



INFORME DE TENDENCIAS

POR DÓNDE VA LA CIENCIA

TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN SOBRE SALUD MENTAL



ABRIL 2023



MINISTERIO
DE DERECHOS SOCIALES
Y AGENDA 2030

SECRETARÍA DE ESTADO
DE DERECHOS SOCIALES



Centro de
Referencia
Estatad de
Atención
Psicosocial



Contenido

TENDENCIAS CIENTÍFICAS EN SALUD MENTAL Y TMG.....	3
<i>MANUSCRITOS EN ARXIV</i>	3
<i>MANUSCRITOS EN MEDRXIV Y BIORXIV</i>	5
<i>MANUSCRITOS EN PREPRINTS.ORG</i>	20



TENDENCIAS CIENTÍFICAS EN SALUD MENTAL Y TMG

NOTA: Estos artículos son pre-impresiones, es decir, manuscritos originales que no han sido revisados por pares. Informan de nuevas investigaciones que aún no han sido evaluadas.

Periodo de búsqueda: **1 de abril a 27 de abril de 2023.**

Búsqueda: severe mental disorder OR severe mental illness.

MANUSCRITOS EN ARXIV

arXiv es un servicio de distribución gratuita y de acceso libre a manuscritos relacionadas con diversas áreas de conocimiento: física, matemáticas, informática, biología cuantitativa, finanzas cuantitativas, estadística, ingeniería eléctrica, ciencia de sistemas y economía.

Fundado por Paul Ginsparg, lo mantiene y gestiona Cornell Tech. <https://arxiv.org/>

Área de conocimiento: Ciencias de la informática > Sonido

Título	Using Mobile Data and Deep Models to Assess Auditory Verbal Hallucinations
Autoría	Shayan Mirjafari, Subigya Nepal, Weichen Wang, Andrew T. Campbell.
Acceso	https://doi.org/10.48550/arXiv.2304.11049
Resumen	La alucinación es una percepción aparente en ausencia de estímulos sensoriales externos reales. Una alucinación auditiva es la percepción de oír sonidos que no son reales. Una forma habitual de alucinación auditiva es oír voces en ausencia de interlocutores, lo que se conoce como Alucinación Verbal Auditiva (AVA). Las AVA son fragmentos de la creación de la mente que se producen sobre todo en personas diagnosticadas de enfermedades mentales como el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Evaluar la valencia de las voces alucinadas (es decir, cómo de negativas o positivas son las voces) puede ayudar a medir la gravedad de una enfermedad mental. Estudiamos a N=435 individuos, que experimentan la audición de voces, para evaluar la alucinación verbal auditiva. Los participantes informan de la valencia de las voces que oyen cuatro veces al día durante un mes a través de evaluaciones ecológicas momentáneas con preguntas que tienen cuatro escalas de respuesta que van desde “en absoluto” hasta “extremadamente”.



	<p>Recogemos estos autoinformes como la supervisión de la valencia de los eventos AVA a través de una aplicación móvil. Utilizando la aplicación, los participantes también graban diarios de audio para describir verbalmente el contenido de las voces alucinadas. Además, recogemos pasivamente datos de detección móvil como señales contextuales. A continuación, experimentamos con el grado de predicción de una alucinación verbal auditiva a partir de las señales lingüísticas y contextuales del diario de audio y los datos de detección móvil. Por último, mediante técnicas de aprendizaje por transferencia y fusión de datos, entrenamos un modelo de red neuronal que predice la valencia de la alucinación verbal auditiva con un rendimiento del 54% en el top-1 y del 72% en el top-2 de la puntuación F1.</p>
Abstract	<p>Hallucination is an apparent perception in the absence of real external sensory stimuli. An auditory hallucination is a perception of hearing sounds that are not real. A common form of auditory hallucination is hearing voices in the absence of any speakers which is known as Auditory Verbal Hallucination (AVH). AVH is fragments of the mind's creation that mostly occur in people diagnosed with mental illnesses such as bipolar disorder and schizophrenia. Assessing the valence of hallucinated voices (i.e., how negative or positive voices are) can help measure the severity of a mental illness. We study N=435 individuals, who experience hearing voices, to assess auditory verbal hallucination. Participants report the valence of voices they hear four times a day for a month through ecological momentary assessments with questions that have four answering scales from "not at all" to "extremely". We collect these self-reports as the valence supervision of AVH events via a mobile application. Using the application, participants also record audio diaries to describe the content of hallucinated voices verbally. In addition, we passively collect mobile sensing data as contextual signals. We then experiment with how predictive these linguistic and contextual cues from the audio diary and mobile sensing data are of an auditory verbal hallucination event. Finally, using transfer learning and data fusion techniques, we train a neural net model that predicts the valence of AVH with a performance of 54% top-1 and 72% top-2 F1 score.</p>
Temas	<p>Sonido; Interacción Persona-Ordenador; Aprendizaje automático; Procesamiento de audio y voz.</p>
Disponible desde	<p>20 de abril de 2023.</p>



MANUSCRITOS EN MEDRXIV Y BIORXIV

Son servidores de archivado y distribución en línea y gratuito de manuscritos no publicados (preprints), en el área de las ciencias médicas, clínicas y ciencias relacionadas.

medRxiv: fundado por Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), una institución educativa y de investigación sin ánimo de lucro, la Universidad de Yale y BMJ, un proveedor mundial de conocimientos sobre atención sanitaria. <https://www.medrxiv.org/>

bioRxiv: gestionado por Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), una institución educativa y de investigación sin ánimo de lucro. <https://www.biorxiv.org/>

Área de conocimiento: Psiquiatría y Psicología clínica

Título	Screening for Post-Traumatic Stress Disorder following Childbirth using the Peritraumatic Distress Inventory
Autoría	Kathleen M. Jagodnik, View ORCID Profile Tsachi Ein-Dor, View ORCID Profile Sabrina J. Chan, Adi Titelman Ashkenazy, View ORCID Profile Alon Bartal, View ORCID Profile Sharon Dekel.
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.23.23288976
Resumen	<p>Antecedentes: La morbilidad psiquiátrica materna incluye una serie de psicopatologías; una de ellas es el trastorno de estrés postraumático (TEPT) que se desarrolla tras una experiencia traumática del parto y puede menoscabar la salud materna e infantil. Aunque la evaluación de los problemas de salud mental maternos está integrada en la atención perinatal rutinaria, sigue faltando el cribado del TEPT relacionado con el parto (TEPT-P). La angustia emocional aguda en respuesta a un acontecimiento traumático se asocia estrechamente con el TEPT. El breve Inventario de Angustia Peritraumática (PDI) de 13 ítems es una herramienta común para evaluar la angustia aguda en individuos que no han dado a luz. Se desconoce en qué medida el PDI especificado para el parto puede clasificar a las mujeres con probabilidad de presentar TEPT-P.</p> <p>Objetivos: Se buscó determinar la utilidad del PDI para detectar TEPT-P en el período posparto temprano. Esto implicó examinar las propiedades psicométricas del PDI especificado para el parto, en relación con su estructura factorial, y establecer un punto de corte óptimo para la clasificación de las mujeres con alta vs. baja probabilidad de endosar TEPT-P. Diseño del estudio: Una muestra de 3.039 mujeres elegibles que habían dado a luz recientemente proporcionaron información sobre su</p>



salud mental y la experiencia del parto. Completaron el PDI en relación con su parto reciente y una prueba de síntomas de TEPT para determinar el TEPT-P. Se empleó el Análisis Gráfico Exploratorio (AGE) y el análisis bootstrapping para revelar la estructura factorial del PDI y el valor de corte óptimo del PDI para la clasificación TEPT-P.

Resultados: El análisis factorial del PDI muestra dos factores estables fuertemente correlacionados basados en una versión modificada de 12 ítems del PDI consistente en (1) emociones negativas y (2) excitación corporal y valoración de amenaza en relación con el parto reciente. Esta estructura concuerda en gran medida con estudios previos de individuos que experimentaron angustia aguda resultante de otras formas de trauma. Una puntuación de 15 o más en el PDI modificado produce una fuerte sensibilidad y especificidad. El 88% de las mujeres con un TEPT-P positivo en los primeros meses posparto y el 93% con un TEPT-P negativo son identificadas como tales utilizando el punto de corte establecido.

Conclusiones: Nuestro trabajo revela que un breve cribado de autoinforme relativo a las reacciones emocionales inmediatas de la mujer al parto que utiliza nuestra herramienta PDI modificada puede detectar a las mujeres con probabilidad de endosar TEPT-P en el período posparto temprano. Esta forma de evaluación de la salud mental materna puede servir como paso inicial del tratamiento de los síntomas para, en última instancia, prevenir la manifestación de síntomas crónicos. Se necesita investigación futura para examinar la utilidad de emplear el PDI como una evaluación realizada durante la estancia de hospitalización por maternidad en mujeres después de partos complicados para orientar aún más las recomendaciones para implementar el cribado de salud mental materna para mujeres con alto riesgo de desarrollar TEPT-P.

Abstract

Background: Maternal psychiatric morbidities include a range of psychopathologies; one condition is post-traumatic stress disorder (PTSD) that develops following a traumatic childbirth experience and may undermine maternal and infant health. Although assessment for maternal mental health problems is integrated in routine perinatal care, screening for maternal childbirth-related PTSD (CB-PTSD) remains lacking. Acute emotional distress in response to a traumatic event strongly associates with PTSD. The brief 13-item Peritraumatic Distress Inventory (PDI) is a common tool to assess acute distress in non-postpartum individuals. How well the PDI specified to childbirth can classify women likely to endorse CB-PTSD is unknown. Objectives: We sought to determine the utility of the PDI to detect CB-PTSD in the early postpartum period. This involved examining the psychometric



properties of the PDI specified to childbirth, pertaining to its factorial structure, and establishing an optimal cutoff point for the classification of women with high vs. low likelihood of endorsing CB-PTSD. Study Design: A sample of 3,039 eligible women who had recently given birth provided information about their mental health and childbirth experience. They completed the PDI regarding their recent childbirth event, and a PTSD symptom screen to determine CB-PTSD. We employed Exploratory Graph Analysis (EGA) and bootstrapping analysis to reveal the factorial structure of the PDI and the optimal PDI cutoff value for CB-PTSD classification.

Results: Factor analysis of the PDI shows two strongly correlated stable factors based on a modified 12-item version of the PDI consisting of (1) negative emotions and (2) bodily arousal and threat appraisal in regard to recent childbirth. This structure largely accords with prior studies of individuals who experienced acute distress resulting from other forms of trauma. We report that a score of 15 or higher on the modified PDI produces strong sensitivity and specificity. 88% of women with a positive CB-PTSD screen in the first postpartum months and 93% with a negative screen are identified as such using the established cutoff.

Conclusions: Our work reveals that a brief self-report screening concerning a woman's immediate emotional reactions to childbirth that uses our modified PDI tool can detect women likely to endorse CB-PTSD in the early postpartum period. This form of maternal mental health assessment may serve as the initial step of managing symptoms to ultimately prevent chronic symptom manifestation. Future research is needed to examine the utility of employing the PDI as an assessment performed during maternity hospitalization stay in women following complicated deliveries to further guide recommendations to implement maternal mental health screening for women at high risk for developing CB-PTSD.

Disponible desde

26 de abril de 2023.

Título A generalizable functional connectivity signature characterizes brain dysfunction and links to rTMS treatment response in cocaine use disorder

Autoría Kanhao zhao, Gregory A. Fonzo, Hua Xie, Desmond J. Oathes, Corey J. Keller, Nancy Carlisle, Amit Etkin, Eduardo A Garza-Villarreal, Yu Zhang.

Acceso <https://doi.org/10.1101/2023.04.21.23288948>



Resumen

El trastorno por consumo de cocaína (TCC) es un trastorno prevalente por abuso de sustancias, y la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr) ha demostrado su potencial para reducir el deseo de consumir cocaína. Sin embargo, se carece de un biomarcador robusto y replicable para el fenotipado del TCC, y la asociación entre los fenotipos cerebrales del TCC y la respuesta al tratamiento sigue sin estar clara. Nuestro estudio establece con éxito una firma de conectividad funcional validada por corsé para el fenotipado preciso de TCC, utilizando imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo de una cohorte de descubrimiento, y demostró su generalizabilidad en una cohorte de replicación independiente. Identificamos FCs fenotípicas que implican un aumento de la conectividad entre la red visual y la red de atención dorsal, y entre la red de control frontoparietal y la red de atención ventral, así como una disminución de la conectividad entre la red de modo por defecto y la red límbica en pacientes con TCC en comparación con los controles sanos. Estas conexiones anormales se correlacionaron significativamente con otros antecedentes de consumo de drogas y disfunciones cognitivas, como la impulsividad no planificadora. Utilizamos las FCs discriminatorias de TCC para predecir la respuesta al tratamiento con EMTr en pacientes con TCC que recibían EMTr activa (N = 25) o simulada (N = 20) por separado, encontrando que las FCs más predictivas para las respuestas al tratamiento activo implicaban las redes de control frontoparietal y de modo por defecto. Nuestros hallazgos proporcionan información sobre los mecanismos neurobiológicos del TCC y la asociación entre los fenotipos del TCC y la respuesta al tratamiento con EMTr, ofreciendo objetivos prometedores para el futuro desarrollo terapéutico.

Abstract

Cocaine use disorder (CUD) is a prevalent substance abuse disorder, and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has shown potential in reducing cocaine cravings. However, a robust and replicable biomarker for CUD phenotyping is lacking, and the association between CUD brain phenotypes and treatment response remains unclear. Our study successfully establish a corss-validated functional connectivity signature for accurate CUD phenotyping, using resting-state functional magnetic resonance imaging from a discovery cohort, and demonstrated its generalizability in an independent replication cohort. We identified phenotyping FCs involving increased connectivity between the visual network and dorsal attention network, and between the frontoparietal control network and ventral attention network, as well as decreased connectivity between the default mode network and limbic network in CUD patients compared to healthy controls. These abnormal



	connections correlated significantly with other drug use history and cognitive dysfunctions, like non-planning impulsivity. We used the CUD-discriminative FCs to predict rTMS treatment response in CUD patients receiving either active (N = 25) or sham rTMS (N = 20) separately, finding that the most predictive FCs for active treatment responses were involving the frontoparietal control and default mode networks. Our findings provide insights into the neurobiological mechanisms of CUD and the association between CUD phenotypes and rTMS treatment response, offering promising targets for future therapeutic development.
Disponible desde	26 de abril de 2023.

Título	Widespread alterations of diffusion tensor imaging metrics in patients with schizophrenia without current auditory hallucinations
Autoría	Stener Nerland, Nora Berz Slapø, Claudia Barth, Lynn Mørch-Johnsen, Kjetil Nordbø Jørgensen, Dani Beck, Laura A. Wortinger, Lars T. Westlye, Erik G. Jönsson, Ole A. Andreassen, Ivan I. Maximov, Oliver M. Geier, Ingrid Agartz
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.18.23288743
Resumen	<p>Antecedentes: Los estudios han relacionado las alucinaciones auditivas (AA) en los trastornos del espectro esquizofrénico (SCZ) con una microestructura de la sustancia blanca cerebral alterada dentro del circuito de procesamiento auditivo y del lenguaje (CPAL). Sin embargo, la distribución neuroanatómica y la especificidad del CPAL siguen sin estar claras. Aquí, investigamos la relación entre AA y DTI entre pacientes con SCZ utilizando imágenes con tensor de difusión (DTI).</p> <p>Métodos: Se incluyeron pacientes con SCZ con (AA+; n=59) y sin (AA-; n=81) AA actual, y 140 controles emparejados por edad y sexo. Se extrajeron la anisotropía fraccional (AF), la difusividad media (DM), la difusividad radial (DR) y la difusividad axial (DA) de 39 tractos de fibras. Se utilizó el análisis de componentes principales (ACP) para identificar factores generales de variación entre los tractos de fibras y las métricas DTI. Se utilizaron modelos de regresión ajustados por sexo, edad y edad² para comparar las métricas DTI por tractos y los factores ACP entre AA+, AA- y controles sanos y para evaluar las asociaciones con las características clínicas.</p> <p>Resultados: Se observaron diferencias generalizadas con respecto a los controles en la DM y la DR en pacientes sin AA actual. Sólo se observaron diferencias limitadas en dos tractos de fibras entre AA+ y controles. Los factores ACP unimodales basados en DM, DR y DA, así como los factores</p>



	<p>ACP multimodales, difirieron significativamente en relación con los controles para AA-, pero no para AA+. No encontramos ninguna asociación significativa entre los factores ACP y las características clínicas.</p> <p>Conclusiones: Contrariamente a estudios previos, las métricas DTI difirieron principalmente en pacientes sin AA actual en comparación con los controles, lo que indica una distribución neuroanatómica generalizada. Nuestros resultados desafían la noción de que la alteración de las métricas DTI en el CPAL es una característica específica subyacente a la AA.</p>
Abstract	<p>Background: Studies have linked auditory hallucinations (AH) in schizophrenia-spectrum disorders (SCZ) to altered cerebral white matter microstructure within the language and auditory processing circuitry (LAPC). However, the neuroanatomical distribution and specificity to the LAPC remains unclear. Here, we investigated the relationship between AH and DTI among patients with SCZ using diffusion tensor imaging (DTI).</p> <p>Methods: We included patients with SCZ with (AH+; n=59) and without (AH-; n=81) current AH, and 140 age-and-sex-matched controls. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), and axial diffusivity (AD) were extracted from 39 fibre tracts. We used principal component analysis (PCA) to identify general factors of variation across fibre tracts and DTI metrics. Regression models adjusted for sex, age, and age² were used to compare tract-wise DTI metrics and PCA factors between AH+, AH-, and healthy controls and to assess associations with clinical characteristics.</p> <p>Results: Widespread differences relative to controls were observed for MD and RD in patients without current AH. Only limited differences in two fibre tracts were observed between AH+ and controls. Unimodal PCA factors based on MD, RD, and AD, as well as multimodal PCA factors, differed significantly relative to controls for AH-, but not AH+. We did not find any significant associations between PCA factors and clinical characteristics.</p> <p>Conclusions: Contrary to previous studies, DTI metrics differed mainly in patients without current AH compared to controls, indicating a widespread neuroanatomical distribution. Our results challenge the notion that altered DTI metrics in the LAPC is a specific feature underlying AH.</p>
Disponible desde	20 de abril de 2023.



Título	Digital psychosocial intervention for older adults with subthreshold depression in primary care in Brazil (PRODIGITAL): protocol for an individually randomised controlled trial
Autoría	Thiago Vinicius Nadaletto Didone, Carina Akemi Nakamura, Nadine Seward, Felipe Azevedo Moretti, Monica Souza dos Santos, Mariana Mendes de Sá Martins, Luara Aragoni Pereira, Evelyn da Silva Bitencourt, Marcelo Oliveira da Costa, Caio Hudson Queiroz de Souza, Gabriel Macias de Oliveira, Marcelo Machado, Jamie Murdoch, Pepijn Van de Ven, William Hollingworth, Tim J. Peters, Ricardo Araya, Marcia Scazufca.
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.06.23288257
Resumen	<p>Antecedentes: La depresión subumbral es un factor de riesgo sustancial para el desarrollo de la depresión mayor y se asocia, por ejemplo, a un peor estado de salud en los adultos mayores, a discapacidades funcionales y a una menor calidad de vida. Hay una escasez de intervenciones psicosociales rentables para esta población en la atención primaria en todo el mundo, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.</p> <p>Objetivo: Evaluaremos la efectividad y la relación coste-efectividad del Programa Viva Vida, una intervención psicosocial digital de 6 semanas para el tratamiento de adultos mayores con depresión subumbral en atención primaria.</p> <p>Métodos: Un ensayo controlado aleatorizado individual de dos brazos con una proporción de asignación de 1:1 con evaluaciones económicas y de proceso integradas. Reclutaremos 450 individuos de 60 años o más con depresión subumbral (esencialmente, al menos 5 y por debajo de 10 en el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 ítems (PHQ-9)) registrados en una de las 46 clínicas de atención primaria de Guarulhos, Brasil. La intervención consiste en un paquete psicosocial digital de autoayuda de 6 semanas de duración entregado a través de mensajes automáticos de WhatsApp (audio y visuales), con contenidos de psicoeducación y activación conductual adaptados de nuestra intervención PROACTIVE evaluada previamente. Se trata de 48 mensajes, enviados dos veces al día, cuatro días a la semana. Los participantes del brazo de control recibirán un único mensaje con información general sobre la depresión. El resultado primario es el PHQ-9 a los tres meses de seguimiento. La rentabilidad de la intervención se evaluará a los cinco meses. Una evaluación detallada del proceso explorará el contexto y los resultados de la implementación.</p> <p>Discusión: El programa Viva Vida es una intervención psicosocial digital innovadora que se realiza a través de mensajes de WhatsApp sin la participación de profesionales sanitarios. Se espera que los resultados</p>



de este estudio contribuyan al desarrollo de modelos sencillos y rentables de intervenciones de autoayuda a distancia para reducir los síntomas depresivos entre los adultos mayores con depresión subumbral en la atención primaria.

El protocolo está registrado en el Registro Brasileiro de Ensayos Clínicos (ReBEC) (RBR-6c7ghfd).

Abstract

Background: Subthreshold depression is a substantial risk factor for the development of major depression and is, for example, associated with poorer health in older adults, functional disabilities, and reduced quality of life. There is a paucity of cost-effective psychosocial interventions for this population in primary care worldwide, particularly in low- and middle-income countries.

Objective: We will evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Viva Vida Programme, a 6-week digital psychosocial intervention for treating older adults with subthreshold depression in primary care.

Methods: A two-arm, individually randomised controlled trial with a 1:1 allocation ratio with integrated economic and process evaluations. We will recruit 450 individuals 60 years of age and older with subthreshold depression (essentially, at least 5 and below 10 on the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)) registered with one of the 46 primary care clinics in Guarulhos, Brazil. The intervention comprises a 6-week self-help digital psychosocial package delivered via automated WhatsApp messages (audio and visual), with psychoeducation and behavioural activation contents adapted from our previously-evaluated PROACTIVE intervention. It involves 48 messages, delivered twice-daily, four days a week. Participants in the control arm will receive a single message with general information about depression. The primary outcome is PHQ-9 at the three-month follow-up. The cost-effectiveness of the intervention will be assessed at five months. A detailed process evaluation will explore context and implementation outcomes.

Discussion: The Viva Vida Programme is an innovative digital psychosocial intervention delivered via WhatsApp messaging without the participation of health professionals. The results of this study will hopefully contribute to the development of simple and cost-effective models of remote self-help interventions for reducing depressive symptoms among older adults with subthreshold depression in primary care.



	Trial registration The protocol is registered with Registro Brasileiro de Ensaios Clinicos (ReBEC) (RBR-6c7ghfd).
Disponible desde	7 de abril de 2023.

Área de conocimiento: Investigación en Atención Primaria

Título	Trauma informed co-production: Collaborating and combining expertise to improve access to primary care with women with complex needs
Autoría	Helen McGeown, Lucy Potter, Tracey Stone, Julie Swede, Helen Cramer, Bridging Gaps group, Jeremy Horwood, Maria Carvalho, Florrie Connell, Gene Feder, Michelle Farr.
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.21.23288783
Resumen	<p>Introducción: Los sectores de la sanidad, la asistencia social, la beneficencia y la justicia reconocen cada vez más la necesidad de contar con servicios informados sobre el trauma que traten de reconocer los signos del trauma, ofrezcan vías adecuadas para la recuperación y garanticen que los servicios capacitan a las personas en lugar de volver a traumatizarlas. La colaboración con las personas traumatizadas es fundamental para el desarrollo de estos servicios. Los principios de coproducción pueden ofrecer un marco útil para esta colaboración, debido a su énfasis en la experiencia vivida y a su intención de abordar los desequilibrios de poder y promover la equidad. El objetivo de este artículo es examinar los principios de la coproducción y la información sobre el trauma para considerar hasta qué punto se solapan y explorar cómo adaptar los enfoques de coproducción para ayudar a las personas que han sufrido un trauma.</p> <p>Métodos: Bridging Gaps es una colaboración entre mujeres que han sufrido traumas complejos, una organización benéfica que las apoya, médicos de atención primaria e investigadores sanitarios para mejorar el acceso a una atención primaria informada sobre el trauma. Mediante el uso de principios de coproducción, nos propusimos garantizar que las mujeres que han sufrido traumas fueran las principales responsables de la toma de decisiones a lo largo del proyecto. A través de notas reflexivas (n=19), observaciones de reuniones (n=3), entrevistas con personas implicadas en el proyecto (n=9) y debates de grupo reflexivos sobre nuestras experiencias, compartimos aprendizajes, éxitos y fracasos. El</p>



análisis de los datos siguió un enfoque marco, utilizando principios informados por el trauma.

Resultados: Los procesos de coproducción pueden requerir adaptación cuando se trabaja con personas que han sufrido traumas. Destacamos la necesidad de una estrecha colaboración, flexibilidad y transparencia en torno a las dinámicas de poder, prestando especial atención a los aspectos del poder que son menos visibles. Compartir experiencias puede reactivar el trauma. Las personas que trabajan en coproducción deben comprender el trauma y cómo puede afectar a la sensación de seguridad psicológica de una persona. La financiación a largo plazo es vital para que los proyectos dispongan de tiempo suficiente para establecer la confianza y obtener resultados tangibles.

Conclusiones: Los principios de coproducción son muy adecuados a la hora de desarrollar servicios informados sobre el trauma. Hay que tener más en cuenta si las personas comparten experiencias vividas y cómo lo hacen, la necesidad de espacios seguros, la honestidad y la humildad, la difícil dinámica entre la capacitación y la seguridad, y si puede ser útil desdibujar los límites y cuándo. Nuestras conclusiones pueden aplicarse a la formulación de políticas, la financiación y la prestación de servicios para que los procesos de coproducción tengan más en cuenta el trauma.

Abstract

Introduction: Health, social care, charitable and justice sectors are increasingly recognising the need for trauma-informed services that seek to recognise signs of trauma, provide appropriate paths to recovery, and ensure that services enable people rather than re-traumatise. Foundational to the development of trauma-informed services is collaboration with people with lived experience of trauma. Co-production principles may provide a useful framework for this collaboration, due to their emphasis on lived experience, and intent to address power imbalances and promote equity. This article aims to examine trauma-informed and co-production principles to consider the extent to which they overlap and explore how to tailor co-production approaches to support people who have experienced trauma. Methods: Bridging Gaps is a collaboration between women who have experienced complex trauma, a charity that supports them, primary care clinicians and health researchers to improve access to trauma-informed primary care. Using co-production principles, we aimed to ensure that women who have experienced trauma were key decision-makers throughout the project. Through reflective notes (n=19), observations of meetings (n=3), interviews with people involved in the project (n=9) and reflective group discussions on our experiences, we share learning, successes and failures. Data analysis followed a framework approach, using trauma-



	<p>informed principles. Results: Co-production processes can require adaptation when working with people who have experienced trauma. We emphasise the need for close partnership working, flexibility, and transparency around power dynamics, paying particular attention to aspects of power that are less readily visible. Sharing experiences can re-trigger trauma. People conducting co-production work need to understand trauma and how this may impact upon an individual's sense of psychological safety. Long-term funding is vital to enable projects to have enough time for establishment of trust and delivery of tangible results. Conclusions: Co-production principles are highly suitable when developing trauma-informed services. Greater consideration needs to be given as to whether and how people share lived experiences, the need for safe spaces, honesty and humility, difficult dynamics between empowerment and safety, and whether and when blurring boundaries may be helpful. Our findings have applicability to policy-making, funding and service provision to enable co-production processes to become more trauma-informed.</p>
Disponible desde	26 de abril de 2023.

Área de conocimiento: Epidemiología

Título	Depressive symptoms are associated with DNA methylation age acceleration in a cross-sectional analysis of adults over age 50 in the United States
Autoría	Herong Wang, Kelly M. Bakulski, Freida Blostein, Brittany R. Porath, John Dou, Cesar Higgins Tejera, Erin B. Ware.
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.24.23289052
Resumen	<p>Antecedentes: El trastorno depresivo mayor afecta al bienestar mental y acelera la edad de metilación del ADN, un marcador del envejecimiento biológico. Los síntomas depresivos subclínicos y el envejecimiento de la metilación del ADN no han sido explorados.</p> <p>Objetivo: Evaluar la asociación transversal entre los síntomas depresivos y el envejecimiento acelerado de la metilación del ADN entre adultos estadounidenses mayores de 50 años.</p> <p>Métodos: Se incluyeron 3.793 participantes de la ola de 2016 del Estudio de Salud y Jubilación. Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos y se operacionalizaron como alto versus bajo/no. La metilación del ADN sanguíneo GrimAge se regresionó sobre la edad cronológica para</p>



obtener la aceleración. La regresión lineal múltiple evaluó la relación entre los síntomas depresivos elevados y la aceleración GrimAge, controlando los factores demográficos, las conductas de salud y las proporciones de los tipos de células. Se investigaron las asociaciones estratificadas por sexo y raza/etnia.

Resultados: El 42% de los participantes eran varones, el 14% presentaba síntomas depresivos elevados, el 44% había acelerado su GrimAge y tenían una edad media de 70 años. En nuestro modelo totalmente ajustado, aquellos con síntomas depresivos elevados tenían 0,40 (IC 95%: 0,06, 0,73) años de GrimAge acelerado, en comparación con aquellos con síntomas depresivos bajos/sin síntomas depresivos. La asociación entre los síntomas depresivos y la aceleración del GrimAge fue mayor en los participantes varones ($P = 0,04$).

Conclusiones: Los síntomas depresivos más altos se asociaron con la aceleración de la edad de metilación del ADN entre los adultos mayores.

Abstract

Background: Major depressive disorder affects mental well-being and accelerates DNA methylation age, a marker of biological aging. Subclinical depressive symptoms and DNA methylation aging have not been explored.

Objective: To assess the cross-sectional association between depressive symptoms and accelerated DNA methylation aging among United States adults over age 50.

Methods: We included 3,793 participants from the 2016 wave of the Health and Retirement Study. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression scale and operationalized as high versus low/no. Blood DNA methylation GrimAge was regressed on chronologic age to obtain acceleration. Multiple linear regression assessed the relationship between high depressive symptoms and GrimAge acceleration, controlling for demographic factors, health behaviors, and cell type proportions. We investigated sex and race/ethnicity stratified associations.

Results: Participants were 42% male, 14% had high depressive symptoms, 44% had accelerated GrimAge, and were mean age 70 years. In our fully adjusted model, those with high depressive symptoms had 0.40 (95%CI: 0.06, 0.73) years accelerated GrimAge, compared to those with low/no depressive symptoms. The association between depressive symptoms and GrimAge acceleration was larger in male participants ($P = 0.04$).

Conclusion: Higher depressive symptoms were associated with accelerated DNA methylation age among older adults.



Disponible desde 25 de abril de 2023.

Área de conocimiento: Neurociencia

Título	Transcriptional dissection of symptomatic profiles across the brain of men and women with depression
Autoría	Samaneh Mansouri, André M Pessoni, Arturo M Rivera, Carol A. Tamminga, Eric Parise, Gustavo Turecki, Eric J. Nestler, Ting-Huei Chen, Benoit Labonté
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.21.537733
Resumen	<p>El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las causas más importantes de discapacidad en todo el mundo. Aunque trabajos recientes han aportado información sobre las alteraciones moleculares en el cerebro de pacientes con TDM, sigue sin estar claro si estas firmas moleculares pueden asociarse con la expresión de dominios sintomáticos específicos en hombres y mujeres. Aquí identificamos módulos génicos específicos de cada sexo asociados con la expresión del TDM, combinando la expresión génica diferencial y análisis de redes de co-expresión en seis regiones cerebrales corticales y subcorticales. Nuestros resultados muestran niveles variables de homología de redes entre hombres y mujeres en todas las regiones cerebrales, aunque la asociación entre estas estructuras y la expresión del TDM sigue siendo altamente específica del sexo. Refinamos estas asociaciones a varios dominios sintomáticos e identificamos firmas transcripcionales asociadas con distintas vías funcionales, incluyendo la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica, los procesos metabólicos y la transducción de señales intracelulares, a través de regiones cerebrales asociadas con distintos perfiles sintomáticos de forma específica para cada sexo. En la mayoría de los casos, estas asociaciones eran específicas de varones o mujeres con TDM, aunque también se identificó un subconjunto de módulos génicos asociados con características sintomáticas comunes en ambos sexos. En conjunto, nuestros hallazgos sugieren que la expresión de distintos dominios sintomáticos del TDM está asociada con estructuras transcripcionales específicas del sexo en las regiones cerebrales.</p>
Abstract	<p>Major depressive disorder (MDD) is one of the most important causes of disability worldwide. While recent work provides insights into the molecular alterations in the brain of patients with MDD, whether these molecular signatures can be associated with the expression of specific</p>



	<p>symptom domains in males and females remains unclear. Here, we identified sex-specific gene modules associated with the expression of MDD, combining differential gene expression and co-expression network analyses in six cortical and subcortical brain regions. Our results show varying levels of network homology between males and females across brain regions, although the association between these structures and the expression of MDD remains highly sex-specific. We refined these associations to several symptom domains and identified transcriptional signatures associated with distinct functional pathways, including GABAergic and glutamatergic neurotransmission, metabolic processes, and intracellular signal transduction, across brain regions associated with distinct symptomatic profiles in a sex-specific fashion. In most cases, these associations were specific to males or to females with MDD, although a subset of gene modules associated with common symptomatic features in both sexes was also identified. Together, our findings suggest that the expression of distinct MDD symptom domains is associated with sex-specific transcriptional structures across brain regions.</p>
Disponible desde	22 de abril de 2023.

Área de conocimiento: Medicina genética y genómica

Título	Missense variants in PLA2G6 contribute to a spectrum of clinical syndromes and provide pharmacogenomic correlates
Autoría	Meghana Janardhanan, Padmanabhan Anbhazagan, Biju Viswanath, Padmanabhan Balasundaram, Sanjeev Jain, Meera Purushottam.
Acceso	https://doi.org/10.1101/2023.04.06.23288108
Resumen	<p>Antecedentes: Los alelos de riesgo en un gen de un trastorno genético pueden causar a menudo un espectro de síndromes. El número de copias, el carácter deletéreo y la posición en la secuencia podrían influir en la manifestación del fenotipo.</p> <p>Métodos: La secuenciación del exoma completo en 310 individuos de 100 familias con enfermedades mentales graves reveló 851 casos de variantes en el gen PLA2G6. Se evaluó la frecuencia poblacional y la deletérea de las variantes no sinónimas mediante métodos de predicción in silico. Se realizaron análisis de acoplamiento molecular con antipsicóticos para investigar las posibles implicaciones farmacogenómicas de las mutaciones PLA2G6 identificadas.</p>



	<p>Resultados: Encontramos seis variantes no sinónimas predichas como deletéreas por VarSome. Se observó que la frecuencia de las variantes no sinónimas variaba entre poblaciones. El análisis preliminar de acoplamiento molecular sugiere que la clorpromazina y la risperidona se unen en tres sitios de unión a fármacos, sin embargo, la risperidona tiene una mayor afinidad de unión a PLA2G6. La ocurrencia de variantes cerca de estos sitios de unión a fármacos sugiere un posible mecanismo para la mediación de los efectos secundarios parkinsonianos en la ingesta de fármacos en pacientes que albergan estas variantes.</p> <p>Conclusiones: Las variantes en el PLA2G6, un gen previamente conocido por su asociación con la enfermedad de Parkinson, pueden así contribuir al riesgo de fenotipos psiquiátricos, como se observó en estos 9 individuos de 6 familias con enfermedades mentales graves.</p>
Abstract	<p>Background: Risk alleles in a gene for a genetic disorder can often cause a spectrum of syndromes. The number of copies, deleteriousness and position in the sequence could influence phenotype manifestation.</p> <p>Methods: Whole exome sequencing in 310 individuals from 100 families with severe mental illness revealed 851 instances of variants in the PLA2G6 gene. We assessed the population frequency and deleteriousness of the nonsynonymous variants using in-silico prediction methods. Molecular docking analyses with antipsychotics was performed to investigate possible pharmacogenomic implications of the PLA2G6 mutations identified.</p> <p>Results: We found six nonsynonymous variants predicted to be deleterious by VarSome. The frequency of non-synonymous variants was found to vary across populations. The preliminary molecular docking analysis suggests that chlorpromazine and risperidone are predicted to bind at three drug-binding sites however, risperidone has a greater binding affinity to PLA2G6. The occurrence of variants close to these drug-binding sites suggests a possible mechanism for the mediation of parkinsonian side effects on drug intake in patients harboring these variants.</p> <p>Conclusion: Variants in the PLA2G6, a gene previously known to be associated with Parkinson's disease may thus contribute to the risk of psychiatric phenotypes, as observed in these 9 individuals from 6 families with severe mental illness.</p>
Disponible desde	6 de abril de 2023.



MANUSCRITOS EN PREPRINTS.ORG

Es una plataforma multidisciplinar que ofrece manuscritos con el objetivo de que estos puedan recuperarse de forma permanente y se citen en los trabajos.

Este servidor de preprints está subvencionado por MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute) en Basilea, Suiza.

<https://www.preprints.org/>

Área de conocimiento: Medicina y farmacología; Psiquiatría y Salud Mental

Título	Treating Depression in Patients with Borderline Personality Disorder: Clinical Clues on the Use of Antidepressants
Autoría	Carmine Tomasetti, Gianna Autullo, Andrea Ballerini, Andrea De Bartolomeis, Bernardo Maria Dell'Osso, Alessio Fiorentini, Federico Tonioni, Vincenzo Villari, Domenico De Berardis.
Acceso	https://doi.org/10.20944/preprints202304.0564.v1
Resumen	<p>Los trastornos de la personalidad (TP) se describen como patrones duraderos de experiencias y comportamientos internos marcadamente desviados y omnipresentes, con inicio en la adolescencia, que conducen a una angustia o deterioro graves. Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) presentan tasas más elevadas de comorbilidad con trastornos de la personalidad, lo que a menudo complica el tratamiento y empeora los resultados. El trastorno límite de la personalidad (TLP) es el más común de los TP y se asocia con frecuencia al TDM, con el que comparte varias características.</p> <p>La mayor parte de las investigaciones coinciden en que el TLP comórbido en pacientes con TDM duplica bastante la mala respuesta a los tratamientos. Por otra parte, ninguna estrategia de tratamiento destaca actualmente por emerger como más eficaz en estos casos, lo que insta a reclamar la necesidad de un nuevo abordaje. En este trabajo se revisa la bibliografía actual sobre el TLP, su neurobiología y su comorbilidad con el TDM, así como las estrategias de tratamiento utilizadas más recientemente. A continuación, basándonos en su farmacología, proponemos un posible papel de la trazodona como herramienta valiosa para abordar el TLP subyacente en el TDM.</p>
Abstract	Personality disorders (PD) are described as enduring patterns of markedly deviant and pervasive inner experiences and behaviors, with onset in adolescence, which lead to severe distress or impairment. Patients suffering with major depressive disorder (MDD) display higher



	<p>rates of comorbidity with personality disorders, often complicating the treatment, and worsening the outcome. Borderline personality disorder (BPD) is the most common of PD and is frequently associated with MDD, with which shares several features.</p> <p>The most part of research agrees on the fact that comorbid BPD in MDD patients quite double the poor response to treatments. Moreover, no treatment strategy stands out currently to emerge as more effective in these cases, thus urging the call for the need of a new approach. Herein, we revise the current literature on BPD, its neurobiology and comorbidity with MDD, as well as the more recent treatment strategies used. Then, based on its pharmacology, we propose a possible role of trazodone as a valuable tool to approach underlying BPD in MDD.</p>
Palabras clave	Antagonistas de la serotonina/inhibidores de la recaptación; Comorbilidad; Trastornos psiquiátricos; Trazodona; Neurobiología; Emoción
Disponible desde	19 de abril de 2023.