M, Arias B, Wichers M, Barrantes-Vidal N, Moya J, Villa H, et al.(2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment inter- actions on depressive symptoms in a general population. Psychol Med 39(9):1425–32. doi:10.1017/S0033291709005248
(17) Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH. (2011).Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. Psychoneuroendocrinology 36(1):144–7. doi:10.1016/j.psyneuen. 2010.07.003
(18) Agrawal A, Nelson EC, Littlefield AK, Bucholz KK, Degenhardt L, Henders AK, et al. (2012).Cannabinoid receptor genotype moderation of the effects of child- hood physical abuse on anhedonia and depression. Arch Gen Psychiatry 69(7):732–40. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2273
(19) Hornung OP and Heim CM (2014) Gene–environment interactions and intermediate phenotypes: early trauma and depression. Front. Endocrinol. 5:14. doi: 10.3389/fendo.2014.00014
(20) Gotlib IH, Joormann J, Minor KL, Hallmayer J. (2008) HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. Biol Psychiatry 63(9):847–51.doi:10.1016/j.biopsych.2007.10.008
(21) Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, Schepker C, Anderson GM, Carpenter LL.(2009). Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. Biol Psychiatry 66(7):681–5.doi:10.1016/j.biopsych.2009.05.012

(22) Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. (2010).Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. Neuropsychopharmacology (2010) 35(6):1383–90. doi:10. 1038/npp.2010.8
(23) Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, et al.(2009) Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. Mol Psychiatry 14(7):681–95. doi:10.1038/mp.2008.143
(24) Thomason ME, Henry ML, Paul Hamilton J, Joormann J, Pine DS, Ernst M, et al. (2010).Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene. Biol Psychol 85(1):38–44.doi:10.1016/j.biopsycho.2010.04.009
(25) Hsu DT, Mickey BJ, Langenecker SA, Heitzeg MM, Love TM, Wang H, et al. (2012).Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene influences fMRI signal responses during emotional stimulus processing. J Neurosci 32(9):3253–60. doi:10.1523/JNEUROSCI.5533-11.2012
(26) Savitz J, Van der Merwe L, Stein D, Solms M, and Ramesa R (2007) Genotype and Childhood Sexual Trauma Moderate Neurocognitive Performance: A Possible Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor and Apolipoprotein E Variants. BIOL PSYCHIATRY 2007;62:391–399
(27) Aas M , Djurovic S, Athanasiu L,Steen N, Agartz I, Lorentzen S et al. (2012). Serotonin Transporter Gene Polymorphism, Childhood Trauma, and Cognition in Patients With Psychotic Disorders . Schizophrenia Bulletin 38 (1) 15–22.
(28) Aas M, Haukvik U, Djurovic S, Bergmann O , Athanasiu L et al. (2013) BDNF Valmet66 modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 46. 181-188
(29) Garno, J., Goldberg, J., Ramirez, P. & Ritzler, B. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry, 186, 121-125. Doi: 10.1192/bjp.186.2.121
(30) Agnew-Blais, J. & Danese, A., (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry, 3(4), 342-349.

(31) Ríos U. (2019) 'Evaluación de un modelo de interacción gen ambiente en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia. Asociación entre maltrato infantil y cognición social, y moderación de polimorfismos genéticos' Tesis doctoral. Pontificia Universidad Católica de Chile.
(32) Bora E & Pantelis C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar dis- order: a meta-analysis. Schizophr Res; 175, 72–78.
(33) Samame C. (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. Psychiatry Research, 210, 1275–1286.
(34) Read, J., Sampson, M., Critchley, C. (2016). Are mental health services getting better at responding to abuse, assault and neglect?. Acta Psychiatr Scand, 134, 287–294.
(35) Hackman, D. & Farrah, M. (2009). Socioeconomic status and the developing brain. Trends Cogn Sci, 13, 65-73.
(36) Perez, C. & Spatz, C. (1994). Childhood victimization and long-term intellectual and academic outcomes. Child Abuse & Neglect, 18(8). 617-633.
(37) Aas, M., Dazzan, P., Fisher, H., Morgan, C., Reichenberg, A., Zanelli, J., ... Pariante, C. (2011a). Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. Schizophr Res, 129(1), 9-12. doi: 10.1016/j.schres.2011.03.017.
(38) Heim, C., Newport, J., Heit, S., Graham, Y., Wilcox, B. Bonsall, R., ... Nemeroff, C. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. JAMA, 284, 592-597. doi:10.1001/jama.284.5.592
(39) Aas, M., Dazzan, P., Mondelo, V., Toulopoulou, T., Reichengerb, Di forti, M., ... Pariante, C. (2011b). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. Psychol Med, 41(3), 463-476. doi: 10.1017/S0033291710001170
(40) Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., ... Pariante, C. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. Schizophr Res, 116(1-2), 234-242. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.013

(41) Belvederi, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., … Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, 63, 327–342. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014
(42) Modelli et al. (2008) Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology 33, 1004-1012.

(43) Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology (2008) 33(6):693–710. doi:10.1016/j. psyneuen.2008.03.008
(44) Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, etal. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. Proc Natl Acad Sci U S A (2003) 100(24):14293–6. doi:10.1073/pnas. 2336126100
(45) Thompson, E. & Varela, F. (2001). Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. Trend on cognitive Science, 5, 418-425.
(46) Varela, F. (1995). Resonant cells assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony, Biol Res, 28, 81-95.
(47) Rodriguez (2008). Ciencias de la Mente. Aproximaciones desde latinoamerica. JC Saez-Editor.
(48) Lutz A , Greischar L , Rawlings N , Ricard M , Davison R (2004). Long term meditators self-induce high amplitude gamma synchrony during mental practice. PNAS 16 (101). 16369-16373.
(49) Danese, A. & Baldwin, J. (2017) Hidden Wounds? Inflammatory Links Between Childhood Trauma and Psychopathology. Annu Rev Psychol, 2017. 68, 517–44.
(50) Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. (2007). Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. Bipolar Disord, 9(1), 128–135.
(51) Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J., Pariante, C., … Binder, E. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. nature neuroscience, 16(1), 33-41.
(52) Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM.(2003) The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. Neurosci Biobehav Rev. 27(1-2):33-44.

Conclusiones

La tesis doctoral aquí presentada proporciona evidencia sobre la frecuencia de antecedentes de maltrato infantil y su asociación con variables de curso clínico , con especial énfasis en el funcionamiento en pruebas de cognición social, en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia. Adicionalmente la investigación evaluó el posible efecto moderador de algunos polimorfismos genéticos plausiblemente relacionados con el funcionamiento de procesos neurobiológicos relevantes en el funcionamiento cognitivo. Las principales conclusiones que emergen desde los objetivos planteados en la presente tesis se describen a continuación:

a) Sobre la cognición social en el Trastorno Bipolar: Las alteraciones de la ruta afectiva

La mayoría de los estudios de cognición social en el Trastorno Bipolar (TB) se han generado al alero de modelos teóricos construidos mediante la opinión de expertos (Green 2008). La revisiones sistemáticas en este específico tópico han constatado que pacientes con TB presentan alteraciones en el rendimiento en pruebas de cognición social en comparación a controles sanos, principalmente en torno a rendimientos en pruebas de *teoría de la mente* y *procesamiento emocional* (Samamé 2013). Otros modelos teóricos sobre cognición social han emergido desde el campo de las neurociencias sociales (Singer 2014) , proponiendo una aproximación a la evaluación de la cognición social mediante dos rutas: una ruta cognitiva de la cognición social (teoría de la mente y procesamiento emocional) y una ruta afectiva de la cognición social (empatía y compasión). Este modelo ha sido bien documentado a través de estudios de imagen funcional cerebral , demostrando la independencia de los procesos (Klimecki 2014, Kanske 2015).

El artículo ***" Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"*** ofrece una revisión de la literatura científica sobre las alteraciones de la ruta afectiva de la cognición social , una dimensión sub-evaluada en pacientes con TB. La revisión se centró en medidas de *empatía* y *compasión* en pacientes bipolares, constatando que pese a los escasos estudios centrados en estas medidas , existiría evidencia inicial que permitiría suponer un patrón caracterizado por un alto "*empathic distress*" y una baja

"*respuesta compasiva*" en paciente bipolares en comparación al funcionamiento en individuos sanos.

El patrón de respuesta empática reportado ha sido asociado a peores indicadores de salud (Singer 2014) , probablemente desde el contexto de una mayor demanda hacia las habilidades de regulación emocional.

El hallazgo de esta revisión es coincidente con descripciones de la psiquiatría clásica , como las realizadas por autores como Bleuler (1911) , quien aportó el concepto de "*sintonía*" entendido como "*la tendencia en la manía para vibrar al unísono con el ambiente*"; y Minkowski , quien publicó descripciones acerca de que pacientes con enfermedad maniaco-depresiva (actual TB tipo I), presentarían "*una excesiva permeabilidad con el entorno*"(Widakowich 2015, Sagela-Granval 2004). Por otro lado , los hallazgos en neurociencias han dado soporte a la hipótesis acerca de esta específica dificultad en pacientes bipolares , al constatar un patrón de *"hipo-funcionamiento continuo"* de la corteza pre-frontal (Blumberg 2003) , y consecuente déficit en el rol de regulación *top-down* hacia el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal , mecanismo responsable en gran medida de la regulación del estrés.

Los datos expuestos destacan la necesidad de considerar cada vez con mayor énfasis medidas de *empatía* y *compasión* en los estudios de cognición social en pacientes con TB. La identificación de déficits específicos de la ruta afectiva de la cognición social , podrían abrir nuevas perspectivas para el diseño de aproximaciones psicoterapéuticas que promuevan habilidades específicas , las cuales podrían ayudar a mejorar los procesos de regulación emocional frente a contextos de mayor "*permeabilidad empática*" y consecuente estrés.

Intervenciones psicosociales dirigidas hacia la promoción de un menor "*empathic distress*" y mayor "*respuesta compasiva*" en este grupo clínico asoma como una interesante línea de trabajo clínico futuro.

b) Sobre el rol del maltrato infantil en el curso clínico de pacientes con TB

La omisión del estudio de antecedentes de maltrato infantil en personas que padecen patología psiquiátrica mayor , como Esquizofrenia o Trastorno Bipolar, es un hecho de lamentable frecuencia en la práctica clínica. Tal desatención conduce a importantes índices de sub-diagnóstico

y consecuente ausencia de acceso a tratamiento (Read 2016). La presente tesis destacó entre sus objetivos , la medición de la frecuencia de diferentes sub-tipos de maltrato infantil en pacientes con TB , estableciendo su asociación con algunos indicadores de curso clínico.

Dando respuesta a los objetivos 1 y 2 de la tesis , el artículo ***"El maltrato infantil y su rol en el curso clínico del Trastorno Bipolar"*** reportó una altísima frecuencia de maltrato infantil en pacientes con TB I en eutimia (64%). La frecuencia según el subtipo de maltrato fue de 42% para abuso sexual; 30% abuso físico; 23% abuso emocional; 17% negligencia emocional y 14% negligencia física. Adicionalmente el estudio constató que varios sub-tipos de abuso se asociaron con un peor curso clínico de la enfermedad , medido principalmente a través de un inicio del TB a una edad más temprana ($OR=3.3$, $p<0.02$) , aumento del riesgo suicida ($OR=2.4$, $p<0.02$) y alteraciones específicas en pruebas de cognición social , tanto en medidas de la ruta cognitiva (reconocimiento emocional) como en índices de funcionamiento de la ruta afectiva (*empathic distress* y *respuesta compasiva*). En la misma línea de la evidencia reportada por estudios internacionales (Agnew-Blais 2016, Daruy 2011, Garno 2005) , la presente tesis generó evidencia que sostiene la asociación entre estrés temprano y un peor curso clínico en el TB.

El proyecto de tesis ha sido pionero a nivel nacional en medir la frecuencia del maltrato infantil y su asociación con variables clínicas en pacientes bipolares , destacando una frecuencia entre 2 a 3 veces mayor en la muestra estudiada en comparación con la población general. El hallazgo de importantes asociaciones entre maltrato infantil y variables relacionadas con un peor curso clínico podría sostenerse desde la evidencia que ha constatado el impacto del estrés temprano en el aumento de parámetros inflamatorios a largo plazo (Baumeister 2016, Tursich 2014) , la modificación en procesos de neurogénesis (Kauer-Sant Anna 2007) , cambios epigenéticos en el funcionamiento de receptores de cortisol (Klengel 2013) o alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Beldeveri 2016) , entre otras posibles hipótesis. Desde un nivel conductual , el maltrato infantil podría conducir a peores indicadores clínicos a través de fenotipos intermedios , como el funcionamiento cognitivo. El estudio aquí presentado mostró la asociación con algunas alteraciones específicas en pruebas de cognición social , dimensión de análisis que aporta relevante información para la búsqueda de modelos que permitan acercarse a la comprensión del rol del trauma temprano en el curso clínico de pacientes bipolares.

La publicación de este estudio releva la importancia de considerar con más atención la evaluación clínica del maltrato infantil en pacientes con TB , tanto en el ámbito de la práctica clínica , como en la investigación. La discusión presentada en el artículo propone un debate crítico sobre la ausencia de información acerca del rol del maltrato infantil en las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud de Chile (Guía GES-Minsal) ; la omisión de la variable estrés temprano en la mayoría de los diseños de investigación clínica en pacientes con TB ; y la ausencia de estrategias de intervención psicosocial más específicas dirigidas hacia un grupo clínico de constatado mayor riesgo en cuanto a frecuencia de maltrato infantil.

La generación de la evidencia aquí presentada plantea un desafío ético-clínico de carácter urgente , que obliga a pensar en futuros desarrollos de investigación orientados al diseño , ejecución y evaluación de nuevas intervenciones psicosociales en este específico grupo de pacientes, tanto desde una perspectiva preventiva (enfocado en padres con TB y sus hijos) , como también mediante intervenciones psicoterapéuticas que busquen minimizar el impacto inter-nivel, y a largo plazo , de las experiencias traumáticas de infancia.

c) Modelo de interacción gen-ambiente en el Trastorno Bipolar: Maltrato infantil , cognición social y polimorfismo genético del receptor de oxitocina.

La evaluación de un modelo de interacción gen ambiente en pacientes con TB I en eutimia da respuesta a los objetivos 2 y 3 de la presente tesis.

Algunos estudios han medido correlaciones entre algunos polimorfismos genéticos y funcionamiento cognitivo en pacientes con TB (Thomas 2014 , Matsuo 2012) , intentando correlacionar variantes genéticas con alteraciones morfológicas y funcionales de áreas específicas del sistema nervioso central , sin embargo, es probable que diseños de investigación inter-nivel que propongan un análisis integrado de variables de carácter ambiental y genético , ofrezcan información de mayor valor que pudiese aportar a la comprensión de los fenómenos de funcionamiento cognitivo en el TB.

El ***Articulo III*** de la tesis , se ha enfocado en la evaluación de un modelo de interacción gen-ambiente mediante el análisis de: 1) los sub-tipos de maltrato infantil , dada su alta frecuencia e impacto en el curso clínico de pacientes con TB (constatados en el ***Artículo I***) ; 2) el funcionamiento en cognición social , en atención a la evidencia que relaciona estos específicos déficits con un mayor compromiso funcional (Van Rheenen 2014 , Martino 2012) ; y 3) la medición de las variantes alélicas del *Gen del Receptor de Oxcitocina rs 53576* , polimorfismo genético relacionado con fenotipos de conducta social en humanos (Ebstein 2012).

Los estudios de interacción gen-ambiente en pacientes con TB son escasos , y todos ellos se han centrado en medidas neurocognitivas. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó la interacción gen-ambiente en pacientes con TB con foco en el funcionamiento en una prueba de cognición social. Nuestro objetivo se centró en establecer la asociación entre el antecedente de abuso emocional , físico y sexual durante la infancia , y el funcionamiento en cognición social en pacientes con TB tipo I en eutimia, evaluando la posible moderación por OXTR rs 53576.

Nuestra investigación evidenció que pacientes con TB I que habían sido víctimas de abuso físico y emocional durante la infancia, y que portaban el alelo GG del OXTR rs53576, presentan mayores alteraciones en cognición social, específicamente en una prueba de reconocimiento de emociones. Los hallazgos apoyan algunas hipótesis de investigaciones previas (Bradley 2011, Hiraoka 2019) que han propuesto que la variante OXTR-G constituiría un genotipo de *sensibilidad diferenciada* (Belsky 2009) frente a condiciones de estrés temprano. Específicamente, los individuos portadores del alelo G revelarían un fenotipo de peor funcionamiento en cognición social cuando habían sido víctimas de maltrato infantil.

El modelo de interacción gen-ambiente propuesto mostró diferencias en el análisis de los diferentes sub-tipos de maltrato infantil , subrayando la necesidad de avanzar en descripciones más específicas de la experiencia traumática, en atención a la evidencia que sostiene potenciales efectos diferenciales en el desarrollo del sistema nervioso central según los subtipos de abuso infantil (Teicher 2016).

Nuestro estudio ha coincidido con evidencia previa en relación al rol del OXTR rs 53576 en procesos de cognición social. La descripción de variantes alélicas asociadas a fenotipos intermedios , podría permitir avanzar en la identificación de sub-grupos de vulnerabilidad diferencial al interior de categorías diagnósticas de conocida heterogeneidad intragrupo.

Finalmente , la evaluación de variantes alélicas de otros polimorfismos genéticos plausiblemente relacionados con el funcionamiento en cognición social en pacientes con TB , es un área de relevancia para futuros estudios. La búsqueda de nuevos modelos de interacción gen-ambiente relacionados con la regulación del estrés (polimorfismo genético FKBP5) y fenómenos de neuroplasticidad (polimorfismo genético BDNF) , entre otros , podrían aportar datos relevantes a la comprensión de la susceptibilidad diferencial de genotipos específicos frente a contextos de maltrato infantil. (Ver anexo)

El aporte haber generado evidencia en el específico ámbito de los TB radica en que las alteraciones cognitivas en este grupo de pacientes ha promovido el diseño de varias intervenciones terapéuticas y estrategias preventivas (Solé 2017) , las cuales en su mayoría han desatendido el rol del estrés temprano. La mayoría de las intervenciones sugeridas se aproximan al problema suponiendo la existencia de un déficit cognitivo inherente a la categoría diagnóstica , asumiendo teorías de neuroprogresión (Kapczinski 2016) como consecuencias de la carga alostática de la enfermedad bipolar (Lopez-Jaramillo 2010, McEwen 2003). Esta perspectiva devela un marcado sesgo biomédico que ha desatendido el análisis de variables psicosociales tempranas, como aquellas que acontecen de forma previa al primer episodio anímico. La mayoría de las estrategias terapéuticas han transitado en torno a la idea de “reparar” déficits individuales mediante entrenamientos cognitivos.

Nuestro estudio ha sido pionero en estudiar el funcionamiento de cognición social en pacientes con TB desde una perspectiva de un modelo de interacción gen-ambiente , intentado proveer evidencia en torno a los déficits desde una hipótesis que supone la influencia de condiciones ambientales adversas tempranas en el plano relacional, y su interacción con variantes genéticas de un polimorfismo plausiblemente relacionado con el funcionamiento en cognición social como el OXTR rs53576. Esta aproximación debería permitirnos repensar el diseño de

nuevos abordajes terapéuticos, tanto desde una perspectiva preventiva , con estrategias tendientes a la disminución de la incidencia de maltrato infantil (Mc Millan 2009) en poblaciones de conocido mayor riesgo (***Artículo II***); como mediante intervenciones dirigidas hacia el fomento de habilidades específicas como la regulación emocional y mentalización (Fonagy 2002) desde una perspectiva relacional.

Discusión

La psicopatología descriptiva del siglo XIX se basaba en la semiología , disciplina que consideraba la noción de enfermedad desde un ejercicio que intentaba la vinculación entre un conjunto de signos y síntomas (significantes fenoménicos) y lesiones orgánicas responsables de su aparición (significados) (Berrios 2001). En la psiquiatría actual , esta aproximación pareciera continuar vigente principalmente en el abordaje clínico de pacientes con Trastornos Psiquiátricos Severos como el Trastorno Bipolar o la Esquizofrenia. En práctica asistencial , tales enfermedades se entienden como la expresión de "disfunciones orgánicas" aún en vías de una mejor descripción. Esta comprensión biomédica de los "significados" del Trastorno Bipolar se plasma en el acto clínico con lamentable frecuencia. El desarrollo de la presente tesis ofreció una reflexión sobre el proceso de la formación del síntoma mental , a partir de un análisis acerca del rol del trauma infantil en el curso clínico de la enfermedad bipolar. Se ha tratado específicamente el caso de la psicopatología de la cognición en el Trastorno Bipolar , dimensión sintomática que ha sido foco de numerosas investigaciones durante los últimos 15 años. La hipótesis ha propuesto comprender la psicopatología del Trastorno Bipolar como un fenómeno dinámico y dependiente de la interacción con variables ambientales. Dicha interacción es la que estaría dando forma al conjunto de "significantes fenoménicos" (signos y síntomas) observados , muy lejos de la idea de síntoma como una expresión que emerge de forma pura a partir de una disfunción interna, estática e inherente a la enfermedad.

Sobre el Funcionamiento Cognitivo en el Trastorno Bipolar: Una descripción sesgada

Las alteraciones cognitivas en pacientes con Trastorno Bipolar han sido foco de gran interés en el ámbito de la investigación durante los últimos años. Inicialmente se reportó que pacientes con Trastorno Bipolar presentarían alteraciones en el funcionamiento cognitivo durante los períodos sintomáticos (Douglas 2018), sin embargo, varios otros estudios también han logrado constatar que un subgrupo de pacientes bipolares mantiene compromisos del funcionamiento cognitivo aún en eutimia (Borune 2013).

Las frecuencia de las alteraciones reportadas es heterogénea , contando estudios que reportan alteraciones en el funcionamiento cognitivo en el 31% de pacientes bipolares en eutimia (Dias 2008) mientras otros estudios han valorado esta magnitud hasta en un 62% de los pacientes

(Martino 2008). Es probable que la mayor dispersión de los datos esté relacionada con la gran diversidad de las tareas cognitivas utilizadas en los diferentes estudios, situación que da cuenta de la también heterogénea clasificación de los dominios cognitivos evaluados.

Desde una perspectiva global , las evaluaciones cognitivas podrían ser divididas en *medidas de cognición no social* y *medidas de cognición social* . En la primera se incluyen tareas que evalúan funciones neurocognitivas tales como memoria, atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y funciones ejecutivas (Yatham 2010). En las mediciones de *cognición social* se incluyen los procesos psicológicos involucrados en la percepción, codificación, almacenamiento, recuperación y regulación de la información sobre otras personas y sobre nosotros mismos (Green 2015). En el estudio de pacientes con patología psiquiátrica , este constructo ha sido operacionalizado a través de consensos de expertos, quienes han planteado que la cognición social estaría constituida por cinco categorías: *Percepción Social, Conocimiento Social, Sesgo Atribucional, Teoría de la Mente y Procesamiento Emocional* (Green 2008). Las dos últimas, han sido las dimensiones más evaluadas en las publicaciones sobre cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar (Samame 2013). Interesantemente , el desarrollo de las neurociencias en Europa ha dado paso a la construcción de otros modelos para el estudio de la cognición social. Tania Singer, investigadora alemana en el campo de la neurociencia social , propone un modelo de la cognición social que parece mejor argumentado. En el modelo de Singer , la cognición social descansaría sobre dos rutas: la ruta cognitiva de la cognición social, la cual involucra los dominios de teoría de la mente y de procesamiento emocional, coincidente con el consenso de expertos del National Institute of Mental Health (Green 2008) , y la ruta afectiva de la cognición social , que da cuenta de los procesos psicológicos que contemplan la *empatía* , entendida como la capacidad de compartir el estado emocional de otro , con plena conciencia de que el origen de la emoción pertenece al otro; y la *compasión* , en la cual se agregan sentimientos de afecto y/o preocupación por el estado emocional del otro , con la presencia adicional de un deseo por aliviar el padecer del otro (Singer 2014). Es interesante constatar que esta propuesta ha acumulado importante evidencia sobre la independencia de estos procesos psicológicos a través de numerosos estudios de imágenes funcionales cerebrales , en los cuales se ha vinculado la ruta cognitiva al funcionamiento de la corteza pre-frontal y unión temporo-parietal ; y la ruta afectiva al funcionamiento de la insula anterior y corteza cingulada anterior (Kanske 2015 ; Klimecki 2014).

Pese a la ausencia de acuerdos sobre los límites de los diferentes constructos , se ha ido generando evidencia a través de estudios clínicos que han constatado alteraciones en los rendimientos de diferentes dominios cognitivos en pacientes con TB, proponiendo diferentes hipótesis sobre el proceso de presentación de las alteraciones cognitivas. Una de las principales es la teoría de la neuroprogresión, la cual sugiere que la enfermedad tendría un curso deteriorante desde un estado de latencia hasta un estado de resistencia, de mal pronóstico, donde los déficits cognitivos serían severos (Kapczinski 2009). Este enfoque ha sido debatido por quienes sugieren que la disfunción cognitiva sería un rasgo que presentan sólo algunos pacientes , incluso desde etapas tempranas de la enfermedad, constituyendo por tanto , un rasgo de un tipo específico de Trastorno Bipolar. Strejilevich publicó un artículo en el año 2013 donde compara el funcionamiento cognitivo de pacientes bipolares jóvenes con pacientes bipolares de edad avanzada, constatando ausencia de una diferencia significativa en el funcionamiento cognitivo entre ambos grupos. Tales datos han apoyado empíricamente las dudas sobre la teoría de la neuroprogresión (Strejilevich 2013).

La evidencia sobre la disfunción cognitiva también ha abierto otros debates clínico-académicos. Algunos grupos de investigación han discutido sobre la especificidad de las alteraciones cognitivas entre pacientes con Trastorno Bipolar y pacientes con Esquizofrenia (Lee 2013 , Martino 2016 , Bora 2016) ; otros han centrado el análisis en la correlación entre disfunción cognitiva y funcionalidad , logrando demostrar como las alteraciones de las dimensiones de atención y de funcionamiento ejecutivo, dan cuenta del 28% de la varianza de la disfunción socio-laboral en pacientes bipolares en eutimia (Martino 2008). Otros estudios se han enfocado en preguntas de investigación que integran un análisis inter-nivel proponiendo como la disfunción cognitiva estaría asociada con el funcionamiento hormonal (Perez-Rodriguez 2015), la activación neural (Chen 2006) o variantes genéticas específicas (Soeiro-de-souza 2012). Un estudio de mi autoría publicado en el año 2015, buscó asociaciones entre el funcionamiento de diferentes dominios cognitivos y el grado de conciencia de enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar en eutimia. No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de conciencia de enfermedad y el funcionamiento medidas de cognición no social (memoria , atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas) , sin embargo, el rendimiento en la única prueba de cognición social evaluada , consistente en el reconocimiento de emociones faciales, mostró una correlación positiva estadísticamente significativa. Concluimos que a mayor

capacidad de reconocer emociones en los otros , mayor fue el grado de conciencia de enfermedad en los pacientes evaluados (Ríos, 2015). De cierta forma , nuestra discusión planteó la relevancia de las habilidades de cognición social en el desarrollo de la conciencia de enfermedad. El estudio planteó que para tener una mejor conciencia de la enfermedad era necesario mantener la habilidad de reconocer a los otros , o en otras palabras, comprender la conciencia de enfermedad como la capacidad de reconocerse enfermo a través de la mirada de los otros" (Ríos 2015).

Pese a la ausencia de consenso sobre la historia natural del fenómeno psicopatológico de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar , se han propuesto algunas intervenciones destinadas a "mejorar" los rendimientos cognitivos en este específico grupo de pacientes. Medidas farmacológicas y no farmacológicas con miras a mejorar el funcionamiento cognitivo (Sanchez 2015) e intervenciones con foco en el grado de funcionalidad (Martínez-Arán 2011) han sido estrategias terapéuticas utilizadas para intervenir clínicamente un fenómeno aún incierto y foco de intensa discusión. Tanto el debate sobre las características del fenómeno psicopatológico de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar y su correlación con diferentes variables clínicas y neurobiológicas, como la estandarización de tratamientos para intervenir la disfunción cognitiva, intentan plantear respuestas a un problema que se asume homogéneo y menos confuso de lo que parece ser.

La investigación ha discutido sobre las características de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar omitiendo el análisis del estrés temprano como una variable relevante. Las numerosas publicaciones sobre el funcionamiento cognitivo en el Trastorno Bipolar , incluyendo revisiones sistemáticas y meta-análisis , han concluido que los rendimientos promedios parecen alterados en pacientes con TB , aproximando la discusión hacia la identificación de una disfunción característica del Trastorno (Bora 2018 , Samame 2013). Pareciera una conclusión apresurada , desde el hecho de que ninguno de estos estudios ha incluido la variable *estrés temprano* en sus análisis. La omisión de variables que permitan describir los fenómenos acontecidos antes del *inicio de la enfermedad* suponen una aproximación biomédica en la descripción psicopatológica de uno de los Trastornos psiquiátricos de conocida carga genética, como el Trastorno Bipolar. Da la impresión que se ha asumido una comprensión del fenómeno psicopatológico asociado a una *disfunción interna y propia* de la categoría diagnóstica que podría estar presente desde el *"inicio*

de la enfermedad" o bien aparecer a lo largo de la evolución clínica. Este sesgo biomédico se constata no sólo en el ámbito de la investigación , sino también se evidencia en la práctica clínica, existiendo datos que dan cuenta de la falta de atención que los clínicos ponen en la búsqueda de antecedentes de estrés temprano, principalmente maltrato infantil, en pacientes con enfermedades psiquiátricas caracterizadas por síntomas psicóticos (Read 2016). Frente a estas hipótesis parece importante intentar responder dos preguntas relevantes: Primero , ¿Cual es la frecuencia y rol del maltrato infantil en pacientes con Trastorno Bipolar? y segundo, ¿Cual es el impacto del antecedente de maltrato infantil en la psicopatología del Trastorno , específicamente en el funcionamiento cognitivo?. Responder estas preguntas, nos podría permitir enriquecer la discusión sobre las características del fenómeno psicopatológico de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar.

Maltrato infantil en pacientes con Trastorno Bipolar: La omisión del estrés temprano

La omisión de la búsqueda de antecedentes de estrés temprano, como el maltrato infantil, en pacientes con enfermedades psiquiátricas caracterizadas por síntomas psicóticos es un hecho constatado en la literatura. Pese a que los servicios de salud mental están respondiendo cada vez de mejor forma a las necesidades clínicas que emergen en víctimas de abuso infantil , las personas que padecen cuadros clínicos con síntomas psicóticos parecen ser la excepción , evidenciando importantes índices de sub-diagnóstico y consecuente ausencia de acceso a tratamiento (Read 2016).

La Organización mundial de la salud estima que un cuarto de la población adulta reporta haber sido abusada físicamente durante su infancia , siendo víctima específicamente de abuso sexual , una de cada 5 mujeres , y uno de cada 13 hombres (OMS 2006). Las cifras suelen ser aún mayores cuando las mediciones del antecedentes de maltrato infantil se han realizado en pacientes con Trastornos psiquiátricos severos , encontrando frecuencias hasta tres veces más altas (Varese 2012).

Las pocas investigaciones que han estudiado el antecedente de maltrato infantil en pacientes con Trastorno Bipolar han encontrado altas frecuencias . Garno encontró que un 51% de

los pacientes con Trastorno Bipolar reportó haber sido víctima de maltrato infantil en la infancia. La medición de la frecuencia de los sub-tipos de maltrato fue de un 37% para abuso emocional, 24% abuso físico, 21% abuso sexual, 24% negligencia emocional y 12% negligencia física. Además un tercio de los pacientes presentó una combinación de los diferentes tipos de trauma (Garno 2005). La presente tesis llevada a cabo en la Unidad de Trastornos del Animo del Hospital Psiquiátrico del Salvador de Valparaíso-Chile , encontró una frecuencia de un 64% de maltrato infantil en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar tipo I en eutimia. En esta investigación la frecuencia de abuso sexual fue de un 42% , abuso físico 30% , abuso emocional 23%, negligencia emocional 17% y negligencia física 14%. En relación a la intensidad del maltrato , el 10% de los pacientes fueron víctimas de los tres tipos de abuso infantil (sexual , emocional y físico) y un 17% fue víctima de al menos 2 tipos de abuso.

Algunos estudios han relacionado el antecedente de maltrato infantil con una historia natural de la enfermedad de mayor gravedad, evidenciando un curso clínico de peor pronóstico. Una revisión sistémica publicada en el año 2011 , constató que el antecedente de trauma infantil se relacionó con un inicio de enfermedad más temprano , mayor presencia de conductas suicidas y abuso de sustancias (Daruy 2011). Un reciente meta-análisis confirmó lo anterior, constatando además la asociación con un curso de mayor número de episodios anímicos, síntomas de mayor severidad y mayor número de co-morbilidad psiquiátrica (Agnew-Blais 2016) . Además se han encontrado asociaciones entre maltrato infantil y una peor respuesta farmacológica a tratamiento con Litio en pacientes con Trastorno Bipolar (Etain 2017).

La edad de presentación del inicio de la enfermedad fue significativamente menor entre quienes tenían el antecedente de trauma infantil (Agnew-Blais 2016, Daruy 2011). Nuestro estudio encontró datos en la misma dirección , con una medida de asociación de Odds Ratio (OR): 3.3 (IC: 1.2 -9.2 , $p< 0.02$) entre maltrato infantil y un inicio de la enfermedad antes de los 20 años de edad. Es decir , si un paciente bipolar inició su enfermedad antes de los 20 años , la posibilidad de haber sido maltratado en la infancia es 3.3 veces más que de no haberlo sido (Ríos 2020). Nuestra investigación también confirmó que pacientes que habían sido víctimas de abuso sexual presentaban un OR: 3.5 (IC 1.45-8.6) de tener al menos 1 intento de suicidio a lo largo de su evolución clínica , confirmando la importancia de tal antecedente en el curso de la enfermedad

bipolar (Ríos 2020). Por último , existe también evidencia de que el grupo de pacientes bipolares víctimas de maltrato presentarían un mayor retraso diagnóstico de la enfermedad , accediendo a tratamiento con un promedio de trece años luego del inicio de los primeros síntomas de la enfermedad , en comparación con los ocho años del grupo de pacientes con Trastorno Bipolar sin el antecedente de trauma infantil (Mullan 2006). Adicionalmente , el antecedente de maltrato infantil también se ha asociado a una modificación del tipo de síntomas prodrómicos de la enfermedad bipolar (Noto 2015).

Tal como se ha expuesto , la identificación del trauma infantil como un potencial factor de riesgo y/o modificador de curso clínico en el Trastorno Bipolar parece bien documentada. Por tanto , su incorporación en los análisis acerca de las características psicopatológicas de ésta enfermedad anímica podrían ayudar a mejorar nuestra comprensión sobre las complejas interacciones entre los factores de susceptibilidad genética y el ambiente. Habiendo por tanto, logrado responder la pregunta sobre la frecuencia y el rol del trauma infantil en el curso clínico del Trastorno Bipolar , a continuación se describe la evidencia sobre la específica asociación entre el trauma infantil y el funcionamiento cognitivo en pacientes bipolares.

Maltrato infantil y disfunción cognitiva: En la búsqueda de fenotipos intermedios

Varias investigaciones han constatado una correlación negativa entre el antecedente de trauma infantil y el funcionamiento cognitivo en pacientes con trastornos psiquiátricos severos, principalmente en habilidades cognitivas generales, memoria y funciones ejecutivas (Aas 2011). Lysaker evidenció que en pacientes con esquizofrenia, el antecedente de trauma infantil (específicamente abuso sexual) se relacionaría con un peor rendimiento en los dominios de velocidad de procesamiento , memoria de trabajo y funciones ejecutivas , comparados con pacientes con el mismo diagnóstico, pero sin el antecedente de abuso (Lysaker 2001). Consecuentes estudios han replicado tales datos , incluso al ajustar por nivel de coeficiente intelectual pre-mórbido y sintomatología depresiva. En el área específica de estudios sobre cognición social en pacientes con Trastorno Bipolar , la investigación ha reportado asociación entre trauma infantil y alteraciones en la capacidad de reconocer emociones faciales en pacientes bipolares con antecedentes de abuso infantil (Russo 2015). En la misma línea , nuestro estudio

encontró que en pacientes bipolares eutímicos , el antecedente de abuso emocional se correlacionó con mayor reconocimiento de emociones de enojo (rho 0.3 p< 0.03) y el abuso físico con mayor reconocimiento de tristeza (rho 0.3 p<0.01).

Se han propuesto diferentes hipótesis sobre los posibles mecanismos entre trauma infantil y disfunción cognitiva. La primera de ellas , relaciona el detrimento cognitivo como resultado de un ambiente privado de cuidados básicos , con ausencia de nutrición adecuada, ausencia de estimulación cognitiva en la infancia y negligencia en el cuidado tanto físico como psicológico , situación predominante en familias en las cuales se constata el abuso (Hackman 2009). Otros autores han planteado la opción de que padres maltratadores tendrían menor coeficiente intelectual (CI) , lo cual podría ser heredado genéticamente ; o bien que niños con menor CI podrían tener mayor riesgo de ser maltratados (Perez 1994). Sin embargo , ambas teorías han sido debatidas por datos obtenidos de investigaciones que han controlado por variables como nivel educacional y mediciones de CI pre-mórbido (Aas 2011). Desde otra perspectiva, el antecedente de la influencia del trauma infantil en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) podría ser una variable relevante sobre el rendimiento cognitivo. El antecedente de trauma infantil ha sido asociado con una mantenida sensibilización e hiperactivación del eje HHA (Heim 2000) , situación que ha sido constatada en muestra clínica de pacientes con primer episodio de psicosis , quienes muestran además disminución de rendimiento en todos los dominios cognitivos comparados con controles (Aas 2011). Una alterada respuesta de cortisol al despertar , se asoció con pacientes que presentaban mayores déficits en memoria verbal , y velocidad de procesamiento , datos que apoyarían el rol del eje HHA en la modulación del funcionamiento cognitivo en pacientes con episodios psicóticos (Aas 2011). Sin embargo, existe también evidencia que ofrece datos contradictorios en relación a los niveles de cortisol y pruebas de respuesta a estrés en pacientes con primer episodio psicótico y antecedente de trauma infantil (Mondelli 2010). Dichos resultados dan cuenta de que podrían existir más variables que participan en la compleja relación entre trauma infantil , activación del eje HHA y funcionamiento cognitivo. Interesantemente , en el año 2016 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis sobre el funcionamiento del eje HHA en el Trastorno Bipolar , descartando que las alteraciones en su funcionamiento correspondan a una característica propia del Trastorno. En este estudio , no se encontraron datos que apoyaran que dichas alteraciones correspondan a un endofenotipo de la enfermedad , sino más bien , se

relacionarían con la exposición temprana a variables ambientales como el antecedente de maltrato infantil (Beldeveri 2016).

Finalmente , resulta relevante hacer notar que la presencia del antecedente de maltrato infantil tendría un efecto mayor en personas con patología psiquiátrica en comparación con controles , situación que podría relacionarse tanto a un mayor grado de exposición de niveles de maltrato y consecuente estrés , como a una mayor vulnerabilidad neurobiológica frente al estrés , fenómeno que podría estar ligado con aspectos genéticos (Modelli 2008). De relevancia para el desarrollo de esta tesis , es el hallazgo que dentro del grupo de pacientes con psicosis , el impacto del antecedente de trauma infantil en el funcionamiento cognitivo es mayor en pacientes con Trastorno Bipolar en comparación con pacientes con esquizofrenia , pese a que éstos últimos tienen mayor frecuencia de trauma infantil (Aas 2011). Es importante también enfatizar que existirían diferencias por sexo en el grupo de pacientes con psicosis , siendo los hombres los que muestran mayor deterioro del funcionamiento cognitivo frente a la presencia de maltrato infantil (Aas 2011), dato que debería ser recogido para el diseño de futuras investigaciones.

Tal como se comentó al inicio , el estudio de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar ha desatendido importante evidencia sobre el rol del estrés temprano , principalmente de maltrato infantil , en la psicopatología del Trastorno Bipolar. Pese a la existencia de algunos estudios que han recogido dicha variable , las principales guías de práctica clínica , revisiones sistemáticas y meta-análisis han omitido el análisis de ésta variable como un factor relevante que pudiese dar forma a los fenómenos psicopatológicos de la cognición en pacientes con Trastorno Bipolar.

El aporte de los modelos de interacción gen-ambiente

Los modelos de interacción gen-ambiente que han seleccionado fenotipos intermedios como variable dependiente principal , aportan un valioso diseño que permite ir generando evidencia para avanzar hacia una mejor comprensión de las complejidades del estudio de la cognición en el TB. Este tipo de investigación atiende el problema de la gran variabilidad fenotípica de la categoría diagnóstica , focalizando el objeto de estudio en dimensiones intermedias, más próximas al mecanismo neurobiológico involucrado. Al mismo tiempo ,

considera la inclusión de variables ambientales , principalmente mediciones de estrés temprano , como una forma de relevar el dinamismo propio de los mecanismos neurobiológicos involucrados. Desde esta aproximación , no se trataría entonces de una disfunción "interna, estática y propia de la enfermedad" , sino más bien , se asume que los mecanismos fisiopatológicos permanecen en un constante dinamismo, interactuando de forma permanente con variables genéticas y ambientales.

Variantes alélicas de polimorfismo genéticos, plausiblemente relacionado con la regulación al estrés y fenotipos de conducta social , podrían aportar información valiosa sobre perfiles de mayor o menor vulnerabilidad frente a condiciones de estrés temprano. La generación de evidencia en modelos de interacción gen-ambiente permite avanzar en el conocimiento acerca de la importante influencia de condiciones del trauma relacional temprano sobre las expresiones fenotípicas de la psicopatología descrita en tradicionales categorías diagnósticas. Este conocimiento conduciría a la descripción de una constelación de "ecofenotipos" (Teicher 2013) que pudiesen orientar de mejor forma las recomendaciones terapéuticas disponibles hasta ahora.

La identificación de subtipos de Trastornos del Ánimo , distinguibles neurobiológicamente como consecuencia de la exposición a estrés temprano , deberían ser considerados con mayor énfasis en el análisis de las diferentes respuestas a tratamiento. Del mismo modo , la aproximación clínica hacia pacientes con Trastorno Bipolar debería considerar el antecedente de maltrato infantil como una variable relevante asociada con el pronostico del curso clínico de la enfermedad.

La alta frecuencia de maltrato infantil en el Trastorno Bipolar plantea el desafío de considerar intervenciones psicoterapéuticas más específicas este grupo de pacientes, con el objetivo de promover estrategias psicosociales que logren ir mas allá de los conocidos talleres de psicoeducación, en atención a los frecuentes reportes clínicos de eventos de trauma temprano.

El fenómeno psicopatológico como proceso dinámico y encarnado

Propongo que el síntoma mental debe entenderse como un *proceso dinámico* en cuanto proceso emergente y auto-organizativo que se basa en interacciones recurrentes entre elementos dinámicamente acoplados (Varela, 1995). Desde esta aproximación, se debe asumir una visión "encarnada" de la psicopatología , esto significa que el soporte material del sistema determinaría los patrones dinámicos posibles. Es decir , el sistema nervioso en su conjunto y su vinculación con

las diferentes partes del cuerpo (músculos , vísceras , órganos de los sentidos , y otros) es la estructura que permitirá y a la vez pondrá límites a la expresión psicopatológica. Los procesos cognitivos aquí abordados como fenómenos psicopatológicos, deberían ser comprendidos desde la lógica de un *sistema dinámico* con presencia de propiedades *emergentes* y *sub-emergentes*. En un sistema dinámico , una *propiedad es emergente* si los elementos que componen el sistema no disponen de dicha propiedad , pero el sistema en su conjunto si (Rodríguez, 2008). Es decir, la propiedad (en este caso la función cognitiva) emerge de la interacción entre los elementos del sistema (conjuntos de neuronas) y no de la actividad aislada de dichos elementos. Las *propiedades sub-emergentes* (Thompson y Varela, 2001) son aquellas por las que un sistema ya dotado de propiedades emergentes , usa dichas propiedades para controlar o modular las propiedades locales de los elementos constituyentes del sistema (Rodriguez, 2008). Este último proceso es el que abre la posibilidad de comprender los fenómenos de la conciencia , y por ende de la experiencia , como variables de causalidad. En otras palabras , el fenómeno psicopatológico de la cognición no resulta exclusivamente de la propiedad emergente a partir de la interacción de varios elementos individuales (grupos neuronales y procesos electroquímicos) para la configuración de un proceso global (función cognitiva) , sino que dicho proceso cognitivo (entendido como proceso global) , también sería capaz de controlar o modular, los elementos individuales en un sentido opuesto , o *sub-emergente*. Existe interesante evidencia sobre fenómenos de propiedades sub-emergentes , en la cual se ha constatado que la mantención de un estado mental , en este caso el tiempo acumulado de práctica de meditación (proceso global) , modifica de forma intensa y permanente la actividad neural , a través de la medición de índices de sincronía neural (elemento particular) (Lutz et al 2004) . En conclusión, el funcionamiento cognitivo debería ser entendido como un proceso esencialmente dinámico, lejos de la idea clásica de fenómeno psicopatológico como expresión de una disfunción neurobiológica *interna , estática e inherente* a la enfermedad de tipo endógeno.

A partir del argumento expuesto , cabe una mirada crítica hacia la psicopatología clásica y sus descripciones en entidades nosológicas comprendidas dentro del espectro de lo “endógeno”, como la Esquizofrenia o el Trastorno Bipolar. La noción de lo endógeno hace referencia a un origen interno y criptogénico, que se expresaría a partir de un hito temporal que da paso a un supuesto “inicio” de la enfermedad. Se habla entonces de “quiebre vital” , de “proceso” que irrumpe en el devenir vital del paciente, ¿se trata entonces de una “anterioridad constituida”?. Es

probable que éstas nociones clásicas estén en el imaginario clínico de psiquiatras que tratan pacientes con Trastorno Psiquiátricos Mayores.

Comúnmente el clínico que trata pacientes con psicosis posiciona su desafío en el acto médico de un diagnóstico , se siente satisfecho cuando cree haber logrado diferenciar el cuadro clínico entre Esquizofrenia y Trastorno Bipolar , porque podrá ofrecer un tratamiento farmacológico supuestamente más específico y podrá pronunciarse (también supuestamente) sobre la evolución clínica. Al creer resuelta esta interrogante, el acto clínico esperado en la mantención de los cuidados terapéuticos de pacientes con Trastorno Bipolar será riguroso en la descripción de los síntomas anímicos , destacando su frecuencia y polaridad predominante ; se anotará con precisión el estado de los ritmos biológicos ; se registrará el grado de funcionalidad y se pondrá especial atención al funcionamiento de diferentes dominios cognitivos ; se constatarán los niveles de adherencia farmacológica sin olvidar además , la preocupación por la mantención dentro de rango de los índices metabólicos susceptibles de alteración como consecuencia del uso de medicamentos , entre otras variables clínicas. La ausencia de consideración de variables psicosociales como el antecedente de maltrato infantil en este específico grupo de pacientes, asume una aproximación biomédica que se mantiene coherente con la idea de *síntoma mental* como fenómeno que se encuentra latente (carga genética) en enfermedades de carácter endógeno , que emerge a partir de un hito temporal (primer episodio anímico) dando "*inicio"* a la enfermedad , mostrando su evolución a lo largo del curso clínico con características propias a la categoría diagnóstica (disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar) . Este enfoque es el que ha predominado en el ámbito de la práctica clínica y de la investigación en pacientes con Trastorno Bipolar, y es el que probablemente se ha relacionado con la omisión de la búsqueda de eventos de trauma temprano como una variable relevante tanto en el proceso diagnóstico como terapéutico.

El maltrato infantil resulta una experiencia dramática que deja huellas en diferentes niveles. Desde una perspectiva dinámica , dicha vivencia *global* logra modificar elementos particulares, dando paso a alteraciones morfológicas a nivel del sistema nervioso central (Aas 2013), alteraciones inflamatorias (Danese 2017), cambios en los procesos de neurogénesis (Kauer-Sant'Anna 2007), y modificaciones epigenéticas (Klengel et al. 2013) , por mencionar sólo algunas. El impacto del estrés temprano, específicamente del maltrato infantil, en el funcionamiento cognitivo también ha sido objeto de estudio en varias investigaciones. La mayorías

de estos estudios ha logrado constatar un detrimento en el funcionamiento de varios dominios cognitivos, muchos de los cuales se encuentran vinculados al funcionamiento de regiones cerebrales caracterizadas por una mayor densidad de receptores de corticoesteroides, como el hipocampo y la corteza prefrontal. La mencionada característica otorga plausibilidad biológica a la asociación entre trauma temprano y disfunción cognitiva , ya que el estrés temprano se traducen neurobiológicamente en un aumento sostenido de cortisol el cual logra alterar los procesos de plasticidad neural , proceso que ocurriría con mayor énfasis en las regiones cerebrales con mayor número de receptores.

Desde la evidencia disponible , resulta difícil comprender la aproximación del estudio de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar sin la consideración de eventos traumáticos tempranos. Tal omisión ha motivado el desarrollo de la presente tesis, como una forma de relevar críticamente el sesgo biomédico en la aproximación clínica hacia pacientes con patologías psiquiátricas asumidas como endógenas.

Pese a que el desarrollo del constructo de lo “endógeno” ostenta más de un siglo de antigüedad, su noción ha quedado profundamente arraigada en el imaginario de los clínicos , quienes abordan la psicosis con una importante desatención hacia los factores ambientales acontecidos “antes” de lo que arbitrariamente se considera el “inicio” de la enfermedad. Otras áreas del saber , como las neurociencias y la genética , han abandonado hace ya algunos años las dicotomías entre lo endógeno y lo exógeno , incluyendo también la debatible dicotomía entre mente y cuerpo. Parece ser momento de que la psiquiatría clínica , y el desarrollo de una de sus más preciadas herramientas , como es la psicopatología , avance hacia una comprensión del síntoma mental como un proceso dinámico y dimensional , que se encontraría en permanente interacción con factores genéticos y ambientales.

Limitaciones y futuras líneas de investigación

La principales limitaciones de los estudios aquí presentados radican en los restringidos tamaños de muestra. La evaluación de un fenotipo de mayor especificidad como el Trastorno Bipolar tipo I fue una estrategia adoptada en consideración a la inclusión de variantes genéticas , sin embargo , tal aproximación se comporta también como una limitación al restringir la validez de las conclusiones hacia un grupo clínico específico. El análisis genético también carece de estudios adecuados de ancestría , variable relevante que puede condicionar la frecuencia alélica en los polimorfismos genéticos estudiados. Pese a lo anterior , la ausencia de evidencia previa sostiene la importancia de los reportes aquí presentados. El trabajar con pacientes pertenecientes a una categoría diagnóstica única , ofrece información relevante no solo en relación a las frecuencias alélicas de específicos polimorfismos genéticos , sino que genera datos sobre su interacción con variables ambientales.

Futuros estudios debieran indagar con mayor detalle la variable "maltrato infantil", incorporando necesariamente el análisis diferenciado de los subtipos de abusos , en atención a la evidencia reportada sobre los posibles efectos diferenciales en el desarrollo del cerebro (Teicher 2016). En la misma línea , el registro de los posibles procesos de reparación terapéutica que pudieron acontecer en el curso vital de pacientes con posterioridad a los episodios de abuso infantil, es una variable relevante que bien podría atenuar o revertir el impacto a largo plazo en el sistema nervioso central, tal como ha sido sugerido en estudios que han evaluado el efecto de intervenciones tempranas (Sheridan 2012). Por último , futuras investigaciones debiesen considerar datos sobre la edad en las cuales acontecieron los episodios de abuso, en atención a la evidencia que reporta una vulnerabilidad diferencial de regiones específicas del cerebro según el período del neurodesarrollo en el cual acontece el estresor (Andersen et al., 2008).

Finalmente , y en el especifico campo de la disfunción cognitiva en el Trastorno Bipolar , la mayoría de las estrategias terapéuticas han transitado en torno a la idea de "reparar" los déficits individuales mediante entrenamientos cognitivos. Nuestro estudio ha sido pionero en estudiar el funcionamiento de cognición social en pacientes con TB desde una perspectiva de un modelo de interacción gen-ambiente , intentado proveer evidencia en torno a los déficits desde una hipótesis

que supone la influencia de condiciones ambientales adversas tempranas en el plano relacional, y su interacción con variantes genéticas de polimorfismos plausiblemente relacionados. Esta aproximación debería permitirnos repensar el diseño de nuevos abordajes terapéuticos, tanto desde una perspectiva preventiva , con estrategias tendientes a la disminución de la incidencia de maltrato infantil en poblaciones de conocido mayor riesgo ; como mediante intervenciones dirigidas hacia el fomento de habilidades específicas como la mentalización y regulación emocional.

En la búsqueda de minimizar el impacto a largo plazo de las experiencias traumáticas de infancia , futuros intereses de investigación estarán dirigidos a testear intervenciones que logren disminuir el impacto inter-nivel del estrés temprano. Avanzar en el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas constituye un deber ético-clínico frente a las altas y desatendidas cifras de maltrato infantil en pacientes con Trastornos Afectivos.

Bibliografía

1. Aas M et al. (2013) BDNF Valmet66 modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 46. 181-188
2. Aas, M., Dazzan, P., Fisher, H., Morgan, C., Reichenberg, A., Zanelli, J., ... Pariante, C. (2011a). Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. Schizophr Res, 129(1), 9-12. doi: 10.1016/j.schres.2011.03.017.
3. Aas, M., Dazzan, P., Mondelo, V., Toulopoulou, T., Reichengerb, Di forti, M., ... Pariante, C. (2011b). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. Psychol Med, 41(3), 463-476. doi: 10.1017/S0033291710001170
4. Agnew-Blais, J. & Danese, A., (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry, 3(4), 342-349.
5. Andersen, S., Tomada,A.,Vincow,. E,Valente, E., Polcari,A.,Teicher,M.,2008.Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 20, 292–301.
6. Becú-Villalobos. Medicina traslacional, ¿moda o necesidad? Medicina (B. Aires) 2014; 74: 170-2
7. Bedregal y cols. 2007 Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible . Ministerio de salud. Chile.
8. Belsky et al. (2009)Vulnerability genes or plasticity genes?. Mol. Psychiatry 14 (8):746-54.
9. Belvederi, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., … Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, 63, 327–342. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014
10. Berrios G. (2001). Hacia una nueva epistemología de la Psiquiatría. Buenos Aires: Editorial Polemos.
11. Beynon et al. (2008) Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. Br J Psychiatry. Jan;192(1):5-11.
12. Bora E & Pantelis C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar dis- order: a meta-analysis. Schizophr Res; 175, 72–78.
13. Bora et al. (2005). Evidence for theory of mind déficits in euthymic patients with bipolar disorder. Acta Psychiatric Scandinava 112, 110-116.
14. Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis, J Affect Disord, 15(229), 125-134.
15. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J., ... Goodwin, G. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 128, 149-162.
16. Caspi et al. (2002) Rol of genotype in the cycle of violence in maltreatment children. Science. 297:851-54.
17. Caspi et al. (2003) Influence of lifestress on depression: moderation by polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 301:386-89.
18. Chen C., Lennox B., Jacob R., Calder, A., Lupson, V., Bisbrown-Chippendale, R., ... Bullmore, E. (2006). Explicit and Implicit Facial Affect Recognition in Manic and Depressed States of Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Biol Psychiatry, 59, 31-39
19. CIGES-MINSAL. (2009) Estudio costo-efectividad de intervenciones en salud. Septiembre. Ministerio de Salud. Chile.
20. Costa et al. (2009) Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. Psychoneuroendocrinology. Nov;34(10):1506-14.

21. Craddocks et al. (2013) Genetics of bipolar disorder . Lancet . 381: 1654-62).
22. Danese, A. & Baldwin, J. (2017) Hidden Wounds? Inflammatory Links Between Childhood Trauma and Psychopathology. Annu Rev Psychol, 2017. 68, 517–44.
23. Daruy, L., Brietzke, E., Lafer, B. & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. Acta Psychiatry Scand, 124(6), 427-434.
24. Dias, V.V., Brissos, S., Carita, A., (2008). Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. ActaPsychiatr Scand. 117, 28–34.
25. Dick D. (2011) Gene enviroment interaction in psychological traits and disorders. Ann Rev Clin Psychol (7) 383-409).
26. Douglas, K. M., Gallagher, P., Robinson, L. J., Carter, J. D., McIntosh, V. V., Frampton, C. M., … Porter, R. J. (2018). Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. Bipolar Disorders, 20(3), 260–274. doi:10.1111/bdi.12602
27. DSM IV-TR 2000. Asociacion Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico Estadístico.
28. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, Kahn JP, Leboyer M, Young AH, Bellivier F. (2017). Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. Acta Psychiatr Scand, 135, 319–327.
29. Etain y cols. (2008) Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. Bipolar disorders 10: 867-876
30. Frazier et al. (2014) Candidate gene associations with mood disorder , cognitve vulnerablity and fronto-limbic volumes. Brain and Behavior 4(3): 418-430.
31. Garno, J., Goldberg, J., Ramirez, P. & Ritzler, B. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry, 186, 121-125. Doi: 10.1192/bjp.186.2.121
32. Gil y cols. (2012) Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 5(2):79-88.
33. Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophrenia Bulletin, 34, 1211–1220.
34. Hackman, D. & Farrah, M. (2009). Socioeconomic status and the developing brain. Trends Cogn Sci, 13, 65-73.
35. Heim, C., Newport, J., Heit, S., Graham, Y., Wilcox, B. Bonsall, R., ... Nemeroff, C. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. JAMA, 284, 592-597. doi:10.1001/jama.284.5.592
36. Hernandez et al (2013). Initial validation of the spanish Childhood Trauma Questionnaire – Short form: factor structure, reliability and association with parenting. Journal of interpersonal violence 28 (7) 1498-1518
37. Hosang et al. (2010). Stressful life events and the brain derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. J Affective disorder 125. 345-349.
38. Kanske, P., Bockler, A., Trautwein, F.M. & Singer, T. (2015). Dissecting the social brain: introducing the EmpaToM to reveal distinct neural networks and brain-behavior relations for empathy and theory of mind. Neuroimage, 122, 6–19.
39. Kapczinski, F., Dias, V.V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B.N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., Berk, M., 2009. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. Expert Review of Neurotherapeutics 9 (7), 957–966.
40. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. (2007). Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. Bipolar Disord, 9(1), 128–135.

41. Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J., Pariante, C., … Binder, E. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. nature neuroscience, 16(1), 33-41.

42. Klimecki, O.M., Leiberg, S., Ricard, M. & Singer, T., (2014). Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. Soc. Cogn. Affect. Neurosci, 9, 873–879.
43. Kupfer et al. (2012) Major depressive disorder: new clinical , neurobiological , and treatment perspectives. Lancet 379:1049-55.
44. Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D.C., Miklowitz, D.J., Ochsner, K. & Green, M.F., (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. American Journal of Psychiatry, 170, 334–341.

45. Leverich, G. & Post, R. (2006) Course of bipolar illness after history of childhood trauma. The Lancet, 367(9516), 1040-1042. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68450-X

46. Lutz, A., Greischar, L., Rawlings, N., Ricard, M., & Davidson, R. (2004). Long term meditators self induce high amplitude gamma synchrony during mental practice. PNAS, 101, 16369-16373

47. Lysaker, P., Meyer, P., Evans, J. & Marks, K. (2001). Neurocognitive and Symptom Correlates of Self-Reported Childhood Sexual Abuse in Schizophrenia Spectrum Disorders. Annals of Clinical Psychiatry. 13(2), 89-92. doi.org/10.1023/A:1016667624487

48. Martínez-Arán, A., Torrent, C., Solé, B., Bonnín, M., Rosa, A., Sánchez-Moreno, J. & Vieta, E. (2011) Functional Remediation for Bipolar Disorder Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health, Clin Pract Epidemiol Ment Health, 7, 112-116. https://dx.doi.org/10.2174%2F1745017901107010112
49. Martino D et al. (2011) Theory of Mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. Psychiatry Research 189. 379-384.
50. Martino, D., Samamé, C. & Strejilevich, S. (2017). Social cognition in schizophrenia and bipolar disorder: Just quantitative differences..?. Schizophr Res, 183, 164-165. doi: 10.1016/j.schres.2016.11.023.

51. Martino, D.J., Strejilevich, S., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. J Affect Disord, 109(1-2), 149-156. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.232

52. Marvel et al. (2004). Cognitive and neurological impairment in mood disorders. Psychiatry Clin North Am 27. 19-36.
53. Matsuo et al. (2012) Neuronal correlates of Brain derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and morphometric anormalities in bipolar disorder. Neuropsychopharmacoloy 34: 1904-1913.
54. Miklowitz et al. (2007) Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. Arch Gen Psychiatry. 64(4):419-26.
55. Modelli et al. (2008) Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Psychoneuroendocrinology 33, 1004-1012.

56. Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., ... Pariante, C. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. Schizophr Res, 116(1-2), 234-242. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.013

57. Montag et al. (2012). Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self rated “empathic concern” in schizophrenia . Plos one 7(12):e51882.

58. Mullan et al. (2006) Course of bipolar illnes after history of childhood trauma. The Lancet vol 367 April 1040-1041.

59. Noto, M., Noto, C., Caribe, A., Miranda-Scippa, M., Nunez, S., Chavez, A., ... Brietzke, E. (2015). Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr, 37(4), 280-288.

60. Nuechterlein KH, Green MF, et al.(2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. The American journal of psychiatry. 2008 Feb;165(2):203-13.
61. Nuñez y cols. (2014) ¿ Se sustentan las guías GES en trabajos científicos financiados por los fondos de CONICYT?. Rev Med Chile. 142. 1540-1546.
62. Ochsner et al. (2008) The social emotional processing stream: five core construcs and their translational potencial for schizophrenia and beyond. Biol Psychiatry 64. 48-61.
63. Perez-Rodriguez MM., Mahon K., Russo M. Ungar, A. & Burdick, E. (2015). Oxytocin and Social Cognition in Affective and Psychotic Disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 25(2), 265-282.
64. Perez, C. & Spatz, C. (1994). Childhood victimization and long-term intellectual and academic outcomes. Child Abuse & Neglect, 18(8). 617-633.

65. Read, J., Sampson, M., Critchley, C. (2016). Are mental health services getting better at responding to abuse, assault and neglect?. Acta Psychiatr Scand, 134, 287–294.
66. Ríos, U., Moya, P.R.,Urrejola, O., Gonzalez, R., Hermosilla, J., Muñoz, P., Morán, J., Solervicens, P., Jiménez, J., 2020. El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con trastorno bipolar. Rev Med Chile148, 204-210.

67. Ríos, U, Villanueva, D., Urrejola, O., Barrientos, M. & Acuña, V. (2015). Conciencia de enfermedad y disfunción cognitiva en pacientes con Trastorno Bipolar en eutimia. Rev GPU. 11(2), 204-208. Recuperado de: revistagpu.cl/2015/GPU_junio_2015_PDF/INV_Conciencia.pdf

68. Robins y cols. (1991) Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchmetn area study. New York: The free press,
69. Rodrigues et al. (2009).Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactiviy in human. Proceedings of the national academy of Sciences. 106(50) 21437-41

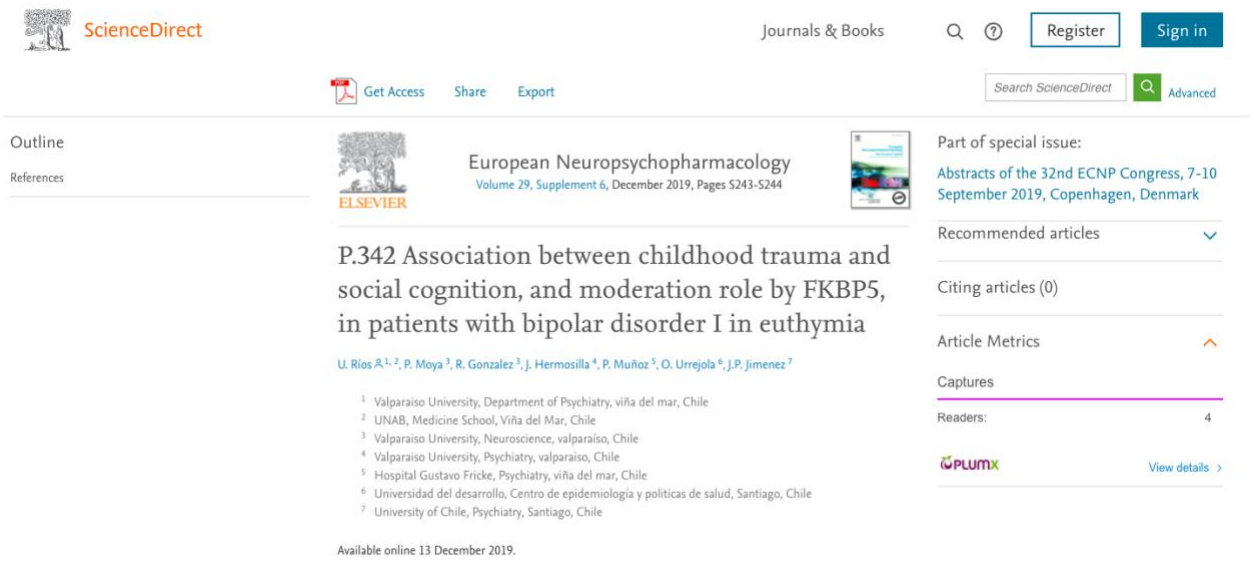
70. Russo, M., Mahon, K., Shanahan, M., Solon, C., Ramjas, E., Turpin, J., & Burdick, K. E. (2015). The association between childhood trauma and facial emotion recognition in adults with bipolar disorder. Psychiatry Research, 229(3), 771-776.

71. Samame C. (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. Psychiatry Research, 210, 1275–1286.
72. Sanches, M., Bauer, I., Galvez, J., ZuntaSoares, G. & Soares, J. (2015). The Management of Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Current Status and Perspectives. Am J Ther, 22(6), 477–486.
73. Scarr et al. (1983) How people make their own environments: a theory of genotype-environment effects . Child Development 54. 424-435.
74. Sheridan, M. A., Fox, N. A., Zeanah, C. H., McLaughlin, K. A. & Nelson, C. A. III.(2012). Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. Proc. Natl Acad. Sci. USA 109, 12927–12932
75. Singer, T., Klimecki, O.M., 2014. Empathy and compassion. Curr. Biol. 24, R875–R878.
76. Soeiro-de-souza, M.G., Soares, D., Petresco, D., Rodrigues dos Santos, D., Shikanai, D., Farid, W., ... Moreno, R. COMT Met (158) modulates facial emotion recognition in bipolar I disorder mood episodes. Journal of Affective Disorders, 136, 370–376.

77. Strejilevich, S. & Martino, D. (2013). Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: A comparison to test models of cognitive evolution. Journal of Affective Disorders, 150, 1188–1191.
78. Sugaya et al. (2012) Child physical abuse and adult mental health: a national study. J Trauma Stress. 25:384-92.
79. Taschereau-Dumouchel et al. (2016) BDNF Val 66met polymorphism is associated with self-reported empathy. Plos one 2016 DOI10.1371/jornal.pone.0149911.
80. Teicher M., Samson J. 2013. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. Am J Psychiatry. October 1; 170(10): 1114–1133.
81. Thompson, E. & Varela, F. (2001). Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. Trend on cognitive Science, 5, 418-425.
82. Tost et al. (2011). Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extendedlimbic system of healthy caucasian adults. Biology psychiatry 70(9): e37-e9.
83. Van Rheenen et al. (2014) Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. 2014 Acta Psychiatr Scand. Nov;130(5):397-405
84. Varela, F. (1995). Resonant cells assemblies: a new approach to cognitive functions and neuronal synchrony, Biol Res, 28, 81-95.
85. Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., … Bentall, R. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. Schizophr Bull, 38(4), 661-667.
86. Vicente y cols. (2002).Estudio Chileno de prevalencia de patología psiquiátrica. Rev Med Chile vol 130, n.5, pp 527-536
87. Wang et al. (2011) The association of genetic variation in CACNA1C with structure and function of a frotnotemporal system. Bipolar disorder. 13: 696-700.
88. Weissman y cols. (1996) Cross national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 276:293-9
89. WHO Library Cataloguing in publication data (2006). World Health Organization and international Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence.
90. Yatham y cols. (2005) Canadian Network for Mod and Anxiety Treatments (CANMAT) guidlines for the managment of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar disorders. 7(s3) 5-69.
91. WHO Library Cataloguing in publication data. (2006). World Health Organization and international Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43499/9241594365_eng.pdf;jsessionid=1A31FF99764F07CA0B8CDB7CD9EE26FA?sequence=1
92. Yatham, L., Torres, I., Malhi, G., Frangou, S., Glahn, D., Bearden, C. ... Chengappa, K. (2010). The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). Bipolar Disord, 12, 351–363.

Anexos

Se presenta poster y resumen : *"Association between childhood trauma and social cognition, and moderation role by FKBP5, in patients with bipolar disorder I in euthymia"*, publicado en European Neuropsychopharmacology (Vol. 29, Supplement 6, Dec 2019), trabajo presentado en el 32º congreso de la Sociedad Europea de Neuropsicofarmacología (32º ECNP-Dinamarca). El presente trabajo analizó el efecto moderador de FKBP5 , polimorfismo genético relacionado con la respuesta frente al estrés , entre la asociación entre maltrato infantil y cognición social en pacientes con TB tipo I.



ScienceDirect Journals & Books Register Sign in

Get Access Share Export Search ScienceDirect Advanced

Outline

References

ELSEVIER

European Neuropsychopharmacology

Volume 29, Supplement 6, December 2019, Pages S243-S244

Part of special issue:

Abstracts of the 32nd ECNP Congress, 7-10 September 2019, Copenhagen, Denmark

Recommended articles

Citing articles (0)

Article Metrics

Captures

Readers: 4

PLUMX View details

P.342 Association between childhood trauma and social cognition, and moderation role by FKBP5, in patients with bipolar disorder I in euthymia

U. Ríos [1,2], P. Moya [3], R. Gonzalez [3], J. Hermosilla [4], P. Muñoz [5], O. Urrejola [6], J.P. Jimenez [7]

[1] Valparaiso University, Department of Psychiatry, viña del mar, Chile
[2] UNAB, Medicine School, Viña del Mar, Chile
[3] Valparaiso University, Neuroscience, valparaiso, Chile
[4] Valparaiso University, Psychiatry, valparaiso, Chile
[5] Hospital Gustavo Fricke, Psychiatry, viña del mar, Chile
[6] Universidad del desarrollo, Centro de epidemiología y politicas de salud, Santiago, Chile
[7] University of Chile, Psychiatry, Santiago, Chile

Available online 13 December 2019.

P.342: Association between childhood trauma and social cognition, and moderation role by FKBP5, in patients with bipolar disorder I in euthymia

U. Ríos[1,2], P. Moya[3], R. Gonzalez[3], J. Hermosilla[4], P. Muñoz[5], O. Urrejola[6], J.P. Jimenez[7].
Email:ulisesrios@gmail.com
[1]Valparaiso University, Department of Psychiatry, Valparaíso, Chile.[2]UNAB, Medicine School, Viña del Mar, Chile.
[3]Valparaiso University, Neuroscience, Chile.[4]Valparaiso University,Chile.[5]Hospital Gustavo Fricke, Viña del mar, Chile.[6]Universidad del Desarrollo, Centro de epidemiología y políticas de salud, Santiago, Chile.[7]University of Chile, Santiago, Chile.

Introduction

Patients with Bipolar Disorder (BD) report higher rates of childhood maltreatment compared with healthy individuals (1). In this clinical group, childhood trauma and neglect are risk factors associated with a worse clinical course (2). Childhood trauma could be driving clinical outcomes through non-specific dimensions of psychopathology (3). Genetic disposition and environmental exposure are linked to psychiatric syndromes through several intermediate steps, such us emotion processing or cognitive functioning (4).

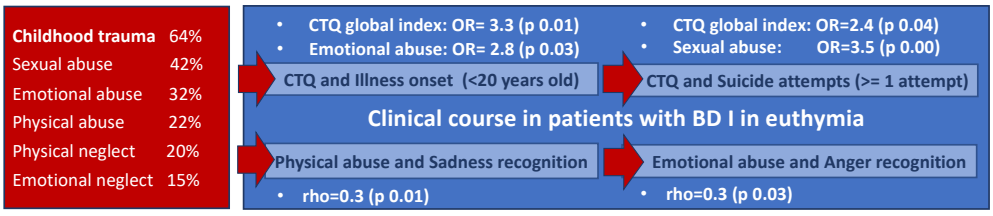
Methods

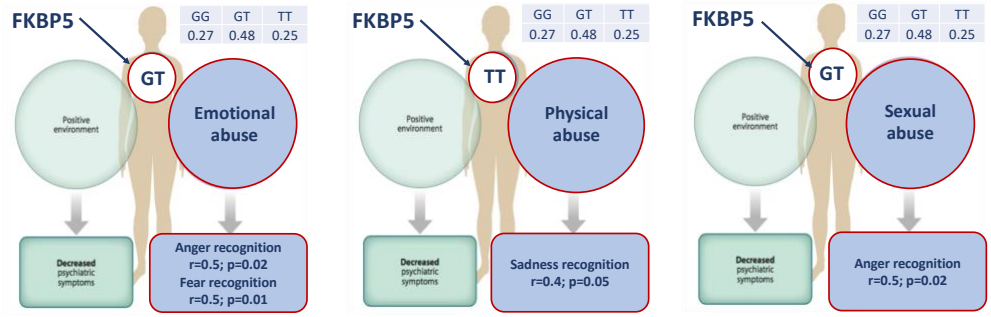
Cross-sectional design. Our sample consisted of 117 bipolar patients. The participants were recruited consecutively from psychiatric units (outpatients) of two hospitals in Chile. Euthymia was defined by Hamilton Depression Rating Scale≤8 and Young Mania Rating Scale ≤ 6 for at least 8 weeks. Social cognition was measured through TASIT (emotion recognition). The FKBP5 polymorphism was directly genotyped by the DNA arrays. Traumatic events during childhood were rated using a spanish version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).

Objective: To evaluate the association between childhood trauma, social cognitive functioning and genetic polymorphisms (FKBP5 rs 1360780) in patients with bipolar disorder type I in euthymia.

Results

1) We found a high frequency of childhood maltreatment (64%) in euthymic bipolar patients type I.
2) Childhood trauma (CT) and illness onset under 20 years old, showed an odds ratio of 3.3 C.I. [1.2– 9.2] (p<0.02). Childhood maltreatment was associated with suicide attempts (OR=2.4,p 0.04).
3) Significant correlations were observed for *emotional abuse* and *anger recognition* (rho 0.3; p< 0.03), and also for *physical abuse* and *sadness* (rho 0.3 ;p<0.01).
4) Positive correlations were observed for FKBP5-*T carriers* (GT or TT), childhood abuse (physical, sexual and emotional abuse) and social cognition (emotion recognition) compared to FKBP5-GG.





Conclusions

Our study is demonstrating that FKBP5 rs1360780 modulates the association between childhood abuse and social cognition. Our data demonstrate that both environment and genetic factors are important when targeting cognitive alterations in bipolar disorder. This data point to the need for an accurate and routine assessment of CT in patients with BD, given its relevant implications not only for illness prognosis (emphasizing the need of early intervention in order to prevent illness progression) but also for methodological issues in research about cognitive dysfunction in BD.

*This project was partially supported by a fellowship for U.Ríos from National Commission for Scientific and Technological Research (CONICYT); FONDECYT 1150166 and MIDAP. The authors declare that there are not conflicts of interest.
(1) Garno JL et al. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. Br J Psychiatry 2005. (2) Agnew-Blais, J., Danese. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016. (3) Aas, M. et al. The role of childhood trauma in bipolar disorders. Int. J. Bipolar Disord 2016. (4)Hornung OP and Heim CM . Gene–environment interactions and intermediate phenotypes: early trauma and depression. Front. Endocrinol 2014

Se presenta certificado de trabajo presentado en Congreso Nacional de Psiquiatría de la Sociedad de Psiquiatría , Neurología y Neurocirugía (SONEPSYN) 2019. El trabajo presentado fue premiado como la Mejor Investigación en Psiquiatría-2019.

SONEPSYN

PUERTO VARAS 2019

LXXIV

CONGRESO CHILENO DE NEUROLOGÍA, PSIQUIATRÍA Y NEUROCIRUGÍA

"DE LA TRANSMISIÓN ORAL A LA INNOVACIÓN EN NUESTROS DÍAS: MUJER Y CIENCIA"

La Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía
Certifica que el trabajo:

BDNF-RS6265 MODULA LA ASOCIACIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL Y FUNCIONAMIENTO EN COGNICIÓN SOCIAL EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I EN EUTIMIA.

Autor:
ULISES RÍOS DÍAZ

Co-autores:

PABLO MOYA RENÉ GONZALEZ JIMENA HERMOSILLA PAULINA MUÑOZ JUAN PABLO JIMENEZ

Fué Presentado en el LXXIV Congreso Chileno de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía 2019
los días 14, 15 Y 16 de noviembre de 2019,
realizado en el Hotel Enjoy Puerto Varas (Ex Patagónico)

Dra. Daniela Gómez
Presidenta LXXIV Congreso

Dr. Rómulo Melo
Coordinador General LXXIV Congreso

Dr. Lientur Taha
Presidente SONEPSYN

Your submission on Psychiatry Research and its impact on Mendeley Inbox ×

Palani, Mahalakshmi (ELS-CHN) <m.palani@elsevier.com> 20 Jun 2018, 03:41
to uarios@uc.cl

Dear Dr. Ulises Rios,

I hope my e-mail finds you well.

I am contacting you as a follow up of your submission, ""Empathy and Compassion alterations in patients with Bipolar Disorder: The forgotten affective route of Social Cognition"". I have checked the manuscript status and can confirm that your paper is currently under review. It is the journal's policy to use experts in the field so we can offer the best possible advice on submissions. When the required number of reviewers have submitted their recommendation, the status of your paper will change to 'Required Reviews Complete (EES) / Ready for decision (EVISE)'.

I would like to let you know about our new service (Mendeley Stats), which will benefit authors whose articles are accepted for publication.

Mendeley offers publication statistics to published authors. If you have authored an article and this is indexed in Scopus, Mendeley can provide you with an at-a-glance view of the impact of your published work in the wider world.

All you need to do is register on Mendeley and connect your Scopus author ID . If you are already a Mendeley user, then please complete your profile by connecting your Scopus author ID and uploading your preferred profile picture.

For any further queries, please contact the Mendeley team at mendeleyauthoroutreach@elsevier.com.

Kind regards,

Maha Palani
Journal Manager
ELSEVIER | Global Journals Production
m.palani@elsevier.com
www.elsevier.com

Revista MÉDICA de Chile

140 Años de Publicación Continua

CERTIFICADO

Certificamos que el manuscrito:

El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con trastorno bipolar

Cuyos autores son:

Ulises Ríos, Pablo R. Moya, Óscar Urrejola, Jimena Hermosilla, René Gonzalez, Paulina Muñoz, Javier Moran, Paula Solervicens, Juan Pablo Jiménez.

Fue publicado en el número FEBRERO de Revista Médica de Chile 2020; 148: 204-210.

Se otorga el presente certificado a petición de autor Dr. Felipe Ríos, otorgando autorización para ser incluido en el formato de su proyecto de tesis de doctorado en la Universidad Católica, haciendo alusión a la referencia completa de la publicación.

Santiago, junio 25 de 2020

Manuscript Details

Manuscript number	PSY_2020_2252
Title	The interaction of the oxytocin receptor gene and subtypes of child abuse on social cognition in euthymic patients with Bipolar Disorder Type I
Article type	Full Length Article

Abstract

Most studies on cognitive impairment in Bipolar Disorder (BD) have neglected the role of early stress, despite the high frequency of childhood maltreatment in this clinical group. The aim of this study was to establish a connection between a history of emotional, physical, and sexual abuse in childhood and social cognition (SC) functioning in patients with type I BD in euthymia, and to test a possible moderating effect of the polymorphism rs53576 in the oxytocin receptor (OXTR) gene. We found a high frequency of child abuse, indicating that BD patients who had been victims of physical and emotional abuse as children, and were carriers of the GG genotype at OXTR rs53576, displayed higher social cognition alterations, specifically in an emotion recognition test. The gene-environment interaction study presented here proposes a Differential Susceptibility model of a genetic polymorphism that can be plausibly associated with SC functioning. This evidence might help to identify at-risk clinical subgroups within a diagnostic category with well-established intra-group heterogeneity such as BD. Future research aimed at testing the inter-level impact of early stress constitutes an ethical-clinical duty in light of the high rates of childhood abuse reported in bipolar patients.

Keywords	bipolar disorder; social cognition; child abuse; oxytocin receptor gene; gen-environment interaction

Corresponding Author	Ulises Rios
Corresponding Author's Institution	Valparaiso University
Order of Authors	Ulises Rios, Javier Moran, Jimena Hermosilla, Rene Gonzalez, Paulina Muñoz, Luisa Herrera, Pablo Moya, Juan Pablo Jimenez
Suggested reviewers	Monica Aas, Paul Vöhringer, Sergio Strejilevich, cecilia samame, Diego Martino, Bruno Etain

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

cover letter OXTR .doc [Cover Letter]

Highlights.docx [Highlights]

AbstractOXTR.docx [Abstract]

tittle.docx [Title Page (with Author Details)]

manuscript final .docx [Manuscript File]

figure 1.JPG [Figure]

Tables.docx [Table]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Apéndice B

Cuestionario de Maltrato Infantil

(CTQ-SF)

Instrucciones: A continuación se presentan una serie de situaciones específicas durante la infancia que pueden variar en cuanto a frecuencia, por favor marca con una **X** la que mayormente haya representado tu situación.

Cuando yo era niño...		Nunca	Pocas veces	A veces	Muchas veces	Siempre
1	No tenía suficiente para comer					
2	Sabía que había alguien que me cuidara y protegiera					
3	Mis familiares me decían cosas como estúpido(a), perezoso(a), o feo(a)					
4	Mis padres estaban demasiado borrachos o consumían demasiado alcohol para cuidar a mi familia					
5	Había alguien de mi familia que me hacía sentir especial e importante					
6	Tuve que ponerme ropa sucia.					
7	Me sentí amado(a)					
8	Pensé que mis padres deseaban que yo nunca hubiera nacido.					
9	Alguien de mi familia me golpeo tan fuerte que tuve que ver un médico o ir al hospital					
10	No había nada que hubiera querido cambiar de mi familia					
11	Alguien en mi familia me golpeó tan fuerte que me dejó moretones o marcas					
12	Me pegaban con un cinturón, palo, cuerda o alguna otro cosa que me hiciera daño					
13	Las personas de mi familia nos cuidábamos unas a las otras					
14	Personas en mi familia me decían cosas que me herían o me ofendían					
15	Creo que fui abusado (a) físicamente					
16	Tuve una gran infancia					
17	Me golpeaban tan fuerte que un maestro, vecino o médico lo llego a notar.					
18	Sentí que alguien de mi familia me odiaba.					
19	Las personas de mi familia se sentían unidas					
20	Alguien trató de tocarme o trató que lo tocará de una manera sexual.					
21	Alguien me amenazó con hacerme daño o decir mentiras sobre mí, si no hacía algo sexual					
22	Tuve la mejor familia del mundo					
23	Alguien trató de obligarme a hacer cosas sexuales o ver cosas sexuales.					
24	Alguien me molestaba					
25	Creo que fui abusado(a) emocionalmente.					
26	Había alguien que me llevara al médico sí lo necesitaba.					
27	Creo que fui abusado(a) sexualmente					
28	Mi familia era una fuente de fuerza y apoyo.					

Bernstein et al. (2003).