

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 2



2017

EDITORIALES

Toma de decisiones compartida: todo mundo la desea, y entonces ¿por qué no está ocurriendo? 117

A. COULTER

Migración y psicosis: ¿nuestro pulmón fumador? 119

J.B. KIRKBRIDE

ARTÍCULOS ESPECIALES

Etiología en psiquiatría: aceptando la realidad 121

de la causalidad poligenicoambiental de las enfermedades mentales

R. UHER, A. ZWICKER

La crisis contemporánea de refugiados: un panorama 130

de los retos para la psiquiatría

D. SILOVE, P. VENTVOGEL, S. REES

PERSPECTIVAS

La relevancia clínica de las evaluaciones 140

de las experiencias psicóticas

P.A. GARETY, A. HARDY

Apareamiento, selección sexual y la evolución 141

de la esquizofrenia

M. DEL GIUDICE

Validez y utilidad del factor general de la psicopatología 143

B.B. LAHEY, R.F. KRUEGER, P.J. RATHOUZ Y COL.

Neuroticismo es un dominio fundamental de la 144

personalidad con enormes implicaciones en salud pública

T.A. WIDIGER, J.R. OLTMANN

FÓRUM – TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA EN LA ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA

Implementación de la toma de decisiones compartida 146

en la atención psiquiátrica sistemática

M. SLADE

Comentarios

Toma de decisiones compartida: una consideración 154

de contextos históricos y políticos

G. MEADOWS

Involucramiento en la toma de decisiones: 155

el problema está en el detalle

R. McCABE

Ejercicio psiquiátrico: ¿atender a pacientes, colaborar 156

con asociados o hacer mercadotecnia a consumidores?

D.J. STEIN

El sentido común por sí solo no es suficiente 157

S. PRIEBE

Toma de decisiones compartida en contextos de 158

atención psiquiátrica: perspectiva, propósito y práctica

S. TSE

Incorporar la toma de decisiones compartida 160

en la atención psiquiátrica exige transferir

el conocimiento desde la ciencia de la implementación

I. SCHOLL, P.J. BARR

La toma de decisiones compartida en psiquiatría 161

en Estados Unidos

R.E. DRAKE

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia, incidencia y mortalidad por enfermedades 163

cardiovasculares en pacientes con enfermedades

mentales graves combinadas y específicas: un metanálisis

a gran escala de 3.211.768 pacientes y 113.383.368 controles

C.U. CORRELL, M. SOLMI, N. VERONESE Y COL.

¿Ha influido la creciente respuesta al placebo 181

en los resultados de estudios clínicos de antidepresivos?

Datos de la US Food and Drug Administration 1987-2013

A. KHAN, K.F. MAR, J. FAUCETT Y COL.

Riesgo de suicidio, autolesión deliberada y 193

enfermedad psiquiátrica después de la pérdida de

un familiar cercano: un estudio de cohortes a nivel nacional

M.-B. GULDIN, M.I.S. KJAERGAARD, M. FENGER-GRØN

Y COL.

REEVALUACIÓN

Una crítica del paradigma de “riesgo ultraelevado” 200

y “transición”

J. VAN OS, S. GULOKSUZ

PUNTOS DE VISTA

Tratamiento de personas con riesgo ultraelevado 207

para psicosis

A.R. YUNG

Delirios de persecución persistentes: espíritu, estilo 208

y contenido del tratamiento dirigido

D. FREEMAN, F. WAITE

¿Desempeñan las neuroimágenes un papel 209

en pronosticar los desenlaces en la psicosis?

P. MCGUIRE, P. DAZZAN

El rol de las expectativas en los trastornos mentales 210

y su tratamiento

W. RIEF, J.A. GLOMBIEWSKI

CARTAS AL EDITOR 212

NOTICIAS DE LA WPA 221

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 2  2017

Traducción íntegra de la Edición Original
Publicación imprescindible para todos los psiquiatras y profesionales de la salud mental que necesiten
una puesta al día en todos los aspectos de la Psiquiatría

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

Editorial Board: D. Bhugra (UK), H. Herrman (Australia), R.A. Kallivayalil (India), A. Soghoyan (Armenia), M. Takeda (Japan),
E. Belfort (Venezuela), M. Riba (USA), A. Javed (UK/Pakistan).

Advisory Board: H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), J.A. Costa e Silva (Brazil), J. Cox (UK), M. Jorge (Brazil), H. Katschnig (Austria),
F. Lieh-Mak (Hong Kong-China), F. Lolas (Chile), J.E. Mezzich (USA), D. Moussaoui (Morocco),
P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), P. Ruiz (USA),
N. Sartorius (Switzerland), A. Tasman (USA), S. Tyano (Israel), J. Zohar (Israel).

EDICIÓN ESPAÑOLA

Comité Consultor: E. Baca (España), E. Belfort (Venezuela), C. Berganza (Guatemala), J. Bobes (España),
E. Camarena-Robles (México), F. Chicharro (España), R. Cordoba (Colombia), R. González-Menéndez (Cuba),
E. Jadresic (Chile), M. Jorge (Brasil), C. Leal (España), R. Montenegro (Argentina), N. Noya Tapia (Bolivia),
A. Perales (Perú), M. Rondon (Perú), L. Salvador-Carulla (España)

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

Traducción: TransMed, LLC

World Psychiatry está indexada en PubMed, Current Contents/Medicina Clínica, Current Contents/Ciencias Sociales y del Comportamiento y Science Citation Index.



Barcelona · Madrid · Buenos Aires · México D.F.

Bolivia · Brasil · Colombia · Costa Rica · Ecuador · El Salvador · Estados Unidos · Guatemala · Honduras
Nicaragua · Panamá · Paraguay · Perú · Portugal · Puerto Rico · República Dominicana · Uruguay · Venezuela

Toma de decisiones compartida: todo mundo la desea, y entonces ¿por qué no está ocurriendo?

M. Slade¹ plantea un argumento de peso, en este número de la revista, para que se adopte de manera más generalizada la toma de decisiones compartida (SDM), reconociendo a la vez los problemas específicos que se deben superar para que se convierta en el modo dominante en la atención psiquiátrica. Considero que los argumentos para este enfoque son aún más convincentes que lo que él demuestra, pero la implementación sigue siendo un reto clave.

Es verdad, como lo plantea Slade, que los indicios de la repercusión de la SDM sobre los desenlaces clínicos en psiquiatría son contradictorios, pero el conjunto más amplio de investigaciones en SDM conduce a una evaluación más positiva. Casi todos los estudios que cita se ocuparon principalmente de evaluar el empleo de herramientas específicas que informan sobre decisiones de tratamiento unilaterales, como las ayudas de decisión para pacientes. Estos son paquetes de información concebidos para informar a los pacientes sobre sus opciones de tratamiento y ayudarlos a determinar cuál preferirían. Adoptan diversas formas, que van desde hojas de una página, folletos más detallados o programas de computadora, hasta los DVD y sitios web interactivos. Algunos están concebidos para ser utilizados por los pacientes en sus domicilios, en tanto que otros pretenden guiar las charlas en las consultas médicas. No son absolutamente esenciales para la SDM pero, al resumir información basada en evidencia en un paquete de forma accesible, ciertamente la facilitan.

Un análisis de Cochrane recientemente actualizado acerca de todos los trastornos, no sólo de la salud mental, combinó resultados de 115 estudios aleatorizados controlados de ayudas para las decisiones dirigidas a pacientes, la mayor parte de los cuales se enfocaban en acciones definidas y decisiones realizadas en un solo momento². El análisis reveló que el empleo de ayudas para decisión dio por resultado mejoras en el conocimiento por los pacientes, más participación, percepciones de riesgo más exactas, menos personas que quedaban indecisas y más comodidad con las decisiones. Sin embargo, ninguno de estos estudios había analizado si las consultas mostraban el rango completo de las características de la SDM (definir el problema, bosquejar las opciones, corroborar la comprensión, estimular valores, apoyar la deliberación, llegar a acuerdos mutuos) y algunos habían analizado los resultados clínicos a más largo plazo. En otras palabras, estos estudios analizaron sólo un componente de esta intervención tan compleja.

Estos estudios de ayudas para las decisiones nos dicen algo sobre los potenciales beneficios de la SDM, pero esto es sólo parte de la cuestión. La SDM implica una conversación, o más probablemente una serie de conversaciones entre pacientes y profesionales clínicos: es una relación y un proceso, no una herramienta o un acontecimiento único o hecho aislado. Esto es muy pertinente en el caso de trastornos crónicos, como la mayoría de los problemas psiquiátricos. Los desenlaces relevantes pueden comprender efectos físicos y emocionales, estado de

salud subjetivo, conocimientos y comprensión, capacidades de autotratamiento, alcance del tratamiento y uso de recursos, así como la experiencia en el proceso de toma de decisiones.

Analizamos estos resultados en otro análisis de Cochrane enfocado en personas con trastornos crónicos³. Realizamos una búsqueda de estudios aleatorizados controlados que habían evaluado la planificación del tratamiento personalizado (SDM con otro nombre), el cual definimos como las charlas anticipatorias y negociadas para esclarecer las metas y prioridades para los pacientes, acordar objetivos realistas, resolver problemas específicos, identificar fuentes relevantes de apoyo, documentar planes de acción acordados e implementarlos, lo que comprende seguimiento y análisis. Diecinueve estudios cumplieron nuestros criterios de inclusión. Estos demostraron indicios de efectos pequeños pero beneficiosos en la salud emocional (depresión), la salud física (glucemia, presión arterial) y la autoeficacia (conocimiento y destrezas en el autotratamiento). Los efectos fueron más importantes cuando se concluyeron todas las etapas del ciclo de planificación del tratamiento, cuando el proceso incluyó más contactos durante un periodo más prolongado, cuando se integró completamente con la atención sistemática y cuando tanto profesionales clínicos como pacientes recibían buen apoyo. Calificamos esta evidencia como promisorio, aunque no obstante todavía no definitiva, pero esperamos que hemos señalado el camino hacia una evaluación más refinada de la SDM y sus efectos que simplemente analizar la repercusión de las ayudas de decisión para pacientes en las decisiones de tratamiento unilaterales.

Necesitamos considerar seriamente la cuestión de cuán concluyente tiene que ser la evidencia antes que tratemos de implementarla. Si los pacientes la desean, el argumento ético es de peso, hay evidencia de algunos efectos beneficiosos y ninguna posibilidad de daño, ¿es esto suficiente? La mayoría de quienes defienden la SDM basan sus argumentos en justificaciones éticas, más que clínicas —los pacientes la desean, es importante respetar su autonomía (derecho a estar informado) y a participar en decisiones que los afectan) y también promueve beneficiarlos (equilibrar beneficios, riesgos y costos) y no perjudicarlos (evitando daño)⁴. Como lo demuestra Slade, estos argumentos pueden ser un poco más matizados en el caso de personas con psicosis o de aquellas que carecen de capacidad mental, pero pocos aducirían que las personas con problemas de salud mental no debieran recibir la oportunidad de participar en su propios cuidados cuando es factible.

En el Reino Unido, ahora está completamente alineada la guía ética y legal proveniente de diversas autoridades, entre ellas, la Suprema Corte del Reino Unido⁵, el Consejo Médico General⁶, y el Acta de Capacidad Mental⁷: la SDM debiera ser lo predeterminado y permitir muy pocas excepciones. Pese a esto, como el artículo de Slade aclara, alrededor de la mitad de los usuarios de servicios de salud mental señalaron que no intervenían en las decisiones de tratamiento en el grado en que

lo deseaban⁸. ¿Por qué entonces ha resultado tan difícil asegurar la implementación generalizada de la SDM?

Estoy de acuerdo con el planteamiento de Slade de que los obstáculos son tanto de actitud como prácticos y organizacionales. Las objeciones que se suelen plantear comprenden inquietudes en torno a la falta de tiempo, falta de destrezas, falta de recursos y temores infundados sobre la capacidad de los pacientes para tomar decisiones adecuadas, todos los cuales actúan como disuasiones poderosas para modificar la práctica. La mayor parte de estas percepciones no están respaldadas por la evidencia. Por ejemplo, la SDM no necesariamente exige consultas más prolongadas que las formas más tradicionales de toma de decisiones², y varios estudios han demostrado que es posible informar y hacer participar a los pacientes de todas las edades, de todos los ámbitos y antecedentes educativos, con beneficios que se acumulan para todos, incluidos los que están poco informados en cuestiones de salud⁹.

Es necesaria una estrategia exhaustiva para promover una aplicación más amplia de la SDM. En un análisis reciente de la experiencia en diversos sitios de demostración de SDM en Norteamérica y en Europa, describimos diez componentes que son necesarios para fomentar la adopción generalizada¹⁰: a) la evidencia de investigación que demuestra que puede ser eficaz en un contexto clínico o local específico; b) el liderazgo médico dispuesto a fomentarla; c) la demanda de SDM por líderes de pacientes y organizaciones; d) incentivos para que los profesionales clínicos modifiquen su práctica —ética, económica o profesional— e) capacitación para el personal clínico en SDM y en habilidades de comunicación de riesgo, más apoyo y supervisión para practicar y mantener estas capacidades; f) disponibilidad de ayudas a la decisión para los pacientes; g) integración de ayudas a la decisión para los pacientes en los sistemas de registro médico electrónico; h) apoyo institucional al desarrollo y la actualización de ayudas a la decisión para los pacientes; i) esquema de certificación que asegure la calidad de las ayudas a la decisión para los pacientes; j) medidas de resultados validadas, a fin de vigilar el grado en el cual los pacientes se sienten informados e intervienen en decisiones relacionadas con sus cuidados, más retroalimentación para facultar a los profesionales clínicos para que vigilen el progreso.

A todos los pacientes, incluidos los usuarios de los servicios psiquiátricos, se les debiera alentar y apoyar para prepararse

ellos mismos a asumir un rol activo en la selección del tratamiento. La teoría de la SDM, las habilidades y las competencias (comunicación de riesgo, evaluación de opciones, establecimiento de metas, planificación de tratamiento y evaluación de resultados) debieran enseñarse en escuelas de medicina, en la formación después del registro y en continuar el desarrollo profesional, alineado con el apoyo para los autocuidados y el involucramiento de los pacientes.

Las ayudas a la decisión para los pacientes de calidad asegurada debieran estar disponibles en puntos de decisión específicos a través de los registros médicos electrónicos, de manera que sean fácilmente accesibles durante las consultas clínicas. Las medidas de resultados comunicados por los pacientes (PROM) adecuadas se debieran utilizar en la asistencia sistemática, como un circuito de retroalimentación para verificar que los pacientes participen activamente y reciban tratamientos que reflejen sus metas y preferencias.

Las tensiones que bosqueja Slade son reales, pero también es real la necesidad de trabajar en conjunto para encontrar formas de superarlas y garantizar la prestación de atención psiquiátrica adecuada, eficiente y eficaz.

Angela Coulter

Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Stacey D, Legare F, Col NF et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD001431.
3. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010523.
4. Stiggelbout AM, Weijden TV, Wit MP et al. *BMJ* 2012;344:e256.
5. UK Supreme Court. *Montgomery v Lanarkshire Health Board* Scotland. UKSC 11, 2015.
6. General Medical Council. *Consent: patients and doctors making decisions together*. London: General Medical Council, 2008.
7. *Mental Capacity Act 2005*. <http://www.legislation.gov.uk/>.
8. Care Quality Commission. 2015 community mental health survey. Statistical release. London: Care Quality Commission, 2015.
9. Durand MA, Carpenter L, Dolan H et al. *PLoS One* 2014;9:e94670.
10. Coulter A, Harter M, Moumjid-Ferdjaoui N et al. *Int J Pers Cent Med* 2015;5:9-14.

DOI:10.1002/wps.20407

Migración y psicosis: ¿nuestro pulmón fumador?

Leer la historia de la humanidad es leer una historia de migración. Desde los primeros éxodos humanos de África, pasando por los imperios Griego y Romano que buscaban la expansión territorial, los primeros viajes de exploración de la dinastía Ming, la fuga de minorías étnicas, religiosas, políticas y sexuales que han escapado de la persecución de diversos regímenes autoritarios o conflictos internos, hasta los migrantes económicos de Europa continental, Asia, Oriente Medio y Sudamérica y Centroamérica, que buscan en nuevos continentes mejores vidas para sí mismos y sus familias, la migración seguramente es la característica definitoria de una experiencia humana singular que liga nuestro pasado, presente y futuro. Los factores impulsores y las consecuencias de la migración también dejan marcas indelebles en la historia de la humanidad. Tal vez en igual proporción, den lugar a avances para la civilización —enriqueciendo la diversidad cultural, social, genética y económica y el desarrollo humano— y manchas que sirven para recordarnos de los límites aparentemente incansables de la crueldad y brutalidad humana (véase también Silove et al.¹ en este número de la revista).

Para un epidemiólogo psiquiátrico, la migración presumiblemente se asocia a una de las desigualdades en salud pública definitorias de los últimos 100 años: que determinados migrantes, sus hijos y los hijos de sus hijos tienen hasta 10 tantos más probabilidades de cumplir criterios diagnósticos para un trastorno psicótico que la mayoría de la población (por lo general caucásica blanca) en un determinado contexto². La magnitud exacta de este riesgo varía dependiendo de determinado grupo migrante y el contexto en el cual se lleve a cabo el estudio. En el Reino Unido, por ejemplo, el riesgo de psicosis fluctúa desde ligeros incrementos (de 1,5 o menos) para los migrantes caucásicos, hasta un aumento de 2-4 tantos en el riesgo para las personas de origen pakistaní y bangladesí, y una tasa de hasta 10 tantos más alta entre grupos de negros caribeños y africanos³. En otras partes, el riesgo elevado también sigue a los flujos de migración histórica, como por ejemplo entre las poblaciones surinameses y marroquíes de Países Bajos², o los migrantes de África del Este a Suecia⁴. La investigación emergente de países que han experimentado presiones de inmigración contemporánea sin precedentes⁵ también demuestra que las tasas de incidencia son elevadas entre los grupos de migrantes.

Es correcto que esta literatura epidemiológica esté sujeta al examen adecuado para determinar si estos patrones son causales. Si no lo son, entonces las alternativas no son menos agradables: que las exposiciones a otros factores sociales o económicos están tan enraizadas en determinados sectores de minorías negras y étnicas (BME) de la sociedad, que tienen la suficiente fuerza para aumentar hasta 1000% la posibilidad de experimentar un trastorno psicótico, o que las herramientas, los médicos y las instituciones que se encargan de hacer valoraciones diagnósticas fiables y válidas no son aptos para este fin, o son tan burdamente ineptos para distinguir entre tradiciones culturales normales de la conducta y síntomas psicóticos, que por cada migrante correc-

tamente diagnosticado, otros nueve pueden tener un diagnóstico incorrecto de un trastorno psicótico.

El análisis de la evidencia en relación con el diagnóstico incorrecto no respalda sólidamente esto como una explicación de las tasas más elevadas. Es posible que haya una deficiente fiabilidad entre evaluadores en psiquiatras para ponerse de acuerdo sobre un diagnóstico psicótico específico, pero esto no parece tener un sesgo racial⁶. Además, pocos estudios epidemiológicos modernos se basan sólo en diagnósticos evaluados por el profesional clínico para medir los resultados, y más bien utilizan criterios operacionalizados para llegar a diagnósticos normalizados^{3,7}. Por último, en el Reino Unido y en otras partes, la composición étnica dentro de la psiquiatría clínica cada vez es más diversa, lejana del contraste monocromático que implícitamente rodea al debate en torno al diagnóstico incorrecto. En un estudio reciente, por ejemplo, que también reveló tasas elevadas de trastornos psicóticos en grupos BME en zonas rurales de Inglaterra⁷, los diagnósticos operacionalizados fueron establecidos por un grupo de psiquiatras de más de 13 antecedentes étnicos diferentes.

Más datos empíricos nuevos ofrecen direcciones importantes. Por ejemplo, las tasas elevadas no parecen ser del todo atribuibles a diferencias socioeconómicas entre grupos BME y la población mayoritaria⁸. Otra investigación reciente, de Suecia, ha demostrado que los migrantes refugiados tienen un riesgo considerablemente elevado de trastornos psicóticos no afectivos, en comparación con la población nacida en Suecia y, lo que es importante, otros migrantes de las mismas regiones de origen⁴. La implicación es que la exposición grave a las adversidades pre-migratorias, que comprenden guerra, hambruna y persecución, o los riesgos implícitos en el proceso transitorio de la migración en sí, pueden tener una relevancia etiológica para el riesgo de psicosis. La exposición a otras experiencias gravemente traumáticas relacionadas con la migración, como presenciar un genocidio⁸, también aumenta el riesgo de esquizofrenia. No obstante, estos datos no explicarían por qué las tasas elevadas persisten en generaciones sucesivas, siguiendo el suceso de migración índice. Otros factores deben ser relevantes, posiblemente incluidas las experiencias de racismo y discriminación, aunque se necesita más investigación sobre este tema.

También necesitamos más integración de los datos observacionales con la investigación sociológica, etnográfica, de psicología experimental y neurociencias, para esclarecer los posibles factores pre-migratorios, perimigratorios y posmigratorios que aumentan el riesgo de psicosis en grupos BME. Un estudio reciente en neurociencia social, por ejemplo, parece indicar que voluntarios sanos con antecedentes migratorios de segunda generación, muestran respuestas neurales acentuadas al estrés después de una dificultad sociocultural⁹. Si podemos dilucidar si estas vías de estrés putativas también contribuyen al inicio de la psicosis —abarcando potencialmente interacciones complejas entre factores genéticos, biológicos y sociales— esto no sólo nos acercará más a

comprender los riesgos excesivos en poblaciones BME, sino en la sociedad en general. Además de la psicosis (y, tal vez, el trastorno por estrés postraumático), hay evidencia menos congruente que indica que los migrantes tienen más riesgo de otros trastornos de la salud mental; esta especificidad sería uno de los varios criterios importantes que ayudan a establecer la causalidad.

También se necesitan más estudios en contextos en que no se observa el aumento del riesgo de psicosis en migrantes, como en las personas de ascendencia hindú en Reino Unido³, de descendencia turca en Países Bajos² o de origen hispanoamericano en Estados Unidos¹⁰. Canadá es otro contexto comparativo putativo, dada su fundación en una historia de migración relativamente reciente, y los efectos sobre la salud mental de las personas indígenas de las primeras naciones en este contexto.

Estudios en contextos en los que migrantes caucásicos representan el grupo minoritario también esclarecerían más el rol de la migración en el riesgo de psicosis. Sudáfrica representa un posible ejemplo. No obstante, si bien los migrantes caucásicos en este contexto serían la minoría en términos de tamaño de la población, también siguen teniendo un equilibrio desproporcionado de capital socioeconómico, lo cual puede contrarrestar cualquier efecto; en todo caso, las implicaciones etiológicas serían esclarecedoras. Por diversos motivos, y no sin considerables dificultades, Brasil, China, Japón y Zimbabue representan otros contextos para tal estudio comparativo.

Utilizando datos del Reino Unido, hemos estimado previamente que si pudiésemos identificar los factores que favorecen el aumento del riesgo de psicosis en grupos BME, podríamos dedicar hasta 22% de los nuevos casos de psicosis de primer episodio en la población general, y hasta dos tercios en los grupos BME específicamente¹¹. Esta importante desigualdad en la salud puede ser a la psiquiatría lo que la exposición a la nicotina fue para los

carcinomas broncogénicos hace más de 65 años², nuestro pulmón de fumador. La comunidad de investigación psiquiátrica tiene un deber sin paralelo para avanzar nuestra comprensión etiológica de este problema a fin de erradicar su burda injusticia social.

James B. Kirkbride

PsyLife Group, Division of Psychiatry, University College London, London, UK

El autor fue apoyado por una Beca Sir Henry Dale, conjuntamente financiada por la Wellcome Trust y la Royal Society (beca no. 101272/Z/13/Z). Expresa su agradecimiento a J. Hayes por su lectura crítica del manuscrito en una fase temprana del artículo.

1. Silove D, Ventevogel P, Rees S. *World Psychiatry* 2017;16:130-9.
2. Cantor-Graae E, Selten JP. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
3. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. *PLoS One* 2012;7:e31660.
4. Hollander A-C, Dal H, Lewis G et al. *BMJ* 2016;352:i1030.
5. Lasalvia A, Bonetto C, Tosato S et al. *Br J Psychiatry* 2014;205:127-34.
6. Hickling FW, McKenzie K, Mullen R et al. *Br J Psychiatry* 1999;175:283-5.
7. Kirkbride JB, Hameed Y, Ankireddypalli G et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:143-53.
8. Levine SZ, Levav I, Goldberg Y et al. *Psychol Med* 2015;46:855-63.
9. Akdeniz C, Tost H, Streit F et al. *JAMA Psychiatry* 2014;71:672-80.
10. Oh H, Abe J, Negi N et al. *Psychiatry Res* 2015;229:784-90.
11. Kirkbride J, Coid JW, Morgan C et al. *J Publ Ment Health* 2010;9:4-14.
12. Doll R, Hill AB. *BMJ* 1950;2:739-48.

DOI:10.1002/wps.20406

Etiología en psiquiatría: aceptando la realidad de la causalidad poligenicoambiental de las enfermedades mentales

RUDOLF UHER, ALYSON ZWICKER

Departments of Psychiatry and Pathology, Dalhousie University, Halifax, B3H 2E2, Nova Scotia, Canada

Hallazgos fascinantes sobre la causalidad genética y ambiental indican una necesidad de replantear la etiología de los trastornos mentales. La genética molecular demuestra que miles de variantes genéticas frecuentes y raras contribuyen a las enfermedades mentales. Estudios epidemiológicos han identificado docenas de factores ambientales que se han relacionado con trastornos mentales. El efecto del ambiente probablemente está condicionado a factores genéticos, lo que da lugar a interacciones genicoambientales. La repercusión de los factores ambientales también depende de exposiciones previas, lo que origina interacciones ambiente-ambientales. Los factores genéticos y ambientales más conocidos son compartidos por múltiples trastornos mentales. La esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor, en particular, tienen una causalidad íntimamente ligada. Síntesis de hallazgos de estudios en gemelos, genética molecular e investigación epidemiológica señalan que la consideración conjunta de múltiples factores genéticos y ambientales tiene mucha mayor potencia explicativa que estudios separados de la causalidad genética o ambiental. Es probable que interacciones genicoambientales multifactoriales representen un mecanismo genético implícito en la mayoría de los casos de enfermedades mentales, lo cual sólo en parte es analizado por los estudios genicoambientales existentes. La investigación futura puede diseccionar los trastornos psiquiátricos y abordar la policausalidad, al considerar múltiples medidas genéticas ambientales en el curso de la vida con un enfoque específico en las primeras dos décadas de la vida. Los análisis integradores de policausalidad que incluyan interacciones genicoambientales y ambiente-ambientales, podrán cumplir el potencial de descubrir tipos y mecanismos causales que probablemente generen nuevas herramientas preventivas y terapéuticas.

Palabras clave: *Genética psiquiátrica, factores de riesgo ambientales, interacciones genicoambientales, clasificación de trastornos mentales, investigación en el curso de la vida, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, autismo.*

(World Psychiatry 2017;15:121-129)

El trastorno depresivo mayor, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el autismo son algunas de las enfermedades más discapacitantes y costosas¹. Afectan a individuos de edad joven y conllevan morbilidad física y muerte prematura.² Los mecanismos causales subyacentes a las enfermedades mentales pueden ocultar los factores clave para la prevención y el tratamiento eficaces, pero aún no se han dilucidado bien.

En las últimas dos décadas ha ocurrido una expansión del conocimiento, caracterizada por sorpresas que cuestionan premisas previas en torno a las enfermedades mentales. En este artículo exponemos una síntesis de los conocimientos actuales y la investigación directa adicional para maximizar el potencial del descubrimiento significativo. Si bien el enfoque es en los principios genéricos subyacentes a la causalidad de cualquier enfermedad mental, la mayor parte de la información proviene de estudios en esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y autismo, sobre los cuales se ha acumulado la mayor parte de los datos.

Primeramente analizamos los factores genéticos y ambientales implicados en la etiología de las enfermedades mentales, antes de adoptar una perspectiva integradora que considere de manera conjunta elementos genéticos y ambientales de la causalidad. Concluimos bosquejando un modelo para la investigación causal productiva.

FACTORES GENÉTICOS EN LA CAUSALIDAD DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

Todos los tipos de enfermedad mental tienen una tendencia a darse en familias, y el riesgo de que se presente una enfermedad está relacionado con el grado de relación biológica con el individuo afectado^{3,4}. Este patrón de transmisión es muy indicativo de cau-

salidad genética. Estudios en gemelos demuestran constantemente que los gemelos monocigóticos que comparten 100% de su DNA nuclear tienen más posibilidad de ser concordantes en cada trastorno que los gemelos dicigóticos que comparten 50% de su material genético⁵. Esta diferencia parece indicar que la causalidad de las enfermedades mentales es atribuible en alto grado a factores genéticos.

Hay un gradiente de contribución genética de modo tal que las estimaciones más altas de la heredabilidad corresponden a los trastornos más graves y menos frecuentes (autismo, esquizofrenia, trastorno bipolar) y se observa un menor grado de heredabilidad para los trastornos más frecuentes y menos graves (ansiedad, trastorno depresivo mayor)⁵.

Las estimaciones de una gran heredabilidad prometían una fácil identificación de las variantes genéticas moleculares que intervienen en la causalidad de las enfermedades mentales. Expertos influyentes estimaban que las enfermedades mentales graves como la esquizofrenia, probablemente era causada por varios loci genéticos (2 a 9)⁶, en tanto que otros aducían un solo gen como causa de la mayor parte de los casos de esquizofrenia⁷.

Tres suposiciones han conformado el campo del descubrimiento genético: a) las enfermedades mentales graves son causadas por un pequeño número de genes; b) existe una relación específica entre el genotipo y el tipo de enfermedad mental y c) las variantes genéticas conducen a enfermedades mentales a través de vías biológicas independientes del entorno. En consecuencia, casi toda la investigación genética ha estudiado un trastorno mental a la vez, al comparar casos con un diagnóstico específico con controles, sin tomar en cuenta las influencias ambientales.

En el último decenio, la tecnología genética molecular ha ofrecido las herramientas para estudiar las variantes genéticas que intervienen en la transmisión de la susceptibilidad a las enfermedades mentales de los progenitores a la descendencia.

Tabla 1. Variantes genéticas relacionadas con enfermedades mentales

	Autismo	Esquizofrenia	Trastorno bipolar	Depresión
Número de individuos en la muestra genética más extensa hasta la fecha	13.088 casos con trastornos de la gama del autismo y 16.664 controles	36.989 casos con esquizofrenia y 113.075 controles	7481 casos con trastorno bipolar y 9250 controles	121.380 casos con depresión y 338.101 controles
Número de variantes genéticas relacionadas con el nivel de significación estadística a nivel de todo el genoma	4	128	18	17
Cociente de probabilidades de la variante genética más fuertemente relacionada	1,17	1,21	1,15	1,05
Proporción de la varianza explicada por variantes genéticas comunes en todo el genoma	14%	23%	25%	5%

Esta década de investigación ha traído consigo sorprendentes hallazgos que cuestionan las premisas en las cuales se ha basado la genética psiquiátrica. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de un centenar de variantes relacionadas con enfermedades mentales graves (Tabla 1)⁸⁻¹¹. Cada una de las variantes tiene un efecto pequeño y el número de variantes asociadas continúa aumentando a medida que se incrementan los tamaños de muestra⁸.

Los análisis de puntuaciones de riesgo poligénico por lo general demuestran que la predicción de las enfermedades mentales mejora al incluir variantes genéticas más débilmente asociadas, lo que indica que muchos miles de variantes genéticas intervienen en la conformación del riesgo para la mayor parte de los trastornos mentales^{12,13}. Estas implican tanto los polimorfismos de un solo nucleótido frecuentes, como las variantes estructurales raras, por ejemplo, las deleciones y las inserciones de segmentos de DNA¹⁴.

Otro hallazgo constante es que estas variantes genéticas más frecuentes y raras se relacionan de manera inespecífica con una gama de trastornos mentales^{15,16}. En general, cerca de dos tercios de las relaciones genéticas son comunes a la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor¹⁵. Asimismo, hay imbricaciones con variantes genéticas que contribuyen al autismo, al trastorno por déficit de atención con hiperactividad y a las discapacidades intelectuales.

Ha resultado claro también que las estimaciones de la heredabilidad derivadas de estudios gemelares no se traducen en efectos directos de las variantes de genética molecular¹⁵. Las estimaciones basadas en estudios de casos y controles con datos de genómica molecular indican que las variantes genéticas contribuyen solamente con una fracción del efecto que es indicado por las estimaciones de heredabilidad de estudios gemelares (Fig. 1). La explicación más factible para esta “brecha de la heredabilidad” es que una gran fracción de los efectos genéticos está supeditada a factores que son comunes a individuos que participan en los estudios de casos y controles^{17,18}. Está surgiendo un cuadro de un mecanismo etiológico complejo en que la influencia genética se distribuye débilmente a través de miles de variantes genéticas de efectos pequeños que están supeditados al ambiente y no son específicos de alguna forma individual de trastorno mental.

FACTORES AMBIENTALES EN LA CAUSALIDAD DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

Los mismos estudios gemelares que confirmaron que las enfermedades mentales son heredables también han demostrado que es importante el medio ambiente. La concordancia de gemelos genéticamente idénticos dista mucho de ser perfecta, incluso para los tipos más hereditarios de enfermedades mentales, como el autismo y la esquizofrenia⁵. Aunque no es posible separar por completo los efectos del ambiente de los errores en el diagnóstico, una evaluación realista parece indicar que los factores ambientales y genéticos contribuyen en la misma medida a la causalidad de las enfermedades mentales.

Desde la década de 1960, los investigadores han estado identificando fuertes relaciones entre el entorno social adverso y las

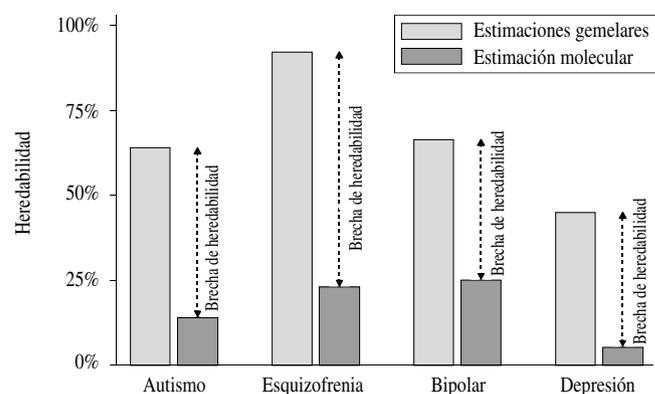


Figura 1. La brecha de la heredabilidad. La heredabilidad (la proporción de la causalidad atribuible a factores genéticos) se ha estimado a partir de las diferencias de concordancia entre gemelos idénticos y fraternos (estimaciones gemelares) y de centenares de millares de polimorfismos de un solo nucleótido del genoma humano (estimaciones moleculares). La gran diferencia entre las estimaciones gemelares y moleculares se designa como la “brecha de heredabilidad”. Las estimaciones gemelares están basadas en pares de gemelos del mismo género sexual de un metanálisis exhaustivo reciente⁵. Las estimaciones moleculares provienen de estudios de asociación de todo el genoma de casos y controles a gran escala⁸⁻¹¹.

Tabla 2. Análisis de meta-regresión de tendencias en el tiempo en recomendaciones de fuentes de ayuda y tratamientos en estudios que utilizaron viñetas de casos (1990-2011)

	Autismo	Esquizofrenia	Trastorno bipolar	Depresión
<i>Factores de riesgo en el embarazo</i>				
Infecciones	+	+++	++	+
Desnutrición		+++	++	++
Metales pesados	+++	++		
<i>Factores de riesgo perinatales</i>				
Nacimiento prematuro	++	++	++	++
Estación del nacimiento	++	+++	++	+
Complicaciones del parto	+++	+++	0	
<i>Ambiente en la infancia</i>				
Grado de urbanismo	+++	+++	+	+
Pobreza	++	+++	+	+++
Malos tratos	N/A	++	++	+++
Acoso	N/A	++	+	+++
<i>Uso de drogas en la adolescencia</i>				
Cannabis	N/A	+++	++	+
Estimulantes	N/A	+++	++	0

El número de marcas + denota la fuerza de la evidencia (+ significa alguna evidencia de interrelación/un solo informe; ++ significa evidencia moderada de la relación reproducida/múltiples estudios; +++ significa evidencia fuerte de interrelación/múltiples reproducciones o buen metanálisis). La evidencia de ninguna interrelación se designa como 0. Las celdillas vacías significan falta de evidencia en pro o en contra de alguna interrelación. Ningún factor se ha relacionado negativamente con alguno de los trastornos. Debido a la edad de inicio temprana del autismo, los factores ambientales que ocurren después de los tres años de edad no pueden estudiarse de manera fiable y se designan como no aplicable (N/A).

enfermedades mentales. La mayor parte de la investigación sobre la causalidad social se ha basado en la premisa de que un solo factor ambiental puede explicar la causalidad de un diagnóstico específico, independientemente de las características permanentes del individuo expuesto. En consecuencia, los investigadores sociales tendieron a analizar un aspecto del entorno y un diagnóstico de trastorno mental a la vez. El aspecto destacable de esta investigación fue la identificación de fuertes relaciones entre los sucesos vitales adversos graves y la depresión¹⁹.

Una serie de estudios de factores ambientales han realizado seguimientos longitudinales y se han documentado los efectos a largo plazo de la adversidad en la infancia, así como la relación temporal estrecha entre los sucesos vitales graves y el inicio de trastornos mentales en la edad adulta.^{20,21} Con estudios más extensos y más representativos, se han identificado factores de riesgo ambientales adicionales y diversos, tales como exposición a infecciones víricas durante la gestación, deficiencia de vitamina D, crecimiento en un entorno urbano, ser miembro de una minoría étnica, maltrato en la infancia y victimización de acoso (Tabla 2)²²⁻²⁵.

Han surgido varios principios generales. En primer lugar, la exposición al mismo tipo de factor ambiental aumenta el riesgo de trastornos mentales muy diferentes. Por ejemplo, el entorno urbano se identificó inicialmente como un factor de riesgo para

la esquizofrenia, pero un análisis sistemático demostró que conlleva un aumento en todos los tipos de trastornos mentales²⁵. En segundo lugar, muchos tipos diferentes de exposiciones ambientales contribuyen al mismo trastorno. Por ejemplo, el riesgo de esquizofrenia aumenta con la desnutrición materna, la deficiencia de vitamina D y las infecciones víricas durante el embarazo, una posición socioeconómica baja, crecimiento en un entorno urbano, ser parte de un grupo minoritario y malos tratos en la infancia, así como exposición a estimulantes, cannabis y tabaco.²⁶ En tercer lugar, ninguna constelación de factores ambientales adversos originará trastornos mentales en todos los individuos expuestos. Muchos individuos parecen ser resistentes y no desarrollan ningún trastorno mental, aun cuando estén expuestos a múltiples factores ambientales adversos^{27,28}.

La resistencia a la adversidad al parecer está relacionada con diversas características personales permanentes, que en parte son heredables y en parte son conformadas por exposiciones ambientales previas^{28,29}. Las experiencias a una edad temprana pueden hacer que una persona sea más vulnerable o resistente a determinados factores en etapas más avanzadas del desarrollo, dando lugar a una interacción ambiente-ambiental secuencial. Por ejemplo, la exposición a malos tratos en la infancia puede causar sensibilización a los efectos de tipos específicos de sucesos vitales estresantes en la adultez³⁰. La observación de que el entorno no compartido tiene más influencia en la capacidad intelectual en gemelos que crecen en familias con posición socioeconómica baja, también indica una interacción compleja entre múltiples factores ambientales³¹.

Una síntesis del conocimiento actual sobre la causalidad ambiental de las enfermedades mentales indica un cuadro complejo con una multitud de exposiciones sociales, físicas y químicas que ocurren en diferentes etapas de la vida y afectan al riesgo para una gama de trastornos mentales. Cada vez resulta más improbable que algún factor ambiental determinado pueda ser una causa necesaria y suficiente para cualquier trastorno mental. En vez de investigar causas ambientales específicas de trastornos individuales, los investigadores que desean explicar o predecir las enfermedades mentales pueden necesitar estudiar de manera conjunta una multitud de influencias ambientales en el curso de la vida, que pueden resumirse en puntuaciones poliambientales acumuladas (puntuaciones E)³² o agruparse en constelaciones ambiente-ambientales singulares³¹.

Aunque es impresionante la serie de factores ambientales que intervienen en la causalidad de las enfermedades mentales, todavía puede ser la punta de un iceberg. Los diseños de investigación hasta ahora sólo se han potenciado para detectar factores ambientales que son perjudiciales para la gran mayoría de individuos. No se han descubierto todavía los tipos de ambientes que pueden ser favorables para unos y desfavorables para otros.

CAUSALIDAD GENICOOAMBIENTAL DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

Ninguna variante genética y ninguna exposición a algún factor ambiental por sí mismas son causa suficiente de una enfermedad mental. Aunque es posible que algunos casos de enfermedad mental se deban a una combinación de múltiples variantes genéticas o a la exposición a una combinación de múltiples factores

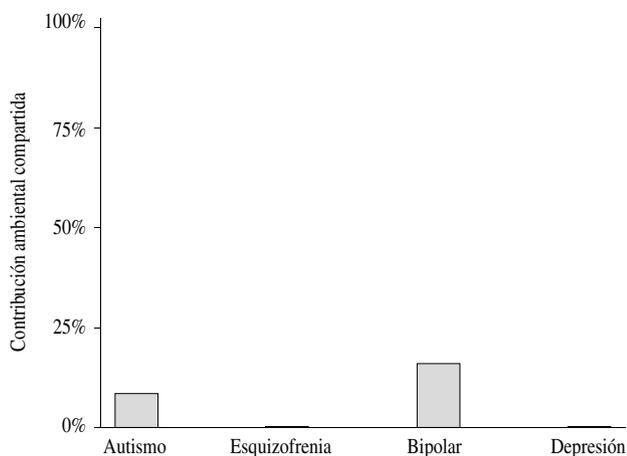


Figura 2. Paradoja ambiental compartida. Estudios en gemelos han asignado sistemáticamente escaso o ningún rol en la causalidad de las enfermedades mentales a los factores ambientales que son compartidos por miembros de la misma familia. Las estimaciones representadas en este gráfico provienen de un metanálisis exhaustivo reciente de estudios en gemelos⁵, basados en pares de gemelos del mismo género sexual. Las estimaciones para la esquizofrenia y la depresión en realidad fueron negativas, pero dado que no es posible una contribución negativa a la varianza, la representamos en la gráfica en 0%.

ambientales, el escenario más probable es con mucho el que tanto factores genéticos como ambientales de manera conjunta contribuyen a la causalidad de las enfermedades mentales. Un mecanismo causal en el que se necesitan uno o más factores genéticos y uno o más factores ambientales para producir un desenlace es la interacción genicoambiental (GxA).

Una contradicción entre los resultados de estudios epidemiológicos y estudios gemelares que llamamos la paradoja ambiental compartida, parece indicar un rol permanente de la interacción GxA en la causalidad de las enfermedades mentales. La investigación epidemiológica demuestra que una proporción sustancial de los casos de enfermedad mental son atribuibles a factores ambientales que deben ser compartidos por familias enteras, como clase socioeconómica, pobreza, entorno urbano, pertenencia a un grupo minoritario, características del barrio donde se vive y malos tratos en la infancia^{22,25,33}. Sin embargo, estudios gemelares atribuyen un rol muy poco importante a los factores ambientales compartidos⁵ (Fig. 2). Una explicación de la paradoja ambiental compartida es que la repercusión del entorno en toda la familia depende de factores que son compartidos más entre gemelos monocigóticos que entre dicigóticos, es decir, polimorfismos genéticos. Si los efectos del ambiente compartido están supeditados a las variantes genéticas, los modelos estadísticos justificados en estudios de gemelos atribuirán completamente el efecto conjunto al componente genético, inflando así la heredabilidad y reduciendo la estimación del entorno compartido³⁴. De esta manera, la interacción GxA representa la explicación más plausible para la paradoja del ambiente compartido, lo mismo que para la brecha de heredabilidad.

En los últimos 15 años, investigadores han comenzado a identificar variantes genéticas específicas que pueden sensibilizar a los individuos a factores ambientales. Al igual que la mayor parte de la investigación genética molecular, la búsqueda de la

interacción GxA comenzó con pruebas de polimorfismos putativos en genes potenciales. El éxito de estos estudios depende no sólo de identificar la combinación correcta de una variante genética y un factor ambiental, con base en el conocimiento previo, sino también en el muestreo y el diseño que permitan una aproximación de una interacción biológica con una prueba estadística.

Notablemente, algunos de estos estudios al parecer han tenido éxito para descubrir mecanismos causales. Algunas interacciones GxA de genes putativos se han reproducido constantemente. Por ejemplo, la interacción entre las variantes de baja actividad del gen de la monoaminoxidasa A ligada al cromosoma X (MAO-A) y los malos tratos en la infancia que conducen a conducta antisocial en los varones se ha reproducido múltiples veces y se ha confirmado en metanálisis^{35,36}. La interacción entre variantes del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y los sucesos vitales graves que conducen a depresión, también se ha reproducido y confirmado en un metanálisis³⁷.

Otras interacciones GxA han resultado menos robustas o más específicas que lo originalmente se ha informado. Por ejemplo, la interacción entre variantes cortas del polimorfismo de longitud del gen transportador de serotonina y la adversidad que conduce a la depresión ha tenido un número similar de replicaciones y no replicaciones, y puede ser específica de los malos tratos en la infancia que conducen a un trastorno depresivo persistente³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, otras interacciones GxA informadas han resultado no reproducibles. Por ejemplo, se ha comunicado la interacción entre el gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el consumo de cannabis que desencadena síntomas psicóticos, pero no se ha reproducido en estudios subsiguientes⁴¹.

Estudios más recientes han evaluado un mayor número de genes y polimorfismos para investigar la interacción GxA. Tal investigación sistemática ha dado lugar a la identificación, entre 152 polimorfismos en 42 genes relacionados con la señalización de cannabinoide, de una interacción entre un polimorfismo de un solo nucleótido del gen AKT1 que codifica la cinasa de serina/treonina y el consumo de cannabis que conduce a psicosis⁴². Este gen se ha reproducido en muestras independientes^{43,44} lo que indica que este polimorfismo sensibiliza a los individuos a los efectos inductores de psicosis del tetrahidrocannabinol.

Por último, se han llevado a cabo varios estudios de interacción del genoma y todo el ambiente (GWEIS) para la búsqueda de GxA sin alguna hipótesis preexistente sobre las variantes genéticas implícitas. Los primeros GWEIS se ocuparon de las interacciones de variantes genéticas comunes con la exposición prenatal a citomegalovirus y con sucesos vitales estresantes en la causalidad de la esquizofrenia⁴⁵ y la depresión⁴⁶, respectivamente. Los GWEIS existentes tienen una potencia estadística limitada, pues la mayor parte de las muestras de genotipificación extensas carecen de medidas adecuadas del ambiente. En la actualidad, no está claro si los resultados de GWEIS serán más reproducibles que los de estudios de interacción GxA putativa. Una síntesis provisional indica que múltiples interacciones GxA contribuyen a casi todos los tipos de enfermedad mental, pero ninguna interacción GxA específica explica una proporción sustancial de los casos.

Varios estudios indican que múltiples variantes genéticas conforman la susceptibilidad a factores ambientales dañinos y protectores. Un estudio ha demostrado que una puntuación derivada de más de 2800 variantes relacionadas con esquizofrenia en

las regiones genómicas codificantes o reguladoras interactuaba con el nacimiento durante el invierno para aumentar el riesgo de esquizofrenia⁴⁷. En otro estudio, una puntuación de riesgo poligénico de decenas de millares de variantes comunes que conectan la sensibilidad general al ambiente pronosticó los efectos de la crianza negativa sobre los trastornos afectivos, así como la eficacia del tratamiento psicológico intensivo de la ansiedad⁴⁸. Al igual que en estudios de las relaciones directas entre poligenes y trastornos, la interacción GxA incrementó en fuerza a medida que se incluyeron más variantes genéticas en la puntuación del riesgo poligénico. El patrón emergente de los hallazgos indica que la sensibilidad al entorno es un rasgo muy poligénico con contribuciones de millares de variantes genéticas comunes.

El análisis de la interacción genicoambiental todavía está en pañales, y la investigación disponible hasta la fecha deja muchas interrogantes sin respuesta. En gran parte aún no se ha explorado la especificidad de la interacción poligénica-ambiental con el tipo y el momento de las exposiciones a factores ambientales, la especificidad o el pleotropismo de la interacción GxA en diferentes tipos de trastornos mentales y el rol de variantes estructurales infrecuentes en la sensibilidad al ambiente.

LÍMITES E IMBRICACIÓN ENTRE TRASTORNOS

En el análisis anterior de los factores genéticos y ambientales se ha concluido que la mayor parte de los factores se relacionan con casi todos los tipos de enfermedades mentales. Las imbricaciones evidentes en la causalidad en general se han atribuido a pleotropismo, es decir, los mismos factores que tienen el potencial de causar múltiples tipos de enfermedad, o a la falta de validez de los criterios diagnósticos para trastornos específicos.

Se ha documentado bien el pleotropismo a nivel de un solo factor causal: por ejemplo, la misma variante (alelo A del polimorfismo rs1006737) del gen del canal del calcio CACNA1C se ha relacionado con un aumento en el riesgo de trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, ansiedad y autismo⁴⁹⁻⁵¹. Aunque también se ha demostrado ampliamente la validez inadecuada de los límites entre categorías diagnósticas⁵², existe también evidencia que respalda la validez, por ejemplo, la respuesta terapéutica al litio en el trastorno bipolar pero no en la esquizofrenia.

Aunque tanto el pleotropismo como la validez inadecuada de la categorización probablemente actúan, la causalidad multifactorial también deja la posibilidad de combinaciones singulares de factores causales. Por ejemplo: aun cuando la mayor parte de los factores de riesgo sean compartidos entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia, la carga y la combinación de factores que originan cada uno de los dos trastornos puede ser todavía única.

Puesto que centenares o miles de factores ambientales y genéticos posiblemente intervienen en la causalidad de cada trastorno, el número de posibles combinaciones es en extremo considerable. El análisis de estas posibles combinaciones apenas acaba de comenzar. Un ejemplo tiene que ver tanto con un trastorno mental como con un trastorno físico: los individuos con esquizofrenia tienen menos de la mitad del riesgo de presentar artritis reumatoide que la población general, aun cuando la esquizofrenia y la artritis reumatoide comparten factores de riesgo ambientales, como el nacer durante el invierno y fumar tabaco. Recientemente

se ha demostrado que un riesgo poligénico asociado al sistema inmunitario se relaciona tanto con el incremento del riesgo de artritis reumatoide como con la disminución del riesgo de esquizofrenia. Además, una puntuación de riesgo poligénica para la esquizofrenia interactúa con el nacer en la estación de invierno para incrementar la probabilidad de esquizofrenia⁴⁷. En este caso se comparten algunos factores ambientales, pero la disposición genética distribuida a través de miles de variantes puede determinar el riesgo relativo de dos desenlaces competitivos.

Aun cuando podamos analizar combinaciones de factores genéticos y ambientales, persiste la duda en torno al nivel de desenlaces que es más probable que conduzca al éxito en la investigación etiológica. Gran parte del debate hasta el momento se ha enfocado en la diferenciación entre diagnósticos categóricos y medidas dimensionales. Esto puede haber sido un informe falso. En la actualidad, no está claro si uno de los enfoques ofrece más ventajas que el otro. La experiencia con los constructos dimensionales introducidos como parte del modelo Criterios de Dominios de Investigación en los últimos cinco años no inspira esperanzas para avances importantes en la investigación de la etiología. Si bien las medidas dimensionales pueden ser más potentes para analizar la variación en los rasgos comunes en la población general, los constructos diagnósticos categóricos siguen siendo más relevantes para los tipos graves de enfermedad mental que son más pertinentes a la psiquiatría. Por lo que respecta a la psicopatología, es improbable que la diferencia entre la falta completa de síntomas patológicos y el promedio de la población importe tanto como la diferencia entre las alteraciones mentales promedio y graves. Sin embargo, el número de categorías en las clasificaciones actuales es demasiado grande y los límites entre ellas carecen de validez⁵².

Dado que la investigación psiquiátrica hasta la fecha se ha basado en la suposición de la especificidad diagnóstica, casi todos los estudios no son informativos sobre la validez de categorías o dimensiones diagnósticas específicas⁵². El potencial para el descubrimiento posiblemente mejorará si los investigadores se reenfocan en analizar muestras amplias y heterogéneas de enfermedades mentales, sin exclusiones basadas en criterios diagnósticos y sin dedicar su medición al consenso basado en constructos, categóricos o dimensionales. Desprenderse de las limitaciones de la investigación específica de diagnósticos no exige adoptar otra serie de limitantes y no necesita transición de un modelo categórico a uno dimensional en la indagación. El análisis de las imbricaciones de factores etiológicos entre los trastornos indica que los constructos categóricos amplios de mayor nivel pueden ser objetivos más adecuados de la investigación etiológica que las categorías diagnósticas específicas. Por ejemplo, la principal imbricación en los factores genéticos y ambientales contribuyentes entre trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia y otros tipos de enfermedades psicóticas, indica que una amplia categoría de enfermedades mentales graves que abarcan trastornos afectivos y psicóticos principales puede ser una unidad adecuada de investigación.

CONTEXTO DE DESARROLLO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Dos descubrimientos principales en psiquiatría se mantienen subestimados y no se reflejan en la mayor parte de la investi-

gación etiológica. El primero es la continuidad patológica en el curso de la vida. De cohortes con seguimiento completo e intensivo a largo plazo, ha resultado claro que la mayoría de los casos de enfermedades mentales comienzan en la infancia y la adolescencia. Las manifestaciones tempranas de las enfermedades mentales suelen diferir en su clase de los diagnósticos finales en la adultez y sin embargo son factores muy predictivos de la enfermedad mental diagnosticada en el curso de la vida.

La continuidad heterotípica es la regla. Por ejemplo, la ansiedad en la infancia es un factor importante que pronostica trastorno depresivo mayor y un trastorno bipolar en la edad adulta. El trastorno por oposición desafiante en la infancia predice una amplia gama de trastornos mentales en los adultos, tales como depresión, trastorno bipolar, ansiedad, trastornos por toxicomanía y trastorno de personalidad antisocial. Sin embargo, también hay un grado de especificidad, y existe una correspondencia sistemática entre el perfil de los síntomas en la infancia y el tipo de trastornos en la edad adulta⁵³.

El hecho de que la mayoría de los individuos con enfermedades mentales pasarán por una serie de categorías diagnósticas en el curso de la vida se suma a los problemas asociados a la investigación específica del diagnóstico⁵². Resalta la necesidad de analizar la psicopatología en forma amplia y en un contexto del desarrollo. Puesto que la mayor parte de las enfermedades mentales comienza en la infancia y los estudios retrospectivos son inexactos, la investigación etiológica necesita diseños longitudinales que comienzan en la infancia, al nacer o incluso antes⁵⁴.

El segundo descubrimiento es que la evolución de las enfermedades mentales varía entre los individuos y sólo tiene una relación laxa con la categoría diagnóstica. Tradicionalmente algunos trastornos se han conceptualizado como episódicos y otros como persistentes, pero los seguimientos longitudinales parecen indicar que esta diferenciación conceptual tiene una validez limitada. Los trastornos afectivos se han codificado como episódicos, pero en el seguimiento se caracterizan por su cronicidad de manera que la mayoría de los individuos invierten la mayor parte de su tiempo con síntomas depresivos^{55,56}. Los trastornos de la personalidad se han conceptualizado como persistentes, pero en el seguimiento sus síntomas muestran tasas similares de remisión y recaídas de los trastornos afectivos⁵⁷.

No obstante, dentro del mismo trastorno casos episódicos y persistentes pueden tener causas diferentes. Por ejemplo, casos episódicos de trastorno depresivo mayor tienen un componente heredable más importante⁵⁸ y los casos persistentes están vinculados de manera más contundente con los malos tratos en la infancia⁵⁹. La interacción entre el polimorfismo de longitud del gen transportador de serotonina y los malos tratos en la infancia también parecen ser específicos del trastorno depresivo persistente^{39,40}. Por otra parte, hay evidencia de que la psicosis cicloide, un tipo de enfermedad mental caracterizada por una evolución muy episódica pese al contenido de síntomas variado, puede tener un fundamento genético distinto^{60,61}. Estos ejemplos señalan que la evolución de la enfermedad en el tiempo al menos tiene la misma importancia en los estudios etiológicos que el tipo de síntomas.

Los hallazgos de la investigación longitudinal antes descritos resaltan una advertencia masiva en los estudios etiológicos previos que agrupaban a los individuos en casos controles con base en el contenido de síntomas en la edad adulta sin hacer referencia al con-

texto del desarrollo o a la evolución cronológica de los síntomas. La investigación etiológica futura mejorará mediante la incorporación sistemática de una dimensión temporal que notoriamente ha faltado en las clasificaciones categóricas y dimensionales utilizadas por casi todos los estudios etiológicos realizados hasta ahora.

LÍMITES DE LOS ENFOQUES ACTUALES

En la última década ha habido una gran cantidad de críticas a la investigación psiquiátrica. Puede ser importante asumir tanto los éxitos como los fracasos y comprender lo que podría haber dificultado más conocimientos en este campo. Con base en el análisis de la investigación etiológica en psiquiatría antes descrito, concluimos que cuatro factores están limitando más avances.

Uno de los principales factores limitantes es el conocimiento supuesto. En las últimas cinco décadas, investigadores en psiquiatría han construido sus estudios en torno a las siguientes premisas: las causas son específicas de diagnóstico, los trastornos son causados por un pequeño número de factores y los factores genéticos tienen primacía sobre las influencias ambientales. Es notorio que algunos de los más grandes descubrimientos en psiquiatría ocurrieron antes que se establecieran estas premisas. Por ejemplo, el descubrimiento de la eficacia del litio para el trastorno bipolar ocurrió gracias a la investigación en un grupo de pacientes no seleccionados⁶².

Otro factor limitante radica en las omisiones. El enfoque del Siglo XX dirigido al diagnóstico y el análisis subsiguiente de categorías frente a dimensiones podría haber llevado al descuido del contexto del desarrollo y la dimensión temporal de las enfermedades mentales.

Las limitaciones finales que abordaremos están relacionadas: la potencia estadística y la calidad de la medición. Puesto que muchos factores genéticos y ambientales contribuyen a la mayoría de los casos de enfermedades mentales, para la investigación etiológica se necesitan muestras representativas de gran tamaño con mediciones exactas de variación genética, exposiciones ambientales y psicopatología en el curso de la vida. Contamos con muchos estudios que tienen una medición satisfactoria del entorno, pero no se imbrican mucho con estudios que tienen un alto estándar en la medición genética. Disponemos de algunos estudios longitudinales con mediciones de gran calidad y algunos estudios con un gran número de individuos. Lamentablemente, ha habido poca superposición entre los dos. Los estudios más extensos en psiquiatría son integrados a partir de muchas muestras evaluadas de manera variable o adolecen de una considerable tasa de deserción y de medición menos exacta. Es posible que no obtengamos la respuesta sobre la causalidad de las enfermedades mentales, a menos que expertos en psicopatología del desarrollo, ambiente y genética, unan fuerzas para colaborar en la realización de estudios longitudinales extensos. Están surgiendo los primeros ejemplos de tales colaboraciones y cabe esperar que se lleven a término.

MODELO PARA EL DESCUBRIMIENTO

Para avanzar sustancialmente nuestro conocimiento sobre las enfermedades mentales, la siguiente generación de estudios

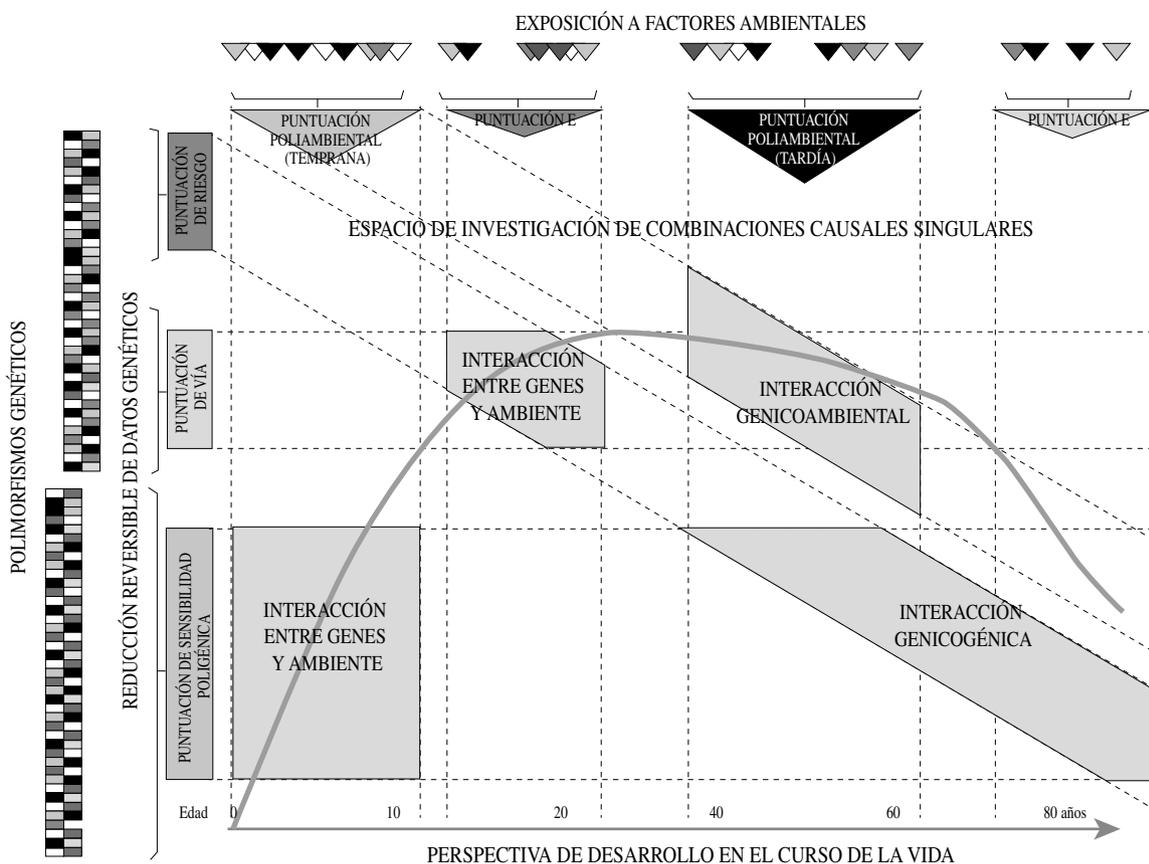


Figura 3. Modelo para el descubrimiento. Perspectiva del desarrollo en el curso de la vida y un espacio de investigación abierta para la combinación singular de factores genéticos y ambientales (lo que comprende interacciones entre genes, entre gen y ambiente y entre ambiente y ambiente) son elementos centrales que mejorarán el potencial para el descubrimiento en la investigación etiológica. Puede ser necesaria la reducción de datos genéticos y ambientales –puntuación de sensibilidad poligénica, puntuaciones de riesgo poligénico, puntuaciones de vía genética, puntuaciones poliam bientales (puntuaciones E)– como paso intermedio hacia el descubrimiento de los mecanismos causales poligenicoambientales amplios, pero el proceso de reducción debiera ser reversible para posibilitar el trazado fino de mecanismos moleculares y conductuales específicos.

deberá aceptar la complejidad de la causalidad poligénica-ambiental. La tecnología y el conocimiento metodológico disponibles en la actualidad permiten estudios de múltiples factores ambientales y genéticos sin suposiciones de independencia. Es esencial que los estudios de investigación sean concebidos de manera que maximicen el potencial del descubrimiento significativo evitando las deficiencias de las suposiciones, omisiones, medición inadecuada y potencia estadística (Fig. 3).

Se necesitan estudios longitudinales extensos de muestras que no sean seleccionadas para un diagnóstico específico a fin de poder lograr nuevos descubrimientos. Esos estudios se debieran iniciar en el embarazo, la infancia o la adolescencia para captar el desarrollo de las enfermedades mentales y permitir la separación entre los casos y las consecuencias. Las evaluaciones repetidas de múltiples aspectos del entorno durante el desarrollo del individuo debieran abarcar factores de riesgo ambiental conocidos, así como factores cruciales del ambiente que pueden ser favorables para algunos y desfavorables para otros. Las evaluaciones de las enfermedades mentales con regularidad durante el curso de la vida son necesarias para establecer la verdadera edad de inicio, rastrear la evolución y registrar la comorbilidad secuencial.

La medición del ambiente y la psicopatología debiera utilizar múltiples fuentes independientes de información para maximizar

la objetividad y evitar el sesgo de fuente común (por ejemplo, correlaciones previsiblemente considerables pero no informativas entre los cuestionarios llenados por el mismo individuo al mismo tiempo). En vez de estudios de casos y controles, la medición genética se debiera concentrar en muestras con datos longitudinales de gran calidad sobre el medio ambiente y la psicopatología.

Con diseños de base amplia sin suposiciones, lo crucial será el análisis de datos para asegurarse de los datos resultantes de una manera que puedan identificar mecanismos etiológicos completos que conducen a las enfermedades mentales. La dificultad clave para los analistas de datos será aceptar la complejidad de la causalidad y a la vez conservar la capacidad para rastrear mecanismos causales específicos. El análisis de datos puede tener que desplazarse desde las pruebas de la hipótesis impulsadas por la teoría y enfocarse en un modelo explicativo libre de teorías, que pretenda explicar la causalidad de una gran proporción de casos. Será importante identificar combinaciones singulares de variables genéticas y ambientales que dan lugar a las enfermedades mentales, independientemente de si el mecanismo biológico corresponde al concepto limitado de la interacción estadística. El modelo debiera estar abierto para identificar combinaciones de factores ambientales tempranos y tardíos, así como factores ambientales y genéticos.

Cada vez se cuenta con más herramientas para tales análisis. Por ejemplo, el aprendizaje estadístico ofrece una serie de herramientas que están concebidas para maximizar el uso de series de datos enriquecidas en la predicción y la explicación de desenlaces y al mismo tiempo hacer posible la comprensión de cómo factores individuales contribuyen a la predicción⁶³. También se están desarrollando métodos que permiten distinguir entre la heterogeneidad causal y la causalidad polifactorial⁶⁴. Si bien los métodos disponibles pueden ofrecer muchas formas de analizar series de datos enriquecidas, la complejidad del modelo tendrá que mantenerse proporcional a los tamaños de las muestras disponibles. Dado el vasto número de factores potenciales que hay que tomar en cuenta, el proceso de análisis de datos exigirá un grado de reducción de datos en las etapas iniciales. Esto puede adoptar la forma de puntuaciones de riesgo poligénico de susceptibilidad a trastornos o de sensibilidad al ambiente⁴⁸, puntuaciones de vías genéticas⁴⁷ y puntuaciones de riesgo poliambiental³².

El grado de reducción de datos no debiera ser excesivo y el proceso puede precisar conservar la especificidad en cuanto al desarrollo: por ejemplo, con procedimientos diferentes para la exposición a factores en la infancia, la adolescencia y la edad adulta. También debe ser transparente la reducción de datos, de manera que sea posible el seguimiento de un resultado positivo hasta las moléculas y factores específicos que favorecen los mecanismos causales. Se necesitarán constelaciones específicas de factores genéticos moleculares y ambientales que aporten información para la prevención y el tratamiento⁶⁵.

Tarde o temprano, ha de comprenderse el rol de las variables genéticas y ambientales de manera que permita la replicación independiente y el análisis del mecanismo biológico fundamental. Aceptar la complejidad en un modelo transparente y libre de suposiciones permitirá a los investigadores trazar los mecanismos causales completos que explican por qué extensos grupos de individuos desarrollan enfermedades mentales. Aunque esto puede ser una tarea más importante que lo que las generaciones previas de psiquiatras ha vislumbrado, es necesario el conocimiento de los mecanismos causales completos para transformar significativamente la clasificación, la prevención y el tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

La investigación comunicada en este artículo se ha consumado gracias a la financiación del Programa de Directores de Investigación de Canadá, el Canadian Institutes for Health Research (becas nos. 124976, 142738 y 148394), la Nova Scotia Health Research Foundation y la Dalhousie Medical Research Foundation.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.

3. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252-7.
4. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
5. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
6. Gershon ES. Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. *Biol Psychiatry* 2000;47:240-4.
7. Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else –the case for homogeneity. *Schizophr Res* 1995;17:135-45.
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
9. Hyde CL, Nagle MW, Tian C et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031-6.
10. Psychiatric Genomics Consortium. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83.
11. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016;48:552-5.
12. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet* 2013;9:e1003348.
13. Wray NR, Lee SH, Mehta D et al. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:1068-87.
14. CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017;49:27-35.
15. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
16. Lee SH, Ripke S, Neale BM et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45: 984-94.
17. Uher R. Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:3-14.
18. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;5:48.
19. Brown GW, Harris TO. Social origins of depression. A study of psychiatric disorder in women. London: Routledge, 1978.
20. Brown GW, Craig TK, Harris TO. Parental maltreatment and proximal risk factors using the Childhood Experience of Care & Abuse (CECA) instrument: a life-course study of adult chronic depression - 5. *J Affect Disord* 2008;110:222-33.
21. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL et al. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011;168:65-72.
22. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.
23. Arseneault L. The long-term impact of bullying victimization on mental health. *World Psychiatry* 2017;16:27-8.
24. Rai D, Lewis G, Lundberg M et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:467-76.

25. Vassos E, Agerbo E, Mors O et al. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry* 2015;208:435-40.
26. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.
27. Collishaw S, Pickles A, Messer J et al. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence from a community sample. *Child Abuse Negl* 2007;31:211-29.
28. Cicchetti D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* 2010;9:145-54.
29. Rutten BP, Hammels C, Geschwind N et al. Resilience in mental health: linking psychological and neurobiological perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:3-20.
30. Starr LR, Hammen C, Conway CC et al. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Dev Psychopathol* 2014;26:1241-54.
31. Hanscombe KB, Trzaskowski M, Haworth CM et al. Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample SES moderates the environmental, not genetic, effect on IQ. *PLoS One* 2012;7: e30320.
32. Padmanabhan JL, Shah JL, Tandon N et al. The "polyenviromic risk score": aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res* (in press).
33. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics* 2016;137:1-10.
34. Taylor PJ. The unreliability of high human heritability estimates and small shared effects of growing up in the same family. *Biol Theory* 2008;2:387-97.
35. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2014;75:9-17.
36. Taylor A, Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 2007;19:1029-37.
37. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:7.
38. Karg K, Burmeister M, Shedden K et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-54.
39. Brown GW, Ban M, Craig TK et al. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress Anxiety* 2013;30:5-13.
40. Uher R, Caspi A, Houts R et al. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: replications and implications for resolving inconsistent results. *J Affect Disord* 2011;135:56-65.
41. Zammit S, Spurlock G, Williams H et al. Genotype effects of CHR-NA7,CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
42. van Winkel R. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:148-57.
43. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012;72:811-6.
44. Morgan CJ, Freeman TP, Powell J et al. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e738.
45. Borglum AD, Demontis D, Grove J et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry* 2014;19:325-33.
46. Dunn EC, Wiste A, Radmanesh F et al. Genome-wide association study (GWAS) and genome-wide by environment interaction study (GWEIS) of depressive symptoms in African American and Hispanic/Latina women. *Depress Anxiety* 2016;33:265-80.
47. Lee SH, Byrne EM, Hultman CM et al. New data and an old puzzle: the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Int J Epidemiol* 2015;44:1706-21.
48. Keers R, Coleman JR, Lester KJ et al. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders. *Psychother Psychosom* 2016;85:146-58.
49. Green EK, Grozeva D, Jones I et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:1016-22.
50. Li J, Zhao L, You Y et al. Schizophrenia related variants in CACNA1C also confer risk of autism. *PLoS One* 2015;10:e0133247.
51. Pasparakis E, Koiliari E, Zouraraki C et al. The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males. *Eur Psychiatry* 2015;30:492-8.
52. Uher R, Rutter M. Basing psychiatric classification on scientific foundation: problems and prospects. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:591-605.
53. Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:404-12.
54. Jaddoe VW, van Duijn CM, Franco OH et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol* 2012;27: 739-56.
55. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:694-700.
56. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
57. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB et al. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2012;169:476-83.
58. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
59. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
60. Maj M. Cycloid psychotic disorder: validation of the concept by means of a follow-up and a family study. *Psychopathology* 1990;23:196-204.
61. Pfuhlmann B, Jabs B, Althaus G et al. Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum: results of a controlled family study. *J Affect Disord* 2004;83:11-9.
62. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;2:349-52.
63. Iniesta R, Stahl D, McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol-Med* 2016;46:2455-65.
64. Han B, Pouget JG, Slowikowski K et al. A method to decipher pleiotropy by detecting underlying heterogeneity driven by hidden subgroups applied to autoimmune and neuropsychiatric diseases. *Nat Genet* 2016;48:803-10.
65. Uher R. The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry* 2008;13:1070-8.

DOI:10.1002/wps.20436

La crisis contemporánea de refugiados: un panorama de los retos para la psiquiatría

DERRICK SILOVE¹, PETER VENTVOGEL², SUSAN REES¹

¹School of Psychiatry, University of New South Wales, and Psychiatry Research and Teaching Unit, Academic Mental Health Centre, Southwestern Sydney Local Health District, Sydney, Australia; ²Public Health Section, United Nations High Commissioner for Refugees, Geneva, Switzerland

Ha habido un repunte sin precedente en el número de refugiados en todo el mundo y la mayoría está ubicada en países con bajos ingresos que tienen recursos limitados para la atención psiquiátrica. En este artículo se describen aspectos contemporáneos del campo de la salud mental de refugiados, lo que comprende avances en investigación, modelos conceptuales, intervenciones sociales y psicológicas y normativa. Los datos de prevalencia generados por estudios epidemiológicos representativos no permiten hacer una distinción clara entre las formas circunstanciales de ansiedad y trastorno mental franco, una desventaja que puede abordarse mediante estudios longitudinales. Un modelo ecológico evolutivo de la investigación se enfoca en la interrelación dinámica de experiencias traumáticas previas, factores estresantes diarios persistentes y las perturbaciones de fondo de los sistemas psicosociales centrales, y su alcance se extiende más allá del individuo para afectar a la pareja conyugal y a la familia. Aunque se ha demostrado que las psicoterapias estructuradas breves, administradas por consejeros legos son eficaces a corto plazo para una gama de respuestas al estrés traumático, persisten las dudas en torno a si estas intervenciones pueden sostenerse en contextos con bajos recursos y si cumplen las necesidades de casos complejos. En la circunstancia ideal, se debe proporcionar una serie exhaustiva de programas que incluya intervenciones sociales y psicoterapéuticas, servicios de salud mental genéricos, rehabilitación y programas especiales para grupos vulnerables. La sustentabilidad de los servicios, garantizar los mejores procedimientos, los enfoques basados en evidencia y promover la equidad de acceso deben mantenerse como las metas de los avances futuros, un reto abrumador dado que la mayoría de los refugiados reside en ámbitos donde son escasos los recursos y las capacidades para la atención psiquiátrica.

Palabras clave: Refugiados, desplazamiento, solicitantes de asilo, modelos económicos, traumatismo, estrés, salud mental, trastorno por estrés postraumático, depresión, intervenciones sociales, psicoterapia breve.

(World Psychiatry 2017;15:130-139)

El repunte en el número de refugiados en los últimos años no tiene precedente en el mundo moderno. Si las tendencias actuales continúan, una de cada cien personas será refugiada en un futuro cercano¹. En la actualidad, la responsabilidad por el apoyo a la salud mental para los refugiados es compartida por una red de organismos y organizaciones, entre ellas, el Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados (UNHCR) y la Organización Mundial de la Salud (WHO), organizaciones gubernamentales y no lucrativas, servicios de salud mental tradicionales y especializados en refugiados y organizaciones voluntarias. Sin embargo, la realidad ineludible es que la mayoría de los refugiados con problemas de salud mental nunca reciben servicios apropiados.

El principal motivo de esto es la escasez y la distribución no equitativa de los servicios, pero hay otros factores que contribuyen a la situación, como las dificultades para coordinar las iniciativas nacionales e internacionales, los obstáculos para obtener acceso a tratamiento aun cuando se disponga de los servicios, y el estigma persistente relacionado con ser refugiado y a la vez enfermo mental². No obstante, se han logrado avances en investigación, teoría, normativa y modelos de tratamiento. Cabe destacar que hay evidencia de convergencia creciente en estos campos, un consenso que es probable que se acreciente gradualmente para el uso más eficaz de los escasos recursos que permitan lograr mejores desenlaces en la salud mental de esta población.

El presente artículo se enfoca en temas de interés general en adultos refugiados. Se remite al lector a la literatura especializada sobre subpoblaciones vulnerables (niños soldados, menores, niños y jóvenes, mujeres solteras o viudas no acompañados) y situaciones geográficas específicas alrededor del mundo³⁻⁷.

LA ESCALA DEL PROBLEMA

La ONU estima que en la actualidad más de 65 millones de personas en todo el mundo son desplazadas por la guerra, el conflicto armado o la persecución. En total, 16,5 millones quedan bajo la jurisdicción de la UNHCR. Si bien el flujo ha disminuido algo, tan solo en 2016 fueron desplazadas 3,2 millones de personas y los principales países originarios fueron Siria y Sudán del Sur¹. Más de 80% de los refugiados son desplazados internamente o han huido a través de fronteras nacionales a los países circunvecinos, y la mayoría se localiza en países con ingresos bajos y medianos bajos.

La mitad de los refugiados del mundo permanece en “situaciones prolongadas”, ubicaciones inestables e inseguras, muy a menudo en zonas urbanas de gran densidad pero también en campos de refugiados. Por ejemplo, 314.000 personas permanecen desplazadas de Darfur en Chad del Este, y más de un millón de somalíes vive como personas desplazadas en Kenia, Etiopía, Yibuti y Yemen. Dadaab, un enorme campo de refugiados en Kenia, alberga familias que han sido secuestradas en este lugar remoto e inseguro durante más de tres generaciones.

En el 2016, Europa confrontó la afluencia individual más extensa de refugiados desde la Segunda Guerra Mundial, y más de un millón de sirios y otros habitantes del medio oriente que ingresaron en la región¹. Las fluctuaciones en la opinión pública y en las políticas gubernamentales dieron lugar en ocasiones a respuestas caóticas en las cuales las autoridades trataban de detener o desviar la afluencia, señalando la falta de preparación de incluso los países desarrollados para hacer frente a esta crisis humanitaria.

Para poner en perspectiva la situación europea, un total de 13 millones de sirios han sido desplazados por la guerra, la ma-

yoría a países circunvecinos. Líbano, un país pequeño de 4,5 millones de personas, ahora ha dado cabida a tantos refugiados sirios como lo es el número de habitantes de toda Europa^{1,8}. Las guerras en Oriente Medio también tienden a opacar crisis de refugiados menos conocidas alrededor del mundo, por ejemplo en Papúa Occidental, Birmania y Sahara Occidental⁹⁻¹⁴.

FLUCTUACIONES EN LAS PERCEPCIONES DEL PÚBLICO Y LAS NORMATIVAS NACIONALES

A través de la historia, las sociedades receptoras han respondido de manera ambivalente a los refugiados, a veces saludándolos como héroes y otras como intrusos que amenazan la paz, la integridad, la identidad cultural y la estabilidad económica del país anfitrión¹⁵.

Las políticas aplicadas a los refugiados por los países anfitriones son decisivas para la salud mental de tal población. La Convención sobre el Estatuto de Refugiados de la Naciones Unidas (1951) y el protocolo ulterior (1967) marcó el inicio de una época progresista en la respuesta internacional a este problema. Los principios esenciales establecidos por estos instrumentos son los siguientes: a) que las personas con “un temor bien fundado de ser perseguidas por motivos de raza, religión, nacionalidad, ser parte de un grupo social específico o tener una opinión política” tienen un derecho inalienable de solicitar asilo en los países signatarios; b) que los refugiados sean protegidos de devolución o retorno forzado a lugares de peligro en su país de origen y c) que los países anfitriones tengan una responsabilidad para proporcionar condiciones “favorables” para los refugiados, que incluya, entre otras cosas, el derecho a trabajar, a la libertad de asociación y movimiento y a servicios apropiados.

La Convención resultó eficaz en las primeras décadas después de la Segunda Guerra Mundial, cuando los flujos de refugiados eran pequeños, los recién llegados eran principalmente de origen europeo y las sociedades receptoras hacían eco positivo a sus motivos para la huida, por lo general basándose en su oposición a la ideología de regímenes totalitarios en los países de origen. La campaña popular en contra de la tortura en la década de 1970 reforzó más la compasión del público a los supervivientes que en la mayoría de los casos eran refugiados.

El gran éxodo de refugiados del Sudeste Asiático en las décadas de 1970 y 1980 creó un nuevo reto para la Convención¹⁶, pero después de un periodo de inercia y disensión, los países occidentales líderes finalmente aceptaron a la mayor parte de las personas desplazadas para su reubicación. No obstante, la crisis subrayó una pauta que se ha repetido en Europa en la época contemporánea, es decir, que la disposición de los países receptores a aceptar refugiados esta inversamente relacionada con la tasa de afluencia y diferencia étnica en el grupo entrante¹⁷.

La diferenciación desde la década de 1980 en adelante entre solicitantes de asilo (personas que llegaban sin autorización previa) y refugiados de la “convención” (a los que se les otorgaba visas de residencia antes de llegar¹⁷) puso una vez más a prueba la viabilidad de los procedimientos internacionales existentes. Australia implementó políticas estrictas de disuasión para solicitantes de asilo, y otros países de Europa y Norteamérica instauraron políticas y procedimientos similares¹⁸⁻²⁰.

El espíritu de la Convención sufrió adicionalmente por el fenómeno del terrorismo. Varios factores, como los estereotipos étnicos y religiosos de terroristas, el aumento de la resistencia comunal a la inmigración, la distinción entre refugiados y migrantes voluntarios se volvió confusa en el proceso²¹⁻²⁴. Por todos estos motivos, aunque la Convención de Refugiados todavía está en operación, hay presiones sin precedente para diluir si no es que eliminar las disposiciones fundamentales para proteger los derechos de refugiados, independientemente de sus antecedentes o países de origen²⁵.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN REFUGIADOS

Antes de la década de 1970, se carecía en el campo de datos científicos rigurosos que detallasen la naturaleza, la prevalencia y los factores determinantes en los problemas de salud mental en refugiados. Los primeros estudios realizados en Estados Unidos, Canadá, Noruega y Sudeste de Asia identificaron lo que parecía ser niveles sustanciales de síntomas de ansiedad y depresión en refugiados indochinos, pero la falta de grupos de comparación cercanamente equiparados limitó la interpretación de los hallazgos.

La inclusión del trastorno por estrés postraumático (PTSD) en el DSM-III preparó el camino para la era moderna de la investigación en el campo de los refugiados, y los primeros estudios se realizaron en refugiados del Sudeste Asiático²⁶⁻²⁸. Por ejemplo, un estudio realizado en un campo de refugiados para sobrevivientes camboyanos del autogenocidio de Jemeres Rojos reveló que la mitad de los informantes cumplía criterios umbral para depresión y 15% para PTSD²⁷.

En las siguientes dos décadas, se incrementaron los estudios epidemiológicos en el campo de la salud mental de refugiados, lo que dio lugar a dos análisis sistemáticos de los hallazgos acumulados en el 2005³⁰⁻³². El primero, que se limitó a estudios de refugiados en países occidentales, mostró una prevalencia promedio del 9% para el PTSD y de un 5% para la depresión, señalando que se encontraron tasas más bajas entre los estudios más extensos y realizados de manera más rigurosa. Estos hallazgos proporcionaron un correctivo a la tendencia a considerar a todos los refugiados como “traumados” y con necesidad de asesoría. El segundo análisis, basado en estudios que incluyeron grupos de comparación, demostró que los refugiados tuvieron un incremento moderado en el riesgo (magnitud de efecto de 0,41) de una gama de resultados adversos en la salud mental. Factores relacionados con la salud mental deficiente entre los refugiados consistían en características sociodemográficas (ser persona de edad avanzada, mujer, tener un trasfondo rural, ser bien educado y provenir de una posición socioeconómica más alta) factores estresantes en el entorno posterior al desplazamiento (vivir en establecimientos, restricciones a oportunidades económicas, ser desplazado internamente o repatriado involuntariamente y provenir de un país que continuaba en conflicto).

El análisis más extenso de esta clase, publicado en el 2009, identificó 181 estudios realizados entre 81.866 refugiados y otras poblaciones de 40 países afectados por conflictos²⁹. Las prevalencias del PTSD y la depresión fueron similares acercándose a

30%, aunque hubo heterogeneidad sustancial en las tasas a través de los estudios. La exposición a la tortura y el número total de sucesos traumáticos experimentados surgieron como los factores predictores más importantes de PTSD y depresión, respectivamente. Los estudios más grandes, diseñados de manera más rigurosa revelaron tasas de prevalencia más bajas reduciendo la estimación para el PTSD a un 15%, un hallazgo ampliamente respaldado por un análisis más reciente³³. Aun así, la prevalencia de PTSD supera con mucho la estimación de 1,1% registrada en poblaciones de no refugiados en países que participaron en las encuestas de salud mental mundial de la WHO³⁴.

El conjunto de investigaciones enfocadas en solicitantes de asilo sirvió para resaltar la repercusión del ambiente posmigración en la salud mental de las poblaciones desplazadas³⁵⁻⁴³. Una serie creciente de estudios en países receptores reveló que las condiciones impuestas de adversidad, como la detención prolongada, el estado de residencia insegura, el cuestionamiento de los procedimientos de determinación de refugiado, el acceso restringido a los servicios y la falta de oportunidades para trabajar y estudiar, combinado de una manera que complicó los efectos de los traumas previos en la exacerbación de los síntomas de PTSD y depresión^{29,36,39,44-48}. Sin embargo, pese a las inquietudes generales, estos procedimientos continúan. Como corolario, los profesionales de la salud mental continúan confrontando dificultades éticas al trabajar con las autoridades de los centros de detección, y persisten interrogantes prácticas en relación con la eficacia de ofrecer asesoramiento a las personas forzadas a vivir en condiciones restrictivas⁴⁹.

TRANSFERENCIA DE DATOS EPIDEMIOLÓGICOS A LA NORMATIVA Y A LA PRÁCTICA

Transferir datos epidemiológicos en estimaciones de necesidades de servicio exige un análisis cuidadoso. Como se indicó, las tasas de prevalencia de trastornos mentales comunes como la depresión y el PTSD han mostrado amplias variaciones en el conjunto de estudios de refugiados publicados. Los factores metodológicos son en parte la causa, lo que incluye error de medición transcultural, sesgos relacionados con muestreo no probabilístico y el empleo de medidas de detección que tienden a sobreestimar la prevalencia del trastorno^{50,51}. Además, las poblaciones de algunas regiones del mundo (Este Asiático, África Subsahariana y el Pacífico) tienden a registrar menores niveles de síntomas en comparación con los países con altos ingresos⁵². La imposibilidad para incluir medidas derivadas de las localidades que captan las expresiones locales o los idiomas de las personas afectadas también puede conducir a una enumeración insuficiente de los problemas de salud mental^{37,53}.

No obstante estas fuentes de heterogeneidad, problemas sustantivos de una índole general, como la magnitud de la exposición a la tortura, la gravedad y el número de episodios traumáticos experimentados, las características sociodemográficas de la población, el nivel de amenaza ecosocial que la población sigue afrontando y la naturaleza y la magnitud de los factores estresantes posmigración representan una contribución importante a la prevalencia de los trastornos en las poblaciones. Dada la variación de estos factores sustantivos en los contextos, no debiera

sorprender que las tasas de prevalencia de síntomas comunes de trastorno mental difieran de una población a otra.

El principal obstáculo para transferir los datos epidemiológicos hacia las necesidades de servicio surge de la dificultad en diferenciar en los estudios transversales entre las reacciones que pueden ser proporcionales al grado de estrés identificado y el trastorno mental franco tiene el riesgo volverse crónico y discapacitante, en parte independientemente del contexto⁵⁴. Los estudios longitudinales ayudan en cierta medida a abordar este problema, por cuanto pueden distinguir entre las trayectorias de síntomas que indican restablecimiento por contraposición a cronicidad, vías que pueden pronosticarse en cierto grado por el perfil de riesgo inicial y los factores protectores⁵⁵. Los estudios de seguimiento a corto plazo (1-3 años) pueden no distinguir estas trayectorias con alguna precisión, sobre todo si el seguimiento se extiende a través de un periodo de inestabilidad persistente, por ejemplo, en la fase inmediatamente posterior al desplazamiento⁵⁶⁻⁵⁹.

Solo un pequeño número de estudios ha hecho seguimiento a refugiados durante 10 años o más y en todos los casos se ha limitado a la medición de síntomas generales de ansiedad y depresión utilizando instrumentos de detección⁵⁷⁻⁶⁰. Interpretados en forma amplia, estos estudios parecen indicar un patrón común de desenlaces: La mayoría de los refugiados sigue mostrando síntomas escasos o nulos; una minoría importante muestra un patrón de restablecimiento gradual; y un grupo pequeño permanece crónico. Esta imagen fue respaldada por un extenso estudio transversal que utilizó un análisis casi longitudinal retrospectivo³⁷. Se ha observado una serie similar de trayectorias en un estudio de seguimiento a 6 años en una población posconflicto en Timor-Leste⁶¹. Este patrón tripartito de síntomas escasos o nulos, de restablecimiento gradual y cronicidad, aunque tentativo, tienen importantes implicaciones desde una perspectiva de la salud pública para juzgar cuáles poblaciones se beneficiaran de programas de reconstrucción social y cuáles podrían precisar intervenciones psicoterapéuticas más intensivas, según se describe a continuación.

La estimación de las necesidades de servicio también depende de otra gama de factores, como la conducta de búsqueda de ayuda. El estigma, la desconfianza y la falta de conocimiento de los servicios pueden limitar el grado en el cual los refugiados tienen acceso a los servicios de salud mental, aun cuando estén disponibles. Tomando en cuenta todos los factores, la modelación basada en el Estudio de Morbilidad Global de las Enfermedades ha ilustrado cuán considerable es la brecha entre el número existente de profesionales psiquiátricos y las necesidades de servicio de países con bajos ingresos y regiones que tienen extensas poblaciones expuestas a conflicto masivo y desplazamiento⁶². Por tanto, no hay una posibilidad realista de servicios psiquiátricos formales, sean genéricos o especializados, que cumplan las necesidades de salud mental de los refugiados, tomando en cuenta que la mayoría reside en países con bajos ingresos. Las soluciones creativas son pues necesarias, lo que comprende formar redes de todas las agencias para garantizar compartir la responsabilidad de la atención a refugiados con trastorno mental, y cambios de tareas, es decir, la transferencia de habilidades a profesionales de la atención primaria y legos a fin de llevar a cabo intervenciones de salud mental específicas de diversos tipos bajo supervisión.

AMPLIACIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LOS DESENLACES EN LA SALUD MENTAL

Investigación reciente en el campo del refugiado ha ampliado el alcance del interés a los trastornos y reacciones que se extienden más allá del enfoque habitual en el PTSD y la depresión, y en menor grado la ansiedad y los síntomas somáticos. Hay un resurgimiento del interés en el constructo del duelo prolongado o complicado, dada la importancia de esta reacción a los refugiados, la mayoría de los cuales ha experimentado múltiples pérdidas y separaciones en el contexto de violaciones burdas de derechos humanos⁶³. Además, la categoría por tanto tiempo debatida del PTSD complejo, que comprende elementos de alteración de la organización del yo (concepto negativo de sí mismo, desregulación afectiva, dificultades interpersonales) se incluirá por primera vez en la próxima ICD-11⁶⁴, pues la evidencia inicial indica que el diagnóstico se puede identificar en refugiados.

También hay un conjunto creciente de estudios que documentan casos en los cuales el PTSD se asocia a síntomas psicóticos o psicosis franca en refugiados y poblaciones posconflicto⁶⁵⁻⁶⁷. El reconocimiento de la prevalencia y la prominencia de estas constelaciones de síntomas añaden más complejidad al campo, sobre todo en relación con la necesidad de ajustar las intervenciones a patrones individuales de comorbilidad y discapacidad.

HACIA UNA EPIDEMIOLOGÍA ECOLÓGICA

Las alteraciones masivas de las redes de familias y sociales en el contexto de violaciones extremas de los derechos humanos merma el sentido fundamental de coherencia de los refugiados y muchos se aíslan y pierden la confianza en las estructuras de autoridad. La ira crónica es un posible desenlace que tiene implicaciones sociales importantes. Por ejemplo, entre los papúes occidentales refugiados, una constelación de desconfianza, resentimiento e ira está personificada en un modismo de aflicción, Sakit Hati que literalmente significa “corazón enfermo”⁶⁸.

Un enfoque en los estados de ira crónica e incontrolable en los sobrevivientes de trauma externo crea un puente importante que vincula reacciones individuales a la estabilidad de la familia y la red social más amplia. Un modelo de ciclo de violencia plantea que, en algunos casos, las descargas agresivas entre los sobrevivientes pueden estar implicadas en los conflictos de familia, generando un efecto multiplicador de los problemas de salud mental en parejas íntimas y potencialmente en los hijos, un ciclo de violencia que puede tener efectos transgeneracionales profundos⁶⁹. Aplicaciones recientes de técnicas estadísticas multinivel permiten analizar estos efectos transaccionales tanto dentro de parejas conyugales como familias, ampliando de esta manera el alcance de la epidemiología para aumentar su significación ecológica y contextual^{70,71}.

MODELOS CONCEPTUALES

Desde una perspectiva teórica, el periodo formativo del campo de la salud mental de refugiados (en general la década de

1970 a 2000) se caracterizó por debates acalorados y a veces divisivos en relación con la teoría y los modelos de intervención. Los que adoptaron una perspectiva transcultural crítica cuestionaron, y en el caso más extremo rechazaron, la tendencia de los profesionales de salud mental de occidente a transferir categorías diagnósticas occidentales como PTSD y terapias enfocadas en el trauma asociado a los entornos culturalmente diferentes en los cuales la mayoría de los refugiados vive⁷². La principal división constante en lo tradicional fue entre los partidarios de los enfoques psicoterapéuticos individualizados enfocados en trauma y los que argumentaban a favor de modelos psicosociales que se enfocan en la población como un todo y cuyo propósito es promover el restablecimiento autodirigido y fortalecer la resistencia a la adversidad.

Modelos contemporáneos abordan estos problemas proporcionando una descripción exhaustiva de la experiencia de refugiados. La mayoría adopta un modelo ecosocial multisistémico, basándose en modelos establecidos en las ciencias sociales⁷³. Dentro de estos modelos generales, el trastorno mental se considera como el punto final de un desequilibrio en la multiplicidad de factores ambientales contrapuestos que repercuten en los refugiados más que una expresión de problemas innatos o intrapsíquicos a un nivel individual. En ese sentido, la diferenciación entre las respuestas normativas y patológicas es un poco confusa y fluida, y las vicisitudes del contexto ecológico determinan la dirección y el grado en el cual los individuos cambian en un proceso continuo de estrés.

Un ejemplo de modelos prevaletentes es la teoría de Conservación de Recursos de Hobfoll⁷⁴, que brinda centralidad a los efectos de pérdidas objetivas, y los significados compartidos de estas privaciones dentro de cada cultura y contexto para determinar los desenlaces en salud mental y la resistencia a la adversidad. Desde esta perspectiva, la resistencia a la adversidad se considera tanto la capacidad del individuo a soportar experiencia del trauma y estrés como la capacidad para mantenerse vigorosamente interesado en las tareas de la vida, principalmente, el propósito de restablecer recursos que se han perdido en tiempos de adversidad. La premisa que sirve de guía es que todos los seres humanos tienen un impulso natural a obtener, conservar, fomentar y proteger los recursos, definidos ampliamente para incluir una gama de dominios que comprenden lo personal (salud, bienestar, sentido positivo de sí mismo) familiar y social (conservación de la paz, capacidad para trabajar, acceso a recursos y servicios). Mantener los recursos adecuados es esencial para satisfacer la tarea de autorregulación y un sentido de control. La situación de los refugiados tipifica estados en los cuales hay una pérdida súbita y a menudo masiva de recursos, y el patrón de privación potencialmente se complica con el tiempo. Las intervenciones se debieran enfocar en proporcionar los entornos de apoyo que permiten a los refugiados (y a otros sobrevivientes de trauma) restablecer su base de recursos (personal, familiar, social, material), un requisito previo para abordar los problemas de salud mental. El modelo ofrece la posibilidad de hacer una evaluación objetiva de las pérdidas de recursos que experimentan individuos y la comunidad, la totalidad de las pérdidas que indican el grado probable de aflicción mental que se identificará en las poblaciones. Las intervenciones sociales dirigidas a crear un entorno de apoyo que facilite la capacidad de los refugiados

para restablecer sus recursos perdidos avanzará el objetivo general de promover la resistencia a la adversidad y la salud mental.

En su modelo ecológico, Miller et al.^{75,76} resaltan la repercusión de las tensiones diarias en la salud mental de los refugiados y solicitantes de asilo. Los autores se basan en datos que indican que los factores estresantes cotidianos en parte o por completo intervienen como mediadores de los efectos del trauma relacionado con guerras pasadas en conformar los resultados en salud mental, como los síntomas de PTSD⁷⁷. Ejemplos de estas tensiones son vivir en entornos inseguros, dificultades en cumplir las necesidades de supervivencia básicas (acceso inadecuado a alimento, agua, abrigo, atención a la salud); incapacidad para llevar a cabo actividades generadoras de ingreso; y aislamiento de los apoyos por la familia y sociales tradicionales. Todos los grupos vulnerables, –como las mujeres expuestas a violencia de género, ex niños soldados, menores abandonados y huérfanos y personas con discapacidades físicas y mentales– afrontan niveles excepcionales de estrés constante. Con base en esta concepción, se hace hincapié en intervenciones que creen entornos sociales de apoyo que reduzcan los factores estresantes cotidianos más que proporcionen psicoterapia individual enfocada en experiencias de traumas pasados.

El modelo de Adaptación y Desarrollo Después de Persecución y Trauma (ADAPT)^{78,79} identifica cinco pilares psicosociales centrales alterados por el conflicto y desplazamiento, a saber, sistemas de protección y seguridad, enlaces y redes interpersonales, justicia, roles e identidades, y significado y coherencia existencial. Estos pilares forman la base sobre la cual se cimantan sociedades estables y de la cual dependen los civiles para su equilibrio mental. La experiencia del refugiado, que implica una secuencia de adversidad que cruza épocas de conflicto, desplazamiento, huida, transición y reasentamiento, horada la integridad de los cinco sistemas psicosociales, debilitando de esta manera las estructuras e instituciones sociales y ejerciendo efectos perjudiciales sobre la salud mental de los individuos. Aunque la relación es indirecta, la erosión de cada pilar puede tener amplias representaciones en los patrones de síntomas identificados en refugiados. Por ejemplo, la combinación de pérdida traumática e injusticia extrema puede sobrevenir a través de varias vías intermedias en síntomas concomitantes de duelo complicado e ira explosiva. Se ha utilizado el modelo ADAPT como un fundamento conceptual para formular e implementar un programa de salud mental para refugiados exhaustivo entre refugiados iraquíes en Siria⁷⁹. En apoyo al modelo, un estudio reciente demostró que una medida del constructo ADAPT moderaba los efectos de traumas previos y adversidad continua en dar forma a los síntomas de PTSD⁸⁰. El modelo ADAPT alerta a los profesionales clínicos y a las autoridades que planifican con respecto a la importancia de comprender la ecología social general de la experiencia del refugiado y contextualiza la serie de intervenciones que puede ayudar a reparar cada pilar, creando con ello el contexto para fomentar el restablecimiento de la salud mental.

LA PERSPECTIVA GLOBAL DE LA SALUD MENTAL

El campo de la salud mental del refugiado se superpone considerablemente al movimiento más general de la Salud Mental

Global, tanto al enfocarse en las necesidades de salud mental de poblaciones marginadas de países con bajos ingresos (observando que una de varias distinciones es el número considerable de refugiados reubicados en países con altos ingresos, donde hacen frente a situaciones especiales).

Ha habido una tendencia en el campo de los refugiados a limitar el interés en las enfermedades mentales graves como esquizofrenia y psicosis relacionada, trastorno bipolar, formas melancólicas de depresión, problemas de drogas y alcohol, y trastornos cerebrales orgánicos. Las personas con psicosis en particular tienen riesgo de sufrir descuido, explotación y abuso en contextos humanitarios agudos y otras situaciones de desplazamiento masivo. Durante estos periodos, a menudo se cierran los hospitales y las clínicas de psiquiatría, dejando a los pacientes sin protección ni medicación.

La realidad para los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental que trabajan en clínicas en África y otras situaciones de refugiados es que una gran proporción de los pacientes que consultan manifiestan una o más de estas formas de trastorno mental grave. Hay en la actualidad evidencia convincente de que la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos son más frecuentes entre refugiados reubicados en países con altos ingresos que en otros inmigrantes y poblaciones anfitrionas⁸¹. Por tanto, el campo de la salud mental de los refugiados debiera incluir tomar en cuenta esta subpoblación en los programas exhaustivos crecientes de atención a la salud mental, un problema que ahora se reconoce más ampliamente en las iniciativas de normativa y planificación⁸².

INTERVENCIONES

Psicoterapias breves

El asesoramiento y la psicoterapia siguen siendo el elemento fundamental del tratamiento de los trastornos mentales frecuentes –como PTSD, depresión y ansiedad o combinaciones de estos grupos de síntomas– en refugiados. Es muy común que los trabajadores apliquen una combinación flexible de terapias de apoyo y cognitivas conductuales. A pesar de la variabilidad en la calidad de los estudios existentes, la evidencia global parece indicar que diversas formas de psicoterapia son relativamente eficaces para mitigar los síntomas de PTSD, depresión y ansiedad⁸³.

En las últimas dos décadas, se ha ideado una serie de paquetes psicoterapéuticos breves, estructurados y manualizados para utilizar en poblaciones de refugiados y que han sufrido conflictos. La mayor parte de los modelos se basan en evidencia derivada de contextos occidentales que apoyan las terapias cognitivo-conductuales enfocadas en trauma⁸⁴. Las fortalezas de estos programas más nuevos comprenden lo siguiente: a) se pueden adaptar a las culturas locales; b) permiten la capacitación rápida del personal en la línea del frente; y c) facilitan el cambio de tareas, es decir la transferencia de destrezas de profesionales como los psicólogos a los trabajadores legos o a la población, una disposición vital que permite la implementación y la difusión en contextos en los que existe una falta grave de especialistas en salud mental. La naturaleza de tiempo limitado

y bajo costo de esas intervenciones aumenta el potencial para la difusión (o adaptabilidad) y para integrar los procedimientos dentro de contextos de salud pública sistemática o de centros comunitarios.

La mayoría de los enfoques utilizan componentes cognitivo-conductuales estándar que consisten en control del estrés, exposición prolongada, reestructuración cognitiva, estrategias conductuales y atención plena o técnicas de concientización relacionadas. Cada vez más se utilizan las terapias de activación para la depresión. El método más ampliamente evaluado, la terapia de exposición narrativa, se basa en los principios de la terapia testimonial de trazar cronológicamente la vida de la persona, integrando la exposición de imágenes a memorias de traumas en el curso natural de esta secuencia⁸⁵. Un enfoque terapéutico de elementos comunes está concebido para dar cabida a patrones comunes de comorbilidad, permitiendo al terapeuta la flexibilidad para seleccionar módulos (por ejemplo, para estrés traumático, ansiedad) que concuerden con la constelación de síntomas específicos de cada paciente. Los estudios en varios contextos atestiguan a la eficacia de este método⁸⁶. En tiempos más recientes, la WHO ha establecido una intervención breve, Manejo de Problemas Plus (PM+), basándose una vez más en los principios y estrategias centrales de la psicoterapia cognitiva conductual. Los primeros estudios que analizan este método han generado hallazgos positivos⁸⁷.

Un siguiente paso importante es establecer que estas intervenciones breves en paquete se puedan integrar en los servicios de atención primaria sistemáticos en países con bajos ingresos de tal manera que sean respaldados por estructuras locales y por tanto sostenibles. Aparte de asegurar los recursos y el compromiso de la jerarquía con estas iniciativas en la salud mental, hay un reto importante en proporcionar supervisión constante y tutoría a los trabajadores, una medida esencial para evitar la pérdida de habilidades y motivación y para evitar el desgaste profesional. El alcance cada vez más amplio de los sistemas de internet y telecomunicación mejora las oportunidades para proporcionar supervisión desde lugares distantes a remotos donde están situadas muchas poblaciones de refugiados.

Otra inquietud más es si las intervenciones breves o incluso prolongadas basadas en enfoques contemporáneos para la psicoterapia son eficaces en la minoría importante de refugiados con cuadros de estrés traumático complejo. Un estudio controlado en Dinamarca⁸⁸ que ofrece una exhaustiva gama de intervenciones (evaluación médica y psiquiátrica y consulta, psicofarmacología, asistencia de trabajadoras sociales y psicoterapia individualizada) reveló que no había ningún cambio en los altos grados iniciales de síntomas de PTSD en el curso de un año de seguimiento y sólo reducciones moderadas en los síntomas de depresión. El motivo más probable es que la mayoría de los participantes provenía de la subpoblación con pronóstico desfavorable provisionalmente identificada en estudios epidemiológicos. Los participantes tenían exposición considerable a tortura y otras formas de abuso; altas tasas de lesión craneoencefálica; dolor crónico y discapacidad física; un patrón crónico de síntomas persistentes; y un antecedente de respuesta fallida a tratamientos previos. La mayor parte estaban socialmente aislados, marginados y sin empleo.

Pacientes con estas características complejas pueden no haber tenido la motivación, la resistencia a la adversidad o la

capacidad cognitiva para participar en terapias de exposición o para implementar las técnicas de psicoterapia cognitiva conductual que precisan que la práctica activa sea eficaz. Por tanto, sigue habiendo dudas con respecto a las mejores estrategias para ayudar a estos casos complejos. Es posible que los métodos de rehabilitación más graduados sean necesarios para fomentar lo que puede ser una trayectoria de restablecimiento lento en esta subpoblación.

Farmacoterapias

Hay una escasez de investigación enfocada en aspectos psicofarmacológicas específicos en poblaciones de refugiados. Los médicos aplican la misma gama de medicamentos psicoactivos utilizados en la psiquiátrica sistemática, aunque ajustando la dosis de acuerdo con consideraciones etnofarmacológicas.

En general, para los patrones comunes de trastorno depresivo mayor, PTSD y trastornos por ansiedad, los medicamentos utilizados con más frecuencia son los fármacos de primera generación (tricíclicos) y, cuando están disponibles, los antidepresivos más nuevos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina y sus variantes), los últimos recomendados para el PTSD por las guías del Programa de Acción en la Brecha de Salud Mental (mhGAP) de la WHO⁸⁹. En muchos países con bajos ingresos, los medicamentos antipsicóticos de primera generación (haloperidol, clorpromazina) son los únicos disponibles para la psicosis, aunque cada vez se cuenta más con antipsicóticos atípicos, incluida la clozapina.

A menudo se encuentran dificultades en los contextos humanitarios y agudos de refugiados para garantizar la continuidad en el suministro de medicamentos. Otra dificultad radica en proporcionar supervisión constante y capacitación en servicio a enfermeras y otros trabajadores de la salud comunitaria en la línea del frente que suelen supervisar el empleo de medicamentos psicoactivos en países con bajos ingresos. Por consiguiente, existe un riesgo de que las prácticas se limiten a la dosis estándar y que los efectos secundarios pueden recibir atención inadecuada.

Intervenciones psicosociales

Como se indicó, los hallazgos de la investigación son congruentes con los modelos ecológicos contemporáneos al demostrar la repercusión poderosa que las condiciones sociales prevalentes ejercen en la salud mental y en el bienestar psicosocial de los refugiados. Además de los efectos del trauma previo, los refugiados suelen confrontar dificultades y factores estresantes importantes en los nuevos entornos, como inseguridad constante, acceso restringido a servicios esenciales (salud general, salud mental, educación), falta de oportunidades para empleo y en términos más generales actitudes de racismo y xenofobia en la sociedad que los recibe. Las muertes, las desapariciones y las separaciones dan lugar a duelo y pérdida persistentes. La consecuencia constante de estas pérdidas es que los refugiados suelen carecer del apoyo de las familias nucleares y extendidas y de otras redes tradicionales, un reto profundo para comunidades con fuertes valores colectivistas. Incluso en las familias intactas, las relaciones pueden socavarse por los efectos acumulativos

del traumatismo previos y los factores estresantes persistentes, que dan lugar a conflictos y, en el peor de los casos, violencia de pareja íntima⁹⁰.

Los programas sociales para los refugiados tienen el potencial de reavivar un sentido de conectividad, restablecer las redes sociales y promover las actividades de autoayuda. Las estrategias que favorecen las iniciativas de la comunidad fomentan un sentido de control y participación en la tarea del restablecimiento autodirigido, contrarrestando la inercia, la dependencia y las divisiones intergrupales que caracterizan a muchos contextos de refugiados en transición. Por consiguiente, existen motivos teóricos, económicos y estratégicos convincentes para dar prioridad a las intervenciones sociales en las series de estrategias dirigidas a aliviar la ansiedad y promover el bienestar entre los refugiados.

Al nivel más general, los programas psicosociales se enfocan en la población en general, siendo ejemplos los programas de verdad y reconciliación en toda la comunidad, actividades para generación de ingresos y la implementación de procesos participativos para fomentar la toma de decisiones democráticas y el autogobierno. Los programas prácticos comprenden establecer espacios amigables para los niños, desarrollar equipos de voluntarios que lleguen a los refugiados para ayudar a las familias a confrontar una gama de problemas económicos sociales y establecer centros en la comunidad donde los individuos puedan obtener asistencia en relación con albergue, otras necesidades básicas, educación y remisión a otros servicios⁹¹⁻⁹³.

Poblaciones especiales o grupos vulnerables como ex < soldados niños y sobrevivientes de violencia de género pueden precisar programas específicamente diseñados. En algunos casos, no obstante, los programas sociales pueden tener efectos paradójicos. Por ejemplo, la participación en procesos de verdad y reconciliación puede mejorar la cohesión de la comunidad, pero dan lugar a agravamiento de la salud mental. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una investigación rigurosa para evaluar tanto los beneficios como las desventajas de diversos programas psicosociales.

La socioterapia es una de las pocas intervenciones psicosociales de grupo bien investigadas⁹⁴, y su enfoque principal es en fomentar las conexiones entre las personas. El método fue desarrollado en el contexto posgenocida de Ruanda y desde entonces se ha aplicado en otros contextos incluso entre refugiados⁹⁵. Los grupos comparten y describen problemas diarios que fluctúan desde las disputas interpersonales, los sentimientos de marginación y las estrategias para lidiar con la violencia basada en género y la pobreza a nivel de la población. Los facilitadores capacitados crean un entorno terapéutico seguro que nutre la confianza, la atención mutua y el respeto a nivel de toda la población. La experiencia restauradora de participar en el grupo en sí puede ayudar a reparar las relaciones sociales alteradas, aunque en todos los grupos de esta clase debieran acordarse límites para la revelación, por ejemplo, discutir y revelar casos específicos de violencia de pareja íntima está contraindicado en el contexto de grupo. Sin embargo, en general, el proceso puede fomentar las relaciones de apoyo de pareja que duran más allá del periodo del programa de grupo. Investigación preliminar indica que la socioterapia tiene el efecto doble de aumentar la participación cívica (y por tanto el capital social) y mejorar la salud mental de los participantes^{96,97}.

Se han realizado ensayos de modelos relacionados, como el empleo de intervenciones multifamilia en las cuales varias familias comparten experiencias de estrés traumático y adversidad crónica. El objetivo es disminuir el aislamiento, crear un sentido de experiencias compartidas y solidaridad y fomentar las conexiones de apoyo. Los hallazgos preliminares indican que tales métodos son eficaces para mejorar la autoconfianza, disminuir el aislamiento social y aumentar el acceso a los servicios de salud mental^{98,99}.

En relación con avances futuros, un modelo de atención escalonada en el cual los refugiados asistan primero a programas sociales que abordan niveles generales de ansiedad, mientras que al mismo tiempo se identifican a los que tienen problemas de salud mental más graves, ofrece un enfoque integrado para maximizar los recursos y una vía de derivación no estigmatizante a los servicios especializados.

NORMATIVA, LIDERAZGO Y COORDINACIÓN

La fase pionera del campo de la salud mental en refugiados fue impulsada por un alto nivel de pasión y compromiso, en un contexto en el que líderes de programa y profesionales clínicos estaban trabajando a partir de una base de conocimiento escasa. En las últimas dos décadas se ha visto una maduración del campo, una era en la que las agencias directivas (las Naciones Unidas, organizaciones no gubernamentales internacionales y universidades, entre otras) han establecido relaciones de trabajo cercanas que han permitido la construcción gradual de un consenso internacional en temas que previamente eran divisivos.

Los frutos de estas iniciativas son la formulación y la adopción amplia de políticas influyentes y directrices que ayudan a la planificación e implementación de programas, por ejemplo, las Directrices para la Salud Mental y Apoyo Psicosocial en Situaciones de Urgencia del Comité Permanente Interagencial (IASC), y el manual SPHERE^{100,101}. Otro logro importante adicional ha sido las directrices clínicas producidas por el mhGAP de la WHO, sobre todo el módulo enfocado en urgencias^{102,103}. Además, los organismos de las Naciones Unidas han producido y difundido una gama de herramientas de evaluación y vigilancia para fomentar la normalización de evaluaciones a través de programas alrededor del mundo¹⁰⁴. También ha habido importantes actividades para llegar a consensos en relación con el establecimiento de prioridades para la investigación¹⁰⁵.

HACIA EL FUTURO

Como se indicó, hay puntos de convergencia crecientes a través de actividades (investigación, desarrollo de modelos conceptuales y normativas) en el campo del refugiado, aunque persisten tensiones en algunas áreas. Por ejemplo, hay claramente una disparidad entre la amplitud y la complejidad de los modelos ecológicos existentes de la salud mental y las premisas más limitadas que cimentan la implementación de paquetes de intervención breves, enfocados en síntomas que continúan siendo objetos de ensayos en una gama de contextos de refugiados.

Una dirección importante para la investigación es distinguir las necesidades de las diversas subpoblaciones de interés: aquellas con reacciones al estrés que responden a factores ambientales, en quienes pueden ser útiles los programas sociales más amplios así como las intervenciones de grupo no clínicas más dirigidas; aquellos cuyas reacciones al estrés traumático son graves, discapacitantes e improbable que se resuelvan espontáneamente y que pueden beneficiarse de psicoterapias estructuradas breves; casos relacionados con trauma más complejos que pueden beneficiarse de la rehabilitación a más largo plazo; las personas con enfermedades mentales graves que necesitan una serie de intervenciones tradicionales; las personas con problemas de drogas y alcohol que precisan atención específica; y grupos especiales como las mujeres expuestas a violencia doméstica que pueden necesitar un enfoque asistencial sensible a género.

En relación con la defensa de los derechos, la concientización y la integración de programas de salud mental dentro de la estructura institucional existente, el campo del refugiado puede aprender mucho del campo general de la Salud Mental Global^{106,107}. Sin establecer un firme cimiento para la salud mental del refugiado en los servicios de salud pública de atención primaria y otros más, persistirán los problemas de sustentabilidad. Demostrar que los tratamientos funcionan bajo condiciones de investigación controlada es el único paso inicial para garantizar que las intervenciones eficaces realmente lleguen a la mayoría de las poblaciones necesitadas.

Un reto importante que afronta el campo a un nivel mundial es que la mayoría de las poblaciones de refugiados residen en lugares donde la base de recursos en salud mental es extremadamente baja. Haciendo a un lado los debates teóricos, la realidad es que, en estos contextos, ninguna agencia o programa únicos pueden satisfacer todas las necesidades psicosociales y de salud mental interrelacionadas de los refugiados. El éxito del programa global se evaluará no por los logros de un componente sino por el grado en el cual se coordinen todos los contribuyentes para establecer la respuesta más exhaustiva, inclusiva e integrada, que abarque redes de agencias de salud mental con los servicios sociales, de la comunidad y de salud general.

Dentro de la mezcla, es vital la voz de las comunidades de refugiados. No se puede otorgar la salud mental, la han de recuperar las comunidades que temporalmente han perdido su equilibrio a consecuencia de circunstancias abrumadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Refugee Agency. Global trends report: world at war. Geneva: United Nations High Commissioner for Refugees, 2016.
2. Silove D. The best immediate therapy for acute stress is social. *Bull World Health Org* 2005;83:75-6.
3. Sharma M, Fine S, Brennan R et al. Coping and mental health outcomes among Sierra Leonean war-affected youth: results from a longitudinal study. *Dev Psychopathol* 2017;29:11-23.
4. Tol WA, Stavrou V, Greene MC et al. Mental health and psychosocial support interventions for survivors of sexual and gender-based violence during armed conflict: a systematic review. *World Psychiatry* 2013;12:179-80.
5. Betancourt TS, Williams T. Building an evidence base on mental health interventions for children affected by armed conflict. *Intervention* 2008;6:39-56.

6. Slone M, Mann S. Effects of war, terrorism and armed conflict on young children: a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:950-65.
7. Vostanis P. New approaches to interventions for refugee children. *World Psychiatry* 2016;15:75-7.
8. United High Commissioner for Refugees. Forced displacement 2015. Geneva: United High Commissioner for Refugees, 2016.
9. Rees S, Silove DM, Tay K et al. Human rights trauma and the mental health of West Papuan refugees resettled in Australia. *Med J Aust* 2013; 199:280-3.
10. Tay AK, Rees S, Chan J et al. Examining the broader psychosocial effects of mass conflict on PTSD symptoms and functional impairment amongst West Papuan refugees resettled in Papua New Guinea (PNG). *Soc Sci Med* 2015;132:70-8.
11. Chantavanich S, Kamonpetch A. Refugee and return: protracted conflict and displacement in Myanmar. London: Springer, 2017.
12. Riley A, Varner A, Ventevogel P et al. Daily stressors, trauma exposure and mental health among stateless Rohingya refugees in Bangladesh. *Transcult Psychiatry* (in press).
13. Martin C. Designing homes to welcome refugees. *Lancet* 2016; 388:1150.
14. Belloso ML, Hidalgo EG. The role of European institutions in the defense of human rights in the Western Sahara. *Estud Deusto* 2016;64:329-60.
15. Pandya K. The 1951 Refugee Convention is Janus-faced: it asserts as well as undermines state sovereignty. <https://ssrn.com/abstract=2763095>.
16. Ghosh PS. Migrants, refugees and the stateless in South Asia. New Delhi: SAGE Publications India, 2016.
17. Joly D. Heaven or hell?: asylum policies and refugees in Europe. London: Springer, 2016.
18. Morales K. Australia's Guantanamo Bay: how Australian migration laws violate the United Nations Convention against torture. *Am Univ Int Law Rev* 2016;31:327.
19. Fleay C, Cokley J, Dodd A et al. Missing the boat: Australia and asylum seeker deterrence messaging. *Int Migr* 2016;54:60-73.
20. Canetti D, Snider KL, Pedersen A et al. Threatened or threatening? How ideology shapes asylum seekers' immigration policy attitudes in Israel and Australia. *J Refug Stud* 2016;29:583-606.
21. Silove DM, Rees S, Steel Z. Descent into the dark ages: torture and its perceived legitimacy in contemporary times. In: Dudley M, Silove D, Gale F (eds). *Mental health and human rights: vision, praxis, and courage*. Oxford: Oxford University Press, 2012:255-63.
22. Silove DM, Rees SJ. Interrogating the role of mental health professionals in assessing torture. *BMJ* 2010;340:c124.
23. Esses VM, Hamilton LK, Gaucher D. The global refugee crisis: empirical evidence and policy implications for improving public attitudes and facilitating refugee resettlement. *Soc Issues Policy Rev* 2017;11:78-123.
24. Kotisova J. Cynicism ex machina: the emotionality of reporting the 'refugee crisis' and Paris terrorist attacks in Czech television. *Eur J Commun* (in press).
25. Garcia-Zamor J-C. The global wave of refugees and migrants: complex challenges for European policy makers. *Publ Org Rev* (in press).
26. Mollica RF, McInnes K, Poole C et al. Dose-effect relationships of trauma to symptoms of depression and post-traumatic stress disorder among Cambodian survivors of mass violence. *Br J Psychiatry* 1998;173:482-8.
27. Mollica RF, Donelan K, Tor S et al. The effect of trauma and confinement on functional health and mental health status of Cambodians living in Thailand-Cambodia border camps. *JAMA* 1993;270:581-6.
28. Beiser M. The health of immigrants and refugees in Canada. *Can J Publ Health* 2005;96(Suppl. 2):S30-44.

29. Steel Z, Chey T, Silove D et al. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populationsexposed to mass conflict and displacement. *JAMA* 2009;302:537-49.
30. de Jong JT, Komproe IH, van Ommeren M et al. Lifetime events and posttraumatic stress disorder in 4 postconflict settings. *JAMA* 2001;286:555-62.
31. Porter M, Haslam N. Predisplacement and postdisplacement factors associated with mental health of refugees and internally displaced persons: a meta-analysis. *JAMA* 2005;294:602-12.
32. Fazel M, Wheeler J, Danesh J. Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: a systematic review. *Lancet* 2005;365:1309-14.
33. Priebe S, Giacco D, El-Nagib R. Public health aspects of mental health among migrants and refugees: a review of the evidence on mental healthcare for refugees, asylum seekers and irregular migrants in the WHO European region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016.
34. Karam EG, Friedman MJ, Hill ED et al. Cumulative traumas and riskthresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. *Depress Anxiety* 2014;31:130-42.
35. Steel Z, Silove D, Bird K et al. Pathways from war trauma to post-traumatic stress symptoms among Tamil asylum seekers, refugees, and immigrants. *J Trauma Stress* 1999;12:421-35.
36. Silove D, Steel Z, Watters C. Policies of deterrence and the mental health of asylum seekers. *JAMA* 2000;284:604-11.
37. Steel Z, Silove D, Phan T et al. Long-term effect of psychological trauma on the mental health of Vietnamese refugees resettled in Australia: a population-based study. *Lancet* 2002;360:1056-62.
38. Momartin S, Silove D, Manicavasagar V et al. Dimensions of trauma associated with posttraumatic stress disorder (PTSD) caseness, severity and functional impairment: a study of Bosnian refugees resettled in Australia. *Soc Sci Med* 2003;57:775-81.
39. Steel Z, Silove D, Brooks R et al. Impact of immigration detention and temporary protection on the mental health of refugees. *Br J Psychiatry* 2006;188:58-64.
40. Schweitzer R, Melville F, Steel Z et al. Trauma, post-migration living difficulties, and social support as predictors of psychological adjustment in resettled Sudanese refugees. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:179-88.
41. Laban CJ, Gernaat HB, Komproe IH et al. Impact of a long asylum procedure on the prevalence of psychiatric disorders in Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:843-51.
42. Robjant K, Hassan R, Katona C. Mental health implications of detaining asylum seekers: systematic review. *Br J Psychiatry* 2004;194:306-12.
43. Cleveland J, Rousseau C. Psychiatric symptoms associated with brief detention of adult asylumseekers in Canada. *Can J Psychiatry* 2013;58:409-16.
44. Rees S. Refuge or retrauma? The impact of asylum seeker status on the wellbeing of East Timorese women asylum seekers residing in the Australian community. *Australas Psychiatry* 2003;11:S96-101.
45. Li SS, Liddell BJ, Nickerson A. The relationship between post-migration stress and psychological disorders in refugees and asylum seekers. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:82.
46. Momartin S, Steel Z, Coello M et al. A comparison of the mental health of refugees with temporary versus permanent protection visas. *Med J Aust* 2006;185:357.
47. Fazel M, Silove D. Detention of refugees: Australia has given up mandatory detention because it damages detainees' mental health. *BMJ* 2006;332:251.
48. Bosworth M. Mental health in immigration detention: a literature review. London: Her Majesty's Stationery Office, 2016.
49. Brooker S, Albert S, Young P et al. Challenges to providing mental health care in immigration detention. Geneva: Global Detention Project, 2016.
50. Rodin D, van Ommeren M. Commentary: explaining enormous variations in rates of disorder in trauma-focused psychiatric epidemiology after major emergencies. *Int J Epidemiol* 2009;38:1045-8.
51. Ventevogel P. Borderlands of mental health: explorations in medical anthropology, psychiatric epidemiology and health systems research in Afghanistan and Burundi. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2016.
52. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol* 2014;43:476-93.
53. Steel Z, Silove D, Chey T et al. Mental disorders, disability and health service use amongst Vietnamese refugees and the host Australian population. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:300-9.
54. Ventevogel P, De Vries G, Scholte WF et al. Properties of the Hopkins Symptom Checklist-25 (HSCL-25) and the Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) as screening instruments used in primary care in Afghanistan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:328-35.
55. Tol WA, Rees SJ, Silove DM. Broadening the scope of epidemiology in conflict-affected settings: opportunities for mental health prevention and promotion. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:197-203.
56. Mollica RF, Sarajlic' N, Chernoff M et al. Longitudinal study of psychiatric symptoms, disability, mortality, and emigration among Bosnian refugees. *JAMA* 2001;286:546-54.
57. Hauff E, Vaglum P. Organised violence and the stress of exile. Predictors of mental health in a community cohort of Vietnamese refugees three years after resettlement. *Br J Psychiatry* 1995;166:360-7.
58. Lie B. A 3-year follow-up study of psychosocial functioning and general symptoms in settled refugees. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:415-25.
59. Steel Z, Momartin S, Silove D et al. Two year psychosocial and mentalhealth outcomes for refugees subjected to restrictive or supportive immigration policies. *Soc Sci Med* 2011;72:1149-56.
60. Beiser M, Hou F. Language acquisition, unemployment and depressive disorder among Southeast Asian refugees: a 10-year study. *Soc Sci Med* 2001;53:1321-34.
61. Silove D, Liddell B, Rees S et al. Effects of recurrent violence on posttraumatic stress disorder and severe distress in conflict-affected Timor-Leste: a 6-year longitudinal study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e293-300.
62. Charlson FJ, Diminic S, Lund C et al. Mental and substance use disorders in Sub-Saharan Africa: predictions of epidemiological changes and mental health workforce requirements for the next 40 years. *PLoS One* 2014;9: e110208.
63. Momartin S, Silove D, Manicavasagar V et al. Complicated grief in Bosnian refugees: associations with posttraumatic stress disorder and depression. *Compr Psychiatry* 2004;45:475-82.
64. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
65. Tay AK, Rees S, Chen J et al. The coherence and correlates of intermittent explosive disorder amongst West Papuan refugees displaced to Papua New Guinea. *J Affect Disord* 2015;177:86-94.
66. Ayazi T, Swartz L, Eide AH et al. Psychotic-like experiences in a conflict affected population: a cross-sectional study in South Sudan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:971-9.
67. Nygaard M, Sonne C, Carlsson J. Secondary psychotic features in refugees diagnosed with post-traumatic stress disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2017;17:5.
68. Rees S, Silove D. Sakit Hati: a state of chronic mental distress related to resentment and anger amongst West Papuan refugees exposed to persecution. *Soc Sci Med* 2011;73:103-10.
69. Rees S, Thorpe R, Tol W et al. Testing a cycle of family violence model in conflict-affected, low-income countries: a qualitative study from Timor-Leste. *Soc Sci Med* 2015;130:284-91.

70. Nickerson A, Bryant RA, Brooks R et al. The familial influence of loss and trauma on refugee mental health: a multilevel path analysis. *J Trauma Stress* 2011;24:25-33.
71. Silove D, Tay A, Steel Z et al. Symptoms of post-traumatic stress disorder, severe psychological distress, explosive anger and grief amongst partners of survivors of high levels of trauma in post-conflict Timor-Leste. *Psychol Med* 2017;47:149-59.
72. Summerfield D. A critique of seven assumptions behind psychological trauma programmes in war-affected areas. *Soc Sci Med* 1999;48:1449-62.
73. Bronfenbrenner U. *Ecological systems theory*. London: Jessica Kingsley, 1992.
74. Hobfoll SE. Conservation of resources. A new attempt at conceptualizing stress. *Am Psychol* 1989;44:513-24.
75. Miller KE, Rasmussen A. War exposure, daily stressors, and mental health in conflict and post-conflict settings: bridging the divide between trauma-focused and psychosocial frameworks. *Soc Sci Med* 2010;70:7-16.
76. Miller K, Rasmussen A. The mental health of civilians displaced by armed conflict: an ecological model of refugee distress. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:129-38.
77. Miller KE, Omidian P, Rasmussen A et al. Daily stressors, war experiences, and mental health in Afghanistan. *Transcult Psychiatry* 2008;45:611-38.
78. Silove D. The psychosocial effects of torture, mass human rights violations, and refugee trauma: toward an integrated conceptual framework. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:200-7.
79. Quosh C. Mental health, forced displacement and recovery: integrated mental health and psychosocial support for urban refugees in Syria. *Intervention* 2013;11:295-320.
80. Tay AK, Rees S, Chen J et al. The structure of post-traumatic stress disorder and complex post-traumatic stress disorder amongst West Papuan refugees. *BMC Psychiatry* 2013;15:111.
81. Hollander A-C, Dal H, Lewis G et al. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016;352:i1030.
82. Jones L, Asare JB, El Masri M et al. Severe mental disorders in complex emergencies. *Lancet* 2009;374:654-61.
83. Nickerson A, Bryant RA, Silove D et al. A critical review of psychological treatments of posttraumatic stress disorder in refugees. *Clin Psychol Rev* 2011;31:399-417.
84. Hinton DE, Pich V, Hofmann SG et al. Acceptance and mindfulness techniques as applied to refugee and ethnic minority populations with PTSD: examples from culturally adapted CBT. *Cogn Behav Pract* 2013;20:33-46.
85. Neuner F, Schauer M, Klaschik C et al. A comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an African refugee settlement. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:579.
86. Murray LK, Dorsey S, Haroz E et al. A common elements treatment approach for adult mental health problems in low-and middle-income countries. *Cogn Behav Pract* 2014;21:111-23.
87. Dawson KS, Bryant RA, Harper M et al. Problem Management Plus (PM1): a WHO transdiagnostic psychological intervention for common mental health problems. *World Psychiatry* 2015;14:354-7.
88. Buhmann CB, Nordentoft M, Ekstroem M et al. The effect of flexible cognitive-behavioural therapy and medical treatment, including antidepressants on post-traumatic stress disorder and depression in traumatised refugees: pragmatic randomised controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 2016;208:252-9.
89. World Health Organization. *Mental health gap action programme (mhGAP): close the gap, dare to care*. Geneva: World Health Organization, 2002.
90. Rees S, Tol W, Mohammad M et al. A high-risk group of pregnant women with elevated levels of conflict-related trauma, intimate partner violence, symptoms of depression and other forms of mental distress in postconflict Timor-Leste. *Transl Psychiatry* 2016;6:e725.
91. United Nations High Commissioner for Refugees. *Community-based protection and mental health & psychosocial support*. Geneva: United Nations High Commissioner for Refugees (in press).
92. Mirghani Z. Healing through sharing: an outreach project with Iraqi refugee volunteers in Syria. *Intervention* 2013;11:321-9.
93. Ager A, Metzler J, Vojta M et al. Child friendly spaces: a systematic review of the current evidence base on outcomes and impact. *Intervention* 2013;11:133-47.
94. Richters A, Dekker C, Scholte WC. Community based sociotherapy in Byumba, Rwanda. *Intervention* 2008;6:100-16.
95. Duhumurizanye Iwacu Rwanda. *Community Based Sociotherapy Pilot project Kiziba-Nyabiheke refugee camps*. Kigali: Duhumurizanye Iwacu Rwanda, 2015.
96. Scholte WF, Verduin F, Kamperman AM et al. The effect on mental health of a large scale psychosocial intervention for survivors of mass violence: a quasi-experimental study in Rwanda. *PLoS One* 2011;6:e21819.
97. Verduin F, Smid GE, Wind TR et al. In search of links between social capital, mental health and sociotherapy: a longitudinal study in Rwanda. *Soc Sci Med* 2014;121:1-9.
98. Van Ee E, Mooren T, Kleber R. Broken mirrors: shattered relationships within refugee families. In: Pat-Horenzcyk R, Brom D, Vogel JM (eds). *Helping children cope with trauma, individual, family and community perspectives*. New York: Routledge, 2014:146-62.
99. Weine S, Kulauzovic Y, Klebic A et al. Evaluating a multiple-family group access intervention for refugees with PTSD. *J Marital Fam Ther* 2008;34:149-64.
100. Batniji R, van Ommeren M, Saraceno B. Mental and social health in disasters: relating qualitative social science research and the Sphere standard. *Soc Sci Med* 2006;62:1853-64.
101. Inter-Agency Standing Committee. *IASC guidelines on mental health and psychosocial support in emergency settings*. Geneva: Inter-Agency Standing Committee, 2007.
102. World Health Organization, United Nations High Commissioner for Refugees. *mhGAP Humanitarian Intervention Guide (mhGAP-HIG): clinical management of mental, neurological and substance use conditions in humanitarian emergencies*. Geneva: World Health Organization, 2015.
103. World Health Organization, United Nations High Commissioner for Refugees. *Assessment and management of conditions specifically related to stress*. mhGAP Intervention Guide Module. Geneva: World Health Organization, 2013.
104. United Nations High Commissioner for Refugees. *Operational guidance. Mental health & psychosocial support programming for refugee operations*. Geneva: United Nations High Commissioner for Refugees, 2013.
105. Tol W, Barbui C, Galappatti A et al. Mental health and psychosocial support in humanitarian settings: linking practice and research. *Lancet* 2011;378:1581-91.
106. Betancourt TS, Chambers DA. Optimizing an era of global mental health implementation science. *JAMA Psychiatry* 2016;73:99-100.
107. Murray L, Jordans M. Rethinking the service delivery system of psychological interventions in low and middle income countries. *BMC Psychiatry* 2016;16:234.

DOI:10.1002/wps.20438

La relevancia clínica de las evaluaciones de las experiencias psicóticas

No son las experiencias psicóticas en sí, sino la forma en la cual las evaluamos o interpretamos, lo que determina su relevancia clínica y representa el foco central de la psicoterapia. Las experiencias psicóticas no inevitablemente producen angustia, alteran el funcionamiento o dan lugar a un diagnóstico psiquiátrico. Hallazgos empíricos considerables indican que estas experiencias pueden ocurrir sin que se presente una “necesidad de tratamiento”¹.

¿Qué, por tanto, determina los resultados patológicos clínicos? Modelos cognitivos de psicosis² describen cómo las evaluaciones que hacen las personas dan forma tanto al contenido de las experiencias psicóticas como al significado que se les atribuye, cerrando la brecha entre las explicaciones fenomenológicas y neurobiológicas de su presentación³. Las evaluaciones características, por ejemplo, de las experiencias psicóticas como una especie de amenaza, y que vuelven al yo tan vulnerable como inútil, se asocian a la necesidad de tratamiento. Estas evaluaciones a su vez, están sujetas a la influencia de procesos psicológicos (es decir, cognitivos, afectivos y conductuales) que se han desarrollado en el contexto de los genes, las características biológicas y las experiencias socioambientales de una persona⁴.

Un caso ejemplo ilustra nuestra suposición. James creció en la pobreza, experimentó acoso y sufrió violación durante los años de su adolescencia. Estas primeras experiencias dieron lugar a creencias angustiantes de que era débil y que otros lo dañarían, y por lo general se mantuvo alerta a posibles amenazas. A medida que de la adolescencia avanzó a la adultez, sin trabajo, James se aisló cada vez más y raras veces salía. Se sentía nervioso y se alteró su sueño. Un día, oyó murmullos que parecían críticas, y tenía la seguridad que eran de personas que hablaban de él. Se volvió más ansioso e hizo lo posible por cuidarse a sí mismo. Comenzó utilizando cannabis. Las voces de repente se volvieron más intensas y le decían “no eres nada y las vas a pagar”. James simplemente sabía que esto era un signo de que nunca escaparía de la persecución de otros y se volvió incluso más defensivo y evasivo. James se sentía completamente impotente y sin ninguna esperanza para su futuro.

Las dificultades de James resaltan cómo las experiencias adversas en la vida contribuyen a evaluaciones negativas sobre el yo y los demás, lo cual —ante una gama de factores afectivos, cognitivos, conductuales, sociales y biológicos— puede detonar y dar forma a experiencias psicóticas y al significado que se les atribuye a ellas. Las voces de James reflejan los temas de cómo se ve a sí mismo y a los demás; y sus evaluaciones (“estoy mal-dito”) y sus consecuencias (“estoy perdido”) también reflejan sus creencias negativas.

Pero cabe hacer notar que no sólo es el contenido de las evaluaciones lo que tiene relevancia clínica, sino también los procesos mediante los cuales las personas llegan a tales conclusiones y cómo reaccionan a ellas. Un determinado tipo de estilo de pensamiento, pensamiento rápido⁵, se asocia en particular a las evaluaciones amenazantes en la psicosis, y se caracteriza por una tendencia a “saltar a conclusiones”, de tener gran convicción

en los instintos de uno mismo y no tomar en cuenta explicaciones alternativas⁶. La preocupación y el pensamiento cavilante mantienen adicionalmente las interpretaciones angustiantes, junto con una atención enfocada en las amenazas, prejuicios de la memoria y “conductas de protección”, comprensible pero inútil y evasivas, que actúan evitando la falta de ratificación de los temores⁶.

El objetivo de la terapia cognitiva conductual en la psicosis (CBTp) es, por tanto, comprender y explorar estas apreciaciones de experiencias psicóticas y el pensamiento que contribuyen a ellas, con la meta de brindar soporte a las personas para que se angustien menos y tengan más capacidad para vivir una vida personalmente significativa. La base de evidencia para la CBTp es ahora congruente al demostrar los beneficios para los síntomas psicóticos⁷. Desarrollar confianza y seguridad en la relación terapéutica es el fundamento de la CBTp, al igual que de otros tratamientos, y exige una competencia capaz, dada la naturaleza de las creencias de la persona y las dificultades interpersonales marcadas que a menudo han experimentado.

Es esencial un enfoque empático y colaborativo, que transmita un espíritu de indagación abierta, lo que comprende la “suspensión de la incredulidad” con respecto a la veracidad de las evaluaciones⁸. El cuestionamiento directo de estas evaluaciones y la presentación de evidencia contradictoria es contraterapéutico, ya que se arriesga a invalidar la experiencia subjetiva de la persona y paradójicamente puede incrementar sus convicciones y angustia.

No obstante, el interés empático por sí solo es insuficiente para lograr mejoras clínicamente significativas en personas con psicosis. Un mecanismo clave del cambio en la CBTp, congruente con los enfoques psicodinámicos, es el desarrollo del funcionamiento reflexivo, o la capacidad de dar sentido a la propia mente y a la de otros, a fin de comprender la conducta⁹. Específicamente, la flexibilidad de la creencia o pensamiento lento es fundamental para el funcionamiento psíquico adaptativo e implica curiosidad reflexiva y generación de ideas alternativas⁵. Se cuenta ahora con evidencia de que la terapia que se dirige a mejoras en la flexibilidad de las creencias disminuye específicamente la paranoia¹⁰.

Así que si bien una perspectiva del desarrollo es útil para ayudar a la autocomprensión, el enfoque terapéutico crucial es en la identificación y modificación de los ciclos cotidianos que mantienen la presentación de evaluaciones angustiantes de las experiencias psicóticas. Al igual que los procesos de pensamiento rápido, éstos comprenden sensibilidad al estrés, anticipación a la amenaza, afecto negativo, preocupación rumiante y conductas de protección⁶.

La síntesis de una descripción individualizada proporciona una explicación de la gama de probables factores que contribuyen a las evaluaciones angustiantes, con el objetivo de aumentar la percepción de los mecanismos por los cuales las personas atribuyen significado a sus experiencias. La CBTp puede verse como un proceso de “sembrar semillas” para apoyar la germi-

nación de explicaciones alternativas, menos angustiantes, que con el tiempo se vuelvan evaluaciones más adaptativas de las experiencias psicóticas¹¹. Esto luego respalda la experimentación conductual en la vida cotidiana, para explorar la repercusión de la modificación de éstas e intentar diferentes formas de manejar actividades estresantes pero valiosas, de manera que el aprendizaje experiencial refuerce gradualmente evaluaciones más seguras de la experiencia.

La CBTp refleja el proceso naturalista a través del cual derivamos significado de nuestras experiencias vitales para respaldar el funcionamiento adaptativo. Sin embargo, sostener esto sin apoyo, dada la pronunciada vulnerabilidad al estrés, es un reto importante. Una diana importante para la investigación futura es la facilitación de la generalización existente de los beneficios de la terapia a la vida cotidiana. Para abordar esto, nuestro equipo de investigación está haciendo un estudio de una terapia digital llamada SlowMo que se dirige específicamente al pensamiento rápido problemático, a fin de modificar las evaluaciones angustiantes de experiencias psicóticas y de esta manera reducir la paranoia¹⁰. Una aplicación móvil de SlowMo (véase www.slowmotherapy.co.uk) ayuda a las personas a calmarse por un momento en su vida cotidiana para notar nueva información y desarrollar pensamientos más seguros, tratando con ello de optimizar la relevancia clínica de las evaluaciones adaptativas de las experiencias psicóticas a la vida real.

Philippa A. Garety^{1,2}, Amy Hardy¹

¹Department of Psychology, King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, UK; ²National Institute for Health Research Biomedical Research Centre for Mental Health, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London

P.A. Garety agradece el apoyo del National Institute for Health Research Biomedical Research Centre for Mental Health y a la South London and Maudsley NHS Foundation Trust y al Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London.

1. Linscott RJ, van Os J. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
2. Garety PA, Kuipers E, Fowler D et al. *Psychol Med* 2001;31:189-95.
3. Howes OD, Nour M. *World Psychiatry* 2016;15:3-4.
4. Peters E, Ward T, Jackson Met al. *World Psychiatry* 2016;15:41-52.
5. Kahneman D. *Thinking, fast and slow*. New York: Farrar, Strauss, Giroux, 2011.
6. Garety P, Freeman D. *Br J Psychiatry* 2013;203:327-33.
7. van der Gaag M, Valmaggia L, Smit F. *Schizophr Res* 2014;156:30-7.
8. Garety P. *World Psychiatry* 2015;14:180-1.
9. Fonagy P, Gergely G, Jurist E et al. *Affect regulation, mentalization and the development of the self*. New York: Other Press, 2002.
10. Garety P, Waller H, Emsley R et al. *Schizophr Bull* 2015;41:400-10.
11. Moritz S, Andreou C, Schneider BC et al. *Clin Psychol Rev* 2014;34:358-66.

DOI:10.1002/wps.20408

Apareamiento, selección sexual y la evolución de la esquizofrenia

Durante más de cincuenta años, los teóricos de la evolución han tratado de comprender las raíces biológicas de la vulnerabilidad de nuestra especie a la esquizofrenia, un trastorno debilitante que tiene una incidencia relativamente alta, pese a que se asocia a una reducción notable de la fecundidad (la llamada “paradoja de la esquizofrenia”). Aunque algunos modelos tratan toda la gama de la esquizofrenia como una manifestación de la disfunción biológica, otros postulan que la propensión a la psicosis (esquizotipia) o incluso los síntomas psicóticos, pueden conferir beneficios adaptativos a través de una mejor supervivencia o reproducción (o solían hacerlo durante la historia de la evolución)¹.

Los modelos adaptativos de esta clase afrontan algunas dificultades formidables. Además de la escasa fecundidad de los pacientes –la cual no está equilibrada con la de sus familiares cercanos– y la evidencia de un menor IQ e integridad neural en la esquizofrenia, deben tomar en cuenta el rol desempeñado por las mutaciones de novo nocivas (que comprenden variaciones en el número de copias raras), lo que explica una mayor proporción de riesgo de la esquizofrenia que las variantes genéticas comunes^{1,2}.

La esquizofrenia es una categoría heterogénea, y cualquier explicación exhaustiva probablemente precisa una combinación de modelos. Al mismo tiempo, la teoría y la evidencia apuntan cada vez más al apareamiento como un factor contribuyente en la evolución de la propensión a la psicosis. El modelo de selección sexual (SSM) fue planteado inicialmente por Nettle³ y refinado por Shaner et al⁴. De acuerdo con este modelo, la esqui-

zofrenia es un trastorno de inadaptación, pero los rasgos esquizotípicos –sobre todo los rasgos esquizotípicos positivos, como el pensamiento mágico, las ideas de referencia y las experiencias perceptuales inusuales– se asocian a una mayor creatividad verbal y artística y, en consecuencia, conducen a un mayor éxito en el cortejo y el apareamiento. El estilo cognitivo hipermentalista de los individuos esquizotípicos implica un mayor enfoque en los pensamientos y emociones de otros, lo cual también contribuye al éxito del cortejo^{5,6}. En congruencia con esta hipótesis, varios estudios han demostrado que la esquizotipia positiva se relaciona con una creatividad artística, un mayor número de parejas sexuales y una preferencia por las relaciones sexuales sin compromiso⁷. Asimismo, un grado moderado de reducción en la integridad de la sustancia blanca se ha vinculado al pensamiento creativo y la imaginación⁸.

Sin embargo, ¿cómo explica este modelo el rol de las mutaciones raras en la esquizofrenia? La mayor parte de los rasgos sexualmente seleccionados son indicadores de aptitud por cuanto se correlacionan con el estado subyacente del organismo, lo que comprende nutrición satisfactoria, falta de parásitos, bajos niveles de mutaciones dañinas, etcétera. Otros rasgos pueden evolucionar como amplificadores al incrementar más la sensibilidad de los indicadores de aptitud del trastorno. En resumidas cuentas, el SSM plantea la hipótesis de que la creatividad verbal y artística son indicadores de aptitud, en tanto que las funciones de la esquizotipia, al menos en parte, representan un rasgo amplificador⁴. En otras palabras, una gran esquizotipia aumenta el riesgo de esquizofrenia en personas portadoras de muchas

mutaciones dañinas o que están expuestas a altos niveles de estrés e infecciones; sin embargo, los mismos rasgos refuerzan el éxito en el apareamiento en personas con una baja densidad de mutaciones y escasos factores del desarrollo estresantes. Desde luego, la anticoncepción y otros aspectos novedosos evolutivos de las sociedades modernas pueden atenuar o romper el vínculo entre el éxito en el apareamiento y la reproducción efectiva.

El SSM puede explicar la lógica de varios factores de riesgo para la esquizofrenia, desde las mutaciones dañinas y el bajo IQ (que también es afectado por la densidad de mutaciones, sobre todo en el extremo bajo de la distribución), hasta las infecciones tempranas y los sucesos vitales estresantes. Además, factores estresantes específicos como la migración hacia una población minoritaria pueden operar en parte, exacerbando la competencia por parejas en la adolescencia y la adultez temprana. Cabe destacar la importancia de que el SSM ofrece una solución potencial a la paradoja de la escasa fecundidad en los pacientes y sus familiares cercanos. De acuerdo con el modelo, la baja fecundidad de los pacientes no se debe sólo a la esquizotipia, sino más bien a la interacción entre la esquizotipia y los factores reductores de la aptitud, como las mutaciones y la adversidad. Los familiares cercanos de esquizofrénicos probablemente comparten algunos de los mismos factores, tanto genéticos como ambientales. Como resultado, también cabe esperar que muestren una reducción de la fecundidad, aunque de manera menos espectacular que los pacientes⁹. Si el modelo es correcto, la comparación crucial sería la de entre los familiares cercanos de esquizofrénicos y las personas con niveles similarmente elevados de esquizotipia pero sin un familiar diagnosticado.

Al nivel genético, es importante tomar en cuenta que el SSM postula la existencia de al menos dos fuentes distintas de riesgo de esquizofrenia: a) mutaciones raras y de novo, que son abrumadoramente perjudiciales y están sujetas a selección negativa; y b) alelos que incrementan la esquizotipia, lo cual debiera ser relativamente común y evolucionar bajo la selección equilibradora (un esquema de selección positiva y negativa alternante en el mismo alelo)⁹. Algunas variantes que influyen en el coeficiente intelectual pueden representar una tercera fuente de riesgo independiente. El SSM también pronostica un patrón singular de interacción genotipo por genotipo, es decir, las mismas mutaciones perjudiciales debieran tener un efecto más potente sobre el riesgo de esquizofrenia, cuando ocurren en un trasfondo de variantes comunes que aumentan la esquizotipia. A mi entender, esta hipótesis nunca se ha evaluado en la investigación genética. Un estudio reciente reveló que la fuerte selección negativa en las mutaciones raras contribuye a mantener la variación en otros genes físicamente cercanos de los mismos cromosomas². Sin embargo, los autores no evaluaron si equilibrar la selección también puede contribuir a mantener un determinado grado de variación genética común, independientemente de las mutaciones nocivas.

El apareamiento es sólo un componente de la aptitud de un organismo y debe ponderarse tomando en cuenta otras tareas decisivas. Son ejemplo la adquisición de habilidades, la alimentación y la protección de la descendencia. Las decisiones tomadas para asignar tiempo y energía a estas actividades determinan la estrategia de la historia vital de un individuo. Las estrategias de historia de la vida tienen implicaciones de amplio alcance para la personalidad, la conducta y la fisiología. En los seres

humanos, las estrategias “rápidas” se asocian a un acentuado esfuerzo de apareamiento, sexualidad precoz, escasa inversión en relaciones de pareja estables (que conduce a un esfuerzo de parentalidad), impulsividad y toma de riesgo, y rasgos generales de la personalidad como escasa complacencia y esmero. Las estrategias “lentas” se asocian a menos apareamiento y mayor esfuerzo de parentalidad, retraso de la sexualidad, menos parejas, autocontrol y aversión al riesgo así como considerable complacencia y esmero.

Se pueden utilizar conceptos de historia de vida para desarrollar una taxonomía evolutiva de gama amplia de los trastornos mentales¹⁰. En este modelo, los trastornos de la gama de la esquizofrenia se pueden clasificar como trastornos de la gama rápida, junto con el trastorno límite de la personalidad, los trastornos antisociales y de conducta, y los trastornos de la conducta alimentaria caracterizados por pérdida de la regulación de la conducta. Más allá de sus diferencias, estos trastornos comparten un vínculo funcional con los rasgos relacionados con la historia de la vida rápida como un acentuado esfuerzo de apareamiento e impulsividad, y forman una red de comorbilidad con factores de riesgo comunes y correlaciones del desarrollo^{6,7,10}. Pueden contrastarse con trastornos de la gama lenta, como trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva, por lo menos un subtipo del trastorno de la gama del autismo (principalmente en el rango de alto funcionamiento) y trastornos de la conducta alimentaria caracterizados por una considerable escrupulosidad y autocontrol.

La autonomía antes bosquejada todavía es provisional y está abierta a revisiones sustanciales. Aun así, las estimulaciones muestran que el modelo de historia de vida ya es capaz de reproducir la estructura empírica a gran escala de los trastornos mentales, incluida la diferenciación entre interiorización-exteriorización y el surgimiento de un “factor p” general de la psicopatología¹⁰. Un enfoque en la historia de la vida remarca el SSM dentro de un modelo teórico más amplio e integra sus conceptos con los de otros modelos evolutivos, como el modelo diametral del autismo y la psicosis planteado por Crespi y Badcock⁵. En conjunto, estos avances están comenzando un nuevo capítulo muy interesante en el estudio evolutivo de la esquizofrenia, con nuevas predicciones para evaluar e implicaciones no exploradas para la epidemiología, la prevención y el tratamiento.

Marco Del Giudice

Department of Psychology, University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA

1. van Dongen J, Boomsma DI. *Am J Med Genet* 2013;162:122-36.
2. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. *bioRxiv* 2016; 10.1101/068593.
3. Nettle D. *Strong imagination: madness, creativity and human nature*. New York: Oxford University Press, 2001.
4. Shaner A, Miller GF, Mintz J. *Schizophr Res* 2004;70:101-9.
5. Crespi B, Badcock C. *Behav Brain Sci* 2008;31:241-61.
6. Del Giudice M, Angeleri R, Brizio A et al. *Front Psychol* 2010;1:41.
7. Del Giudice M, Klimczuk ACE, Traficante DM et al. *Evol Hum Behav* 2014;35:415-24.
8. Jung RE, Grazioplene R, Caprihan A et al. *PLoS One* 2010;5:e9818.
9. Del Giudice M. *PLoS One* 2010;5:e16040.
10. Del Giudice M. *Clin Psychol Sci* 2016;4:299-311.

DOI:10.1002/wps.20409

Validez y utilidad del factor general de la psicopatología

La psicopatología puede considerarse como una variedad de síntomas que están organizados en dimensiones de primer orden por sus correlaciones. Es decisivo que estas dimensiones de primer orden en sí estén robustamente correlacionadas¹. Estas correlaciones son problemáticas para las taxonomías categóricas², pero proporcionan información esencial sobre la naturaleza de la psicopatología³⁻⁵. Las correlaciones entre las dimensiones de primer orden varían en magnitud, de manera que las correlaciones más potentes entre algunas dimensiones generan factores de segundo orden, sobre todo factores interiorizantes y exteriorizantes⁶.

No obstante, estos factores de segundo orden no captan por completo las correlaciones entre las dimensiones de la psicopatología. Más bien, los factores interiorizantes y exteriorizantes de segundo orden, por sí solos están correlacionados sustancialmente. Proporcionamos evidencia de que las correlaciones entre los factores interiorizantes y exteriorizantes pueden explicarse por un factor general de la psicopatología en el cual se carga cada dimensión de primer orden⁷. Este hallazgo se ha reproducido muchas veces en el curso de la vida⁴. La mayor parte de los estudios han analizado sólo formas prevalentes de psicopatología, pero algunos demostraron que el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el autismo están muy relacionados con el factor general de la psicopatología, lo que indica que este factor en realidad es muy general⁴.

Antes de determinar que el factor general de la psicopatología es útil, debemos saber si es sólo un artefacto del error de medición sistemático. El factor general casi ciertamente refleja en parte correlaciones engorrosas debidas a la notificación por el mismo informante de todas las dimensiones de la psicopatología, pero también debe captar algo sustantivo para que tenga utilidad. Hemos abordado este problema de manera adecuada⁴, pero finalmente se reduce a una cuestión empírica de validez de criterio. Si el factor general es más que un artefacto de medición, se correlacionará significativamente con variables que son externas a su definición pero centrales a su validez. Decisivamente, el factor general se correlaciona robustamente con medidas de la capacidad cognitiva y la dimensión decisiva de la emocionalidad negativa. Asimismo, con el control de la psicopatología interiorizante y exteriorizante, los factores demográficos y la inteligencia, el factor general predice de manera robusta el funcionamiento adaptativo concomitante y futuro, aun cuando los síntomas y funcionamiento sean medidos por informantes diferentes⁴.

¿Puede el factor general facilitar estudios de la naturaleza de la psicopatología y en última instancia mejorar la prevención y el tratamiento? Hemos planteado la hipótesis que las dimensiones de primer orden de la psicopatología están correlacionadas en virtud de que tienen causas compartidas. Extensos estudios de gemelos y hermanos de niños, adolescentes y adultos, indican que el factor general es moderadamente hereditario⁸ y que las correlaciones fenotípicas entre las dimensiones de primer orden en gran parte son atribuibles a influencias genéticas compartidas⁹, y menos de la mitad de la varianza genética en casi todas las dimensiones de primer orden son específicas de dimensión⁵.

Estos hallazgos respaldan el punto de vista de que los factores de riesgo genéticos para la psicopatología suelen funcionar de una manera pleotrópica¹⁰, pero señalan una amplitud del pleotropismo previamente no sospechada, con una proporción importante de factores genéticos que aumentan de manera inespecífica el riesgo de todas las dimensiones de la psicopatología. Esto implica que la investigación genética se facilitará dejando que las correlaciones genéticas –más que los comités del ICD y DSM– definan fenotipos óptimos. En términos concretos, si una variante genética que está robustamente relacionada con el factor general se evaluase en cambio para determinar su relación con, digamos, la depresión, todos los casos en los cuales la variante estuvo presente pero el individuo mostró altos grados de alguna otra dimensión de la psicopatología se contarían erróneamente como “desaciertos” en vez de “aciertos”.

El factor general de la psicopatología también implica que las dimensiones de primer orden de la psicología no tienen cada una sus propias fisiopatologías completamente singulares. Las dimensiones de la psicopatología se correlacionan demasiado y hay demasiada proporción de influencias genéticas y ambientales compartidas a nivel de los factores de orden superior como para no hipotetizar que las variaciones en algunos sistemas neurobiológicos subyacen de manera no específica a múltiples dimensiones de la psicopatología.

Recientemente propusimos una taxonomía causal de la psicopatología en la cual la estructura correlacional robusta de las dimensiones de primer orden se atribuye a una jerarquía de influencias etiológicas cada vez más específicas⁴. En este modelo, algunos factores etiológicos y específicos aumentan el riesgo de todas las dimensiones de primer orden de la psicopatología, con grados variables a través del factor general. Otros factores etiológicos no específicos aumentan el riesgo únicamente para todas las dimensiones de primer orden dentro de los dominios interiorizantes o los exteriorizantes y cada dimensión de primer orden tiene sus propias influencias causales singulares.

Esta taxonomía causal aborda más que sólo el compartir las influencias causales. También respalda nuevas hipótesis relativas a la heterogeneidad igualmente importante de las causas y mecanismos subyacentes a cada dimensión de primer orden de la psicopatología. Cada dimensión de primer orden es heterogénea en sus causas y mecanismos, por los mismos motivos que se correlacionan diferentes dimensiones. Esto es, las influencias etiológicas en cada dimensión de primer orden de la psicopatología son heterogéneas, en gran parte porque se originan (por lo menos) en tres fuentes diferentes en gran parte ortogonales. Algunas personas que muestran altos niveles de síntomas en cualquier dimensión de la psicopatología, pueden portar únicamente genotipos de riesgo que desde el punto de vista pleotrópico aumentan el riesgo para todas las dimensiones de la psicopatología a través del factor general. Otras personas con los mismos síntomas pueden portar únicamente genotipos que aumentan el riesgo de todas las dimensiones exteriorizantes (o todas las interiorizantes) y otras pueden portar sólo genotipos que son específicos a esta dimensión de síntomas. Muchos otros portarán combinaciones variables de genotipos de cada una de estas fuentes. El resultado es un grado de heterogeneidad no tra-

table en las influencias genéticas si se estudian las dimensiones de primer orden en forma individual. Pudiera ser mucho más eficiente identificar tales influencias etiológicas diversas y sus mecanismos relacionados en su fuente –al modelar fenotipos de orden superior– que tratando de fraccionar cada dimensión de primer orden en sus diversas etiologías y mecanismos.

Esta taxonomía causal parece indicar la necesidad de cambios importantes en cómo se conceptúan y estudian las causas y los mecanismos de formas aparentemente diversas de la psicopatología. Las muestras de casos y controles son el estándar actual para tal investigación. Están optimizadas para identificar causas específicas de dimensiones, pero sesgan las correlaciones entre las dimensiones de primer orden de la psicopatología, por lo que resulta complicado o imposible la modelación de los fenotipos de orden superior. En cambio, las muestras representativas grandes que incluyen variación suficiente en todas las dimensiones de la psicopatología para modelar factores de la psicopatología de orden superior pueden aportar información para cada nivel de la jerarquía.

Benjamin B. Lahey¹, Robert F. Krueger², Paul J. Rathouz³, Irwin D. Waldman⁴, David H. Zald⁵

¹University of Chicago, Chicago, USA; ²University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ³University of Wisconsin, Madison, WI, USA;

⁴Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁵Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Los autores están financiados por la beca R01-MH098098 del US National Institute of Mental Health.

1. Krueger RF, Markon KE. *Ann Rev Clin Psychol* 2006;2:111-33.
2. Meehl PE. *Clin Psychol Sci Pract* 2001;8:507-19.
3. Angold A, Costello EJ. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:9-15.
4. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. *Psychol Bull* 2017;143:142-86.
5. Lahey BB, Van Hulle CA, Singh AL et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:181-9.
6. Achenbach TM, Conners CK, Quay HC et al. *J Abnorm Child Psychol* 1989;17:299-323.
7. Lahey BB, Applegate B, Hakes JK et al. *J Abnorm Psychol* 2012;121:971-7.
8. Waldman ID, Poore H, Van Hulle C et al. *J Abnorm Psychopathol* 2016;125:1053-66.
9. Pettersson E, Larsson H, Lichtenstein P. *Mol Psychiatry* 2016;21:717-21.
10. Kendler KS. *Am J Psychiatry* 2005;162:1243-52.

DOI:10.1002/wps.20410

Neuroticismo es un dominio fundamental de la personalidad con enormes implicaciones en salud pública

El neuroticismo es la disposición de rasgo para experimentar afectos negativos, tales como ira, ansiedad, cohibición, irritabilidad, inestabilidad emocional y depresión¹. Las personas con altos grados de neuroticismo no responden bien al estrés ambiental, interpretan situaciones ordinarias como amenazantes y pueden experimentar frustraciones leves como irremediablemente abrumadoras. El neuroticismo es uno de los dominios de rasgo de la personalidad más bien establecidos y empíricamente validados, y hay un conjunto importante de investigación que respalda su heredabilidad, antecedentes en la infancia, estabilidad temporal en el curso de la vida y presencia generalizada^{1,2}.

El neuroticismo tiene enormes implicaciones para la salud pública³. Produce una vulnerabilidad temperamental a una amplia gama de formas diferentes de trastornos mentales, entre ellos, ansiedad, trastornos afectivos, toxicomanías, síntomas somáticos y trastornos de la conducta alimentaria¹⁴. Muchos casos de toxicomanías inadaptativas representan esfuerzos por calmar o mitigar la desesperación, la ansiedad, la disforia y la inestabilidad emocional del neuroticismo. Los episodios clínicamente importantes de ansiedad y estados afectivos deprimidos a menudo representarán una interacción del rasgo o temperamento del neuroticismo con un factor vital estresante¹.

El neuroticismo se asocia de manera equivalente a una amplia gama de males físicos, como problemas cardíacos, alteraciones del funcionamiento inmunitario, asma, eritema atópico, síndrome de intestino irritable e incluso más riesgo de mortalidad². La relación del neuroticismo con los problemas físicos es directa e indirecta, por cuanto ese neuroticismo proporciona una vulnerabilidad para la aparición de estos trastornos, así como una disposición a exagerar su importancia y una imposibilidad de responder eficazmente a su tratamiento.

El neuroticismo también se relaciona con una menor calidad de vida, lo que comprende sentimientos de mala voluntad, preocupaciones excesivas, fracaso en el trabajo e insatisfacción conyugal⁵. Altos niveles de neuroticismo contribuirán a un desempeño laboral deficiente a consecuencia de preocupaciones emocionales, agotamiento y distracciones. De modo similar al efecto de doble filo del neuroticismo sobre los trastornos físicos, los altos grados de neuroticismo darán lugar a una verdadera alteración de las relaciones conyugales, pero también sentimientos subjetivos de insatisfacción conyugal, aun cuando no haya bases objetivas para tales sentimientos, lo cual puede no obstante, a su vez, dar por resultado frustración real y aislamiento del cónyuge.

Dada la contribución del neuroticismo a tantos desenlaces negativos en la vida, se ha recomendado que se lleve a cabo una detección sistemática en la población general para identificar los niveles clínicamente importantes de neuroticismo durante las consultas médicas sistemáticas^{1,6}. Sería problemática la detección ante la falta de tratamiento disponible. Sin embargo, el neuroticismo responde a la intervención farmacológica¹. La farmacoterapia puede y efectivamente reduce los niveles de rasgo de personalidad del neuroticismo. Barlow et al.⁷ también han desarrollado un tratamiento cognitivo conductual validado empíricamente del neuroticismo, llamado Protocolo Unificado (UP). Estos autores han señalado que los tratamientos psicológicos actuales se han vuelto demasiado especializados, enfocándose en síntomas específicos de trastornos. El UP fue concebido para ser transdiagnóstico. Reconociendo la repercusión del neuroticismo en una gama diversa de problemas de tratamiento físico y psiquiátrico, los autores del UP señalan una vez más que “serían sustanciales las implicaciones para la salud pública de tratar directamente e incluso evitar la aparición del neuroticismo”⁷.

El neuroticismo por mucho tiempo se ha reconocido desde el inicio de la investigación de la personalidad de ciencias básicas e incluso puede ser el primer dominio de la personalidad que se identificó dentro de la psicología¹. Dada la importancia central para formas tan diferentes de disfunción mental y física, no es sorprendente que el neuroticismo sea evidente dentro de los modelos predominantes de la personalidad, trastorno de la personalidad y psicopatología.

El neuroticismo es uno de los dominios fundamentales de la personalidad general incluidos dentro del modelo de cinco factores o Grandes Cinco². También está dentro del modelo de rasgo dimensional, incluido en la sección III del DSM-5 para las medidas y modelos emergentes⁸. Este modelo de rasgo consta de cinco dominios amplios, que comprenden afectividad negativa (junto con desapego, psicoticismo, antagonismo y desinhibición). Según se expresa en el DSM-5, estos cinco dominios generales son variantes inadaptativas de los cinco dominios del modelo de personalidad extensamente validado y reproducido que se conoce como los “Grandes Cinco” o Modelo de Cinco Factores de la personalidad⁸.

El neuroticismo está alineado asimismo con el dominio afectivo negativo incluido dentro del modelo de rasgo dimensional del trastorno de personalidad propuesto por la ICD-11⁹. Por último, también es evidente dentro del Modelo de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) transdiagnóstico del National Institute of Mental Health, ya que la valencia negativa del RDoC encapsula constructos tales como temor, angustia, frustración y pérdida percibida¹⁰. Sería inexacto señalar que la valencia negativa del RDoC es equivalente al neuroticismo, pero resulta autoevidente que están íntimamente alineados.

En la actualidad, hay considerable interés en los factores generales de la psicopatología, el trastorno de la personalidad y la personalidad. En la medida en que el grado de alteración y disfunción (que en gran parte define los factores generales) se asocia a un nivel de ansiedad y desánimo, lo cual muy probablemente es el caso, propondríamos que el neuroticismo explicará una proporción considerable de la varianza en estos factores generales.

En suma, el neuroticismo es un dominio fundamental de la personalidad que tiene enormes implicaciones para la salud pública, al repercutir en una amplia gama de problemas de atención psicopatológica y de la salud física. Contribuye a la presentación de muchos desenlaces significativamente perjudiciales en la vida y altera la capacidad de las personas para abordarlos en forma adecuada. Por mucho tiempo se ha reconocido como uno de los dominios de la personalidad más importantes y significativos y cada vez se reconoce más como un dominio fundamental del trastorno de la personalidad y de la psicopatología en forma más general.

Thomas A. Widiger, Joshua R. Oltmanns

Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA

1. Widiger TA. In: Leary MR, Hoyle RH (eds). Handbook of individual differences in social behavior. New York: Guilford, 2009:129-46.
2. Tackett JL, Lahey BB. In: Widiger TA (ed). The Oxford handbook of the five factor model. New York: Oxford University Press (in press).
3. Lahey BB. Am Psychol 2009;64:241-56.
4. Bagby RM, Uliaszek AA, Gralnick TM et al. In: Widiger TA (ed). The Oxford handbook of the five factor model. New York: Oxford University Press (in press).
5. Ozer DJ, Benet-Martinez V. Annu Rev Psychol 2006;57:401-21.
6. Widiger TA, Trull TJ. Am Psychol 2007;62:71-83.
7. Barlow DH, Sauer-Zavala S, Carl JR et al. Clin Psychol Sci 2014;2:344-65.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
9. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Lancet 2015;385:717-26.
10. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. J Abnorm Psychol 2010;119:631-9.

DOI:10.1002/wps.20411

Implementación de la toma de decisiones compartida en la atención psiquiátrica sistemática

MIKE SLADE¹

Institute of Mental Health, School of Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

La toma de decisiones compartida (SDM) en la atención psiquiátrica implica que profesionales clínicos y pacientes colaboren para tomar decisiones. Se han identificado los elementos clave de la SDM, se han desarrollado herramientas de apoyo para las decisiones y se ha recomendado la SDM en psiquiatría a nivel de normativa. No obstante, sigue siendo limitada la implementación. Suelen plantearse dos justificaciones en apoyo a la SDM. La justificación clínica es que la SDM conlleva mejores resultados y, sin embargo, la base de evidencia empírica disponible no es concluyente. La justificación ética es que la SDM es una necesidad, es un derecho, pero los profesionales clínicos deben equilibrar los principios éticos biomédicos de autonomía y justicia con la beneficencia y no maleficencia. Se plantea que la SDM es “polivalente”, un concepto sociológico que describe una idea que exige acuerdos superficiales pero no profundos entre interesados dispares. La implementación de la SDM en los servicios de salud mental sistemáticos es un problema tanto cultural como técnico. Se identifican tres dificultades: crear un acceso generalizado a las herramientas de apoyo a las decisiones de gran calidad; integrar la SDM con otras intervenciones de apoyo al restablecimiento; y responder a cambios culturales, a medida que los pacientes desarrollen las expectativas normales de la ciudadanía. Se identifican dos enfoques que pueden contribuir a las respuestas en el sistema de salud mental a estos cambios culturales: la mercadotecnia social y la industria hospitalaria.

Palabras clave: *Toma de decisiones compartida, tratamiento psiquiátrico, ética, implementación, vigilancia sistemática de desenlaces, mercadotecnia social.*

(World Psychiatry 2017;15:146-153)

La toma de decisiones es una interacción social compleja y dinámica¹. El equilibrio de la intervención entre el profesional clínico y el paciente puede conceptuarse como un fenómeno que se encuentra en un proceso continuo que se inicia desde el profesional clínico/pasivo/paternalista, a un proceso compartido, dirigido por el paciente/informado/activo². La toma de decisiones dirigida por el profesional clínico ocurre cuando éste toma la decisión por el paciente, posiblemente después de alguna consulta. La toma de decisiones dirigida por el paciente ocurre cuando éste toma la decisión, posiblemente tras haber recibido información del profesional clínico. La posición intermedia de la toma de decisiones compartida (SDM) implica colaboración.

Una definición ampliamente utilizada de la SDM es que es “un proceso en el cual los profesionales clínicos y los pacientes trabajan en conjunto para seleccionar pruebas, tratamientos, manejo o paquetes de apoyo, con base en la evidencia clínica y las preferencias informadas del paciente; proporciona información basada en evidencia en torno a opciones, desenlaces e incertidumbres, junto con asesoría para el apoyo a las decisiones y un sistema para registrar e implementar las preferencias informadas de los pacientes”³. Esta definición se enfoca, lo mismo que el presente artículo, en las interacciones entre los profesionales clínicos y los pacientes, pero la SDM también tiene relevancia para la toma de decisiones entre los profesionales clínicos y los familiares, y tal vez también para la discusión clínica entre los grupos de profesionales.

¿Qué es una decisión? En la atención a la salud física, las decisiones podrían

incluir la conveniencia de llevar a cabo una prueba diagnóstica, someterse a un procedimiento médico, recibir un tratamiento farmacológico o psicológico específico o intentar un cambio en el estilo de vida. En la salud mental, las decisiones relacionadas con la atención a los pacientes hospitalizados en términos generales son similares. Cuando se les pidió que nombraran decisiones clínicas recientes, pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia (N = 60) y sus psiquiatras (N = 30), mencionaron de manera uniforme categorías como “medicación”, “salir de la sala o el hospital”, “terapia no farmacológica” y “cambios en el contexto del tratamiento”⁴. En cambio, la toma de decisiones en los contextos de salud mental de la población tiene un alcance más amplio; Un análisis de los componentes principales de los temas discutidos en las consultas sistemáticas entre los pacientes de la población (N = 418) y sus profesionales clínicos reveló una solución integrada por tres factores que comprendía tratamiento, social (familia, amigos, esparcimiento) y económico (trabajo, beneficios)⁵.

Se han identificado los elementos esenciales de la SDM. En un análisis sistemático se sintetizaron 161 modelos conceptuales de la SDM para identificar ocho características de conducta del profesional clínico: definir/explicar el problema de la atención sanitaria, las opciones presentes, describir beneficios/riesgos/costos, aclarar valores/preferencias del paciente, discutir capacidad/alta eficacia del paciente; presentar lo que se conoce y hacer recomendaciones, aclarar la comprensión del paciente y tomar o diferir explícitamente

una decisión⁶. Este modelo sustentó un análisis sistemático de la implementación de la SDM en diferentes contextos de atención a la salud, identificando cinco estudios aleatorizados controlados de intervenciones para mejorar la adopción de la SDM por los profesionales clínicos⁷. La capacitación de los profesionales clínicos y el empleo de ayudas para la decisión (enfoques estructurados para facilitar la SDM) se recomendaron en forma tentativa, aunque ninguno de los estudios se relacionó con poblaciones psiquiátricas.

Los pacientes querían SDM⁸. En un análisis sistemático de 199 análisis de 115 estudios de preferencias en el estilo de toma de decisiones, se llegó a la conclusión de que los pacientes prefieren la toma de decisiones compartida a la dirigida por el profesional clínico, siendo mayor la proporción de la preferencia en estudios realizados en pacientes con cáncer o sometidos a procedimientos cruentos, en comparación con los realizados en poblaciones de estudios específicos sin enfermedad o pacientes con otros trastornos crónicos⁹.

En general, existe un consenso internacional en medicina sobre la importancia de la SDM¹⁰ y está ampliamente respaldado¹¹. Se plantea que la SDM da lugar a mejores resultados, incluida la conducta de búsqueda de ayuda¹², un mayor apego a las decisiones¹³, reducción en los errores¹⁴, disminución del estigma y una mayor participación¹⁵. En 2010, una reunión de 58 expertos de 18 países produjo la Declaración de Salzburgo sobre la Toma de Decisiones Compartida¹⁶. Esto incluyó un llamado a los profesionales clínicos para reconocer la SDM como un

imperativo ético, estimular el flujo bidireccional de información exacta y ajustada y dar a los pacientes y a sus familias recursos y ayudarlos a llegar a decisiones. La declaración también exhortaba a la acción por parte de investigadores, editores, periodistas, pacientes (para expresarse, esperar ser una pareja en condiciones equitativas, buscar y utilizar información de alta calidad) y a las autoridades.

LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA SE RECOMIENDA EN LA SALUD MENTAL

La SDM se promueve en los sistemas de salud mental¹⁷. Se recomienda como un enfoque importante en la normativa de salud mental de muchos países a nivel internacional¹⁰. Por ejemplo, en Inglaterra se recomienda que “se debiera facilitar un método para la toma de decisiones compartida” en todos los servicios de salud mental para adultos¹⁸.

¿Por qué la SDM en psiquiatría se recomienda tan ampliamente? El argumento estándar planteado para respaldar la SDM es que los profesionales clínicos tienen conocimientos en diagnóstico, etiología, pronóstico, opciones de tratamiento y probabilidades de resultados, en tanto que los pacientes tienen conocimiento en la experiencia de la enfermedad, circunstancias sociales, actitudes hacia el riesgo, valores y preferencias³. Integrar estos dos tipos de conocimiento, cuando se fundamenta en la evidencia derivada de investigación, produce mejores decisiones. Sin embargo, este argumento estándar mezcla dos justificaciones superpuestas pero diferentes: la clínica y la ética.

La justificación clínica

La justificación clínica planteada para la SDM es que los pacientes que son participantes activos en el manejo de su tratamiento, tienen mejores resultados. Una mayor participación conducirá a mejor compromiso, toma de decisiones de mayor calidad y mayor apego al tratamiento, todo lo cual mejorará los resultados. Hay cierta evidencia que respalda esta justificación. Por ejemplo, un estudio en Países Bajos en el que participaron 220 pacientes psiquiátricos hospitalizados, demostró que la SDM condujo a una disminución en el uso de sustancias y a una mejor calidad de vida¹⁹. Un estudio de seguimiento reveló que la SDM también se relacionó con aumento en la autonomía de los pacientes²⁰.

Sin embargo, la evaluación clínica de toda la evidencia disponible es menos positiva. Un análisis de Cochrane de la

SDM en salud mental²¹ identificó únicamente dos estudios aleatorizados controlados. Los dos estudios se llevaron a cabo en Alemania, uno incluyó a 107 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia²² y el otro a 405 pacientes con depresión²³. El análisis de Cochrane llegó a la conclusión de que no había evidencia de daño, pero la base de la evidencia débil significó que no se podía llegar a conclusiones firmes. Desde este análisis, se ha publicado un estudio aleatorizado controlado de 80 pacientes de la población²⁴, que también ha demostrado ventajas para las ayudas a la decisión.

Otros análisis han llegado a conclusiones similares. Un análisis sistemático²⁵ identificó 11 estudios aleatorizados controlados, incluidos dos en salud mental, uno enfocado en esquizofrenia²⁶ y el otro en la depresión²⁷. Cinco estudios, que incluyeron los dos estudios en salud mental, demostraron resultados positivos asociados a la SDM, pero los analistas llegaron a la conclusión de que la evidencia general es alentadora pero no concluyente.

Cabe hacer notar que esta conclusión no es única de la salud mental. El análisis sistemático más reciente de estudios (N = 22) que evalúan la repercusión de la SDM sobre el desenlace en salud física, llegó a la conclusión de que: “Los estudios realizados hasta el presente para abordar el efecto de la SDM sobre los criterios de valoración relacionados con la enfermedad relevantes para el paciente son insuficientes en cantidad y calidad. Aunque un poco menos de la mitad de los estudios analizados aquí indicó un efecto positivo, no se pudo obtener ninguna conclusión final”²⁸. Sin embargo, la evidencia disponible señala que la SDM en salud mental es muy difícil. Por ejemplo, la SDM conduce a un mayor incremento en el cumplimiento del tratamiento en medicina general que en psiquiatría²⁸.

En general, la totalidad de la evidencia sobre la repercusión de la SDM en los resultados para el paciente en psiquiatría no es concluyente.

La justificación ética

La justificación ética planteada por la SDM es que es un derecho humano. A veces se expresa como “ninguna decisión sobre mí sin mí”³, el derecho a la autodeterminación implica la participación completa en decisiones que afectan a la persona. Este parece ser un punto de vista cada vez más asumido por los pacientes: el análisis temático de 2012 antes mencionado de 115 estudios que investigaron preferencias en la toma de decisiones⁹ identificó una preferencia del paciente por

la SDM en un 63% de los estudios, pero fue evidente una tendencia en el tiempo, de manera que un 50% de los estudios previos al año 2000 y un 71% después del 2000 mostraron esta preferencia.

Los análisis de la SDM en personas con esquizofrenia³⁰ y depresión³¹ demostraron que los pacientes y los profesionales clínicos encontraron aceptable la SDM y de hecho participaron en la SDM, lo cual dio lugar a mejoras en el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad y un mayor nivel de participación percibida en la toma de decisiones.

La justificación ética suele plantearse como una solución al problema señalado de una premisa de que el profesional clínico es la única persona competente para tomar las decisiones, quien tomará las decisiones por más que con el paciente. Las justificaciones éticas resaltan que “los profesionales clínicos y los pacientes aportan formas de conocimiento diferentes pero igualmente importantes al proceso de toma de decisiones”³. Los argumentos planteados desde esta perspectiva a menudo se enfocan en valores y relaciones de poder, por ejemplo, al vincular la SDM con la práctica basada en valores³². La SDM se entiende principalmente como un proceso que implica al experto por formación (el profesional clínico) y al experto por experiencia (el paciente), contribuyendo ambos con sus conocimientos, compromiso a la responsabilidad de la toma de decisiones y siendo respetuosos de la perspectiva del otro. Este enfoque transaccional contrasta con el énfasis en la justificación clínica de producir mejores resultados.

La toma de decisiones compartida es un concepto polivalente

La SDM es por consiguiente respaldada por quienes dan prioridad al conocimiento clínico y al conocimiento por experiencia. En este sentido, el término es lo que los sociólogos denominan un concepto polivalente³³: exige el acuerdo superficial y el consenso aparente entre interesados dispares, pero oculta premisas y expectativas incompatibles. Expresado de manera concreta, ¿respalda todavía el profesional clínico la SDM que da por resultado pacientes con empoderamiento que se apegan menos a las recomendaciones de tratamiento? ¿Apoyará el paciente la SDM si al parecer implica conversaciones que parecen de alguna manera siempre terminar en que prevalezca el punto de vista del profesional clínico³⁴?

La atención psiquiátrica plantea dificultades particulares³⁵. ¿Es la SDM toda-

vía el mejor enfoque para la toma de decisiones con adultos no capacitados, como aquellos con demencia avanzada o psicosis aguda?³⁶ ¿Es apropiada en un contexto forense, en el que las decisiones que la persona toma pueden quedar un poco o mucho fuera de las normas sociales?

Estas tensiones entre diferentes justificaciones para la toma de decisiones compartida también ocurren en otras iniciativas en la psiquiatría. Las mismas características de acuerdo general evidente ocurren en relación con el programa de servicios y el programa de derechos que proporcionan apoyo para las iniciativas antiestigmas³⁷. Otros constructos polivalentes comprenden autotratamiento, instrucciones por anticipado e inclusión social.

Por ejemplo, el restablecimiento ha surgido como una visión guiadora para los sistemas de salud mental³⁸. Al igual que la justificación ética para la SDM, una orientación al restablecimiento implica un reenfoque en el proceso definido subjetivamente más que en un resultado definido por el profesional clínico. Sin embargo, se ha cuestionado la relevancia del restablecimiento para la demencia³⁹, los servicios forenses⁴⁰, y los servicios de atención psiquiátrica hospitalaria⁴¹. Un enfoque en el restablecimiento crea retos para los profesionales clínicos y los pacientes. Los profesionales clínicos tienen la experiencia incómoda de prioridades competitivas⁴² que dan lugar a tensiones en roles⁴³, y sin embargo los partidarios plantean inquietudes de que el restablecimiento se está “expropiando”⁴⁴ para individualizar problemas sociales, para despolitizar la experiencia del individuo y mantenerse enfocado en mitigar el déficit⁴⁵. La recomendación de que se necesita investigación sociológica para comprender el significado sociocultural y las implicaciones del restablecimiento⁴⁶ es igualmente aplicable a la SDM.

¿CÓMO SE IMPLEMENTA LA DECISIÓN COMPARTIDA EN LA SALUD MENTAL?

La SDM todavía no se implementa ampliamente en los sistemas de salud mental. Por ejemplo, en la encuesta de salud mental en la población del National Health Service (NHS) 2015 en Inglaterra⁴⁷, sólo 42% –una reducción con respecto a 2014⁴⁸– estuvo completamente de acuerdo con la afirmación “¿Ha acordado con alguien de servicios psiquiátricos del NHS qué cuidados recibirá?” (N = 12.695). Sólo el 50% estuvo completamente de acuerdo con la afirmación “¿In-

tervino, en la medida de sus deseos en las decisiones sobre cuáles medicamentos recibe?” (N = 9775) y en pacientes que recibieron tratamientos no farmacológicos, sólo el 55% estuvo completamente de acuerdo con la pregunta “¿Intervino, en la medida de sus deseos, decidir cuáles tratamientos o terapias utilizar?”

¿Existe diferencia entre la SDM en salud mental frente a la física? Un estudio realizado en las Islas Canarias comparó la experiencia de la toma de decisiones entre los pacientes que asistían a clínicas psiquiátricas para pacientes externos y atención primaria (N = 1477)⁴⁹. No reveló ninguna diferencia en la puntuación general, pero sí diferencias a nivel de apartados. Los participantes que utilizaron servicios de pacientes psiquiátricos externos dijeron que se les ayudó a comprender la información, pero tuvieron más probabilidades de decir que no se les preguntó acerca de cuál opción de tratamiento preferían, que no hubo negociación y que la selección de tratamiento no fue una decisión de consenso. Puede haber dificultades específicas a la SDM en psiquiatría.

Una investigación cualitativa de los puntos de vista de psiquiatras experimentados (N = 26) identificó barreras para su uso en relación con la prescripción⁵⁰. La barrera identificada con más frecuencia fue las creencias sobre la percepción del paciente, que en algunos casos se vio como una barrera absoluta. Otros obstáculos fueron las expectativas sociales en torno al trastorno mental (de manera que el psiquiatra mantiene los poderes legales), las creencias sobre la primacía y los efectos tranquilizantes de la medicación antipsicótica y las presiones económicas que limitan las opciones.

Estos obstáculos pueden conducir a conversaciones en torno a la SDM en la salud mental que son más factuales que basadas en valores. Una exploración en que se utilizó el análisis de factores en la toma de decisiones en las consultas psiquiátricas en Estados Unidos (N = 191) reveló que las conversaciones en torno a los aspectos científicos (pros y contras, aspectos clínicos e incertidumbres, metas y comprensión de los consumidores) fueron más comunes que sobre las preferencias (el rol del consumidor en la toma de decisiones, la consideración de alternativas, la exploración de preferencias)⁵¹.

Se han identificado otras dificultades para la implementación en los contextos de salud física¹⁰ y salud mental⁵², como las relaciones jerárquicas entre médico y paciente⁵³, diferenciar las comprensiones y el bajo compromiso con respecto a la SDM⁵⁴, la falta de un “discurso de derechos” en

la cultura⁵⁵ y dificultades para evitar desigualdades cuando el acceso a las herramientas de apoyo es a través de sistemas de salud financiados por seguros⁵⁶.

INVESTIGACIÓN EN CONTEXTOS CLÍNICOS SISTEMÁTICOS

Dadas estas dificultades para la implementación, se necesita investigación en los servicios de salud mental sistemáticos. El estudio CEDAR (“Toma de decisiones clínicas y resultados en la atención sistemática de personas con enfermedades mentales”) tuvo lugar en seis países europeos (Dinamarca, Alemania, Hungría, Italia, Suiza y Reino Unido) entre 2009 y 2014⁵⁷. El estudio tuvo dos objetivos.

El primer propósito fue establecer una metodología para evaluar la toma de decisiones clínicas en personas con enfermedades mentales graves. Este objetivo se cumplió por el desarrollo y la validación transcultural de tres nuevas medidas. Todas ellas comprendieron versiones paralelas de profesionales clínicos y pacientes y fueron desarrolladas en inglés, seguido de la traducción rigurosa y las adaptaciones culturales, utilizando directrices de procedimientos adecuados⁵⁸, al danés, alemán, húngaro e italiano. La medida de la toma de decisiones clínicas en la atención sistemática (CDRC) evalúa el contenido y la implementación de las decisiones⁵⁹. La medida de Estilo de Toma de Decisiones Clínicas (CDMS) evalúa la preferencia para diferentes estilos de toma de decisiones⁶⁰. La medida de participación y satisfacción en la toma de decisiones clínicas (CDIS) evalúa la participación y la satisfacción en una decisión específica. Todas las medidas están disponibles en www.cedar-net.eu/instruments.html.

El segundo objetivo fue investigar la toma de decisiones en los servicios de salud mental sistemáticos basados en la población de adultos, utilizando un diseño observacional prospectivo de seis países. Un total de 588 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, principalmente de 18 a 60 años de edad, con diagnóstico de un trastorno mental (establecido utilizando criterios de investigación)⁶¹ grave⁶² y persistente durante dos años. Después de dar su consentimiento, los pacientes identificaron a un profesional clínico y a estas diadas profesional clínico-paciente se les pidió entonces que llenaran evaluaciones bimensuales durante un año.

El estudio principal investigó la relación entre el estilo de toma de decisiones y los resultados⁶³. Una preferencia o toma de decisiones compartida, en vez de diri-

guida por el paciente o por el profesional clínico, fue notificada tanto por pacientes ($\chi^2 = 135,08$, $p < 0,001$) como por profesionales clínicos ($\chi^2 = 368,17$, $p < 0,001$). La SDM también fue la experiencia dominante y hubo un incremento del 10% en la proporción de los dos grupos que notificaron SDM durante el periodo de estudio de un año. La modelación lineal jerárquica reveló que el estilo de toma de decisiones de profesionales clínicos afectó en grado significativo las necesidades insatisfechas evaluadas por los pacientes en el curso del tiempo, de manera que las necesidades insatisfechas disminuyeron más en los pacientes cuyos profesionales clínicos prefirieron la toma de decisiones dirigida por el paciente a la toma de decisiones dirigida por el profesional clínico (-0,406 necesidades insatisfechas por dos meses, $p = 0,007$) o la toma de decisiones compartida (-0,303 necesidades insatisfechas por dos meses, $p = 0,015$). En otras palabras, los resultados fueron mejores cuando los profesionales clínicos apoyaron la toma de decisiones dirigida por el paciente.

En un segundo estudio se investigó la relación entre la participación y la satisfacción en la toma de decisiones⁶⁴. Se dividió a los pacientes ($N = 445$) con base en las preferencias de participación (evaluadas utilizando CDMS) y las experiencias (evaluadas utilizando CDIS). La hipótesis de la preferencia fue que la satisfacción con una decisión específica será más alta si se hace utilizando el estilo de toma de decisiones preferida por el paciente (dirigida por el paciente, compartida o dirigida por el profesional clínico). Esto no se confirmó. En general, 90 pacientes (20%) tuvieron menos participación que la preferida ("desempoderados"), 190 (43%) fueron "equiparados" y 162 (37%) fueron "empoderados". Los pacientes empoderados, que experimentaron más participación en la toma de decisiones que lo que desearon, calificaron la satisfacción más alta (OR = 2,47, $p = 0,005$, IC del 95%: 1,32 - 4,63). La hipótesis del acuerdo fue que la satisfacción será mayor cuando las decisiones se tomen con un profesional clínico con el mismo estilo de toma de decisiones preferido. Esto tampoco se confirmó, ya que la modelación de regresión logística ordinal demostró que las decisiones tomadas por los profesionales clínicos, cuya preferencia de estilo de toma de decisiones era por la participación más activa que la preferencia del paciente, fueron calificadas con la máxima satisfacción (OR = 3,17, $p = 0,003$, IC del 95%: 1,48 - 6,82). Así que una mayor satisfacción fue experimentada tras la participación más activa

en la toma de decisiones que el paciente afirmó como deseada, y con una orientación clínica hacia la toma de decisiones empoderada más que compartida. Esto es congruente con los hallazgos de otros sectores de salud. Por ejemplo, un estudio en el ámbito de la atención primaria ($N = 1913$) en Alemania reveló que la alta participación experimentada predijo mayor satisfacción del paciente⁶⁵.

El estudio CEDAR tiene dos implicaciones para la práctica sistemática. En primer lugar, si la intención es reducir las necesidades insatisfechas evaluadas por el paciente y maximizar la satisfacción, entonces los hallazgos empíricos indican que los esfuerzos a largo plazo debieran orientarse hacia el desarrollo de toma de decisiones dirigida por el paciente, más que compartida. Esto es difícil para la cultura actual de los servicios de salud. La toma de decisiones dirigida por el paciente no siempre es apreciada por el sistema; se ha observado que una preferencia del paciente por participar se relaciona negativamente con la participación experimentada⁶⁵. Se necesitaría un debate sociopolítico sobre el propósito de sistema de salud mental, ¿en qué grado es el "asunto central" del sistema mantener seguras a las personas (pacientes y otros), lo cual puede necesariamente implicar alguna toma de decisiones dirigida por el profesional clínico, por contraposición a apoyarlos a vivir lo mejor que sea posible? ¿Podemos y debiéramos socializar a los funcionarios clínicos en un rol profesional que brinde primacía a la toma de decisiones dirigida por el paciente? Se necesitaría orientar el ejercicio clínico hacia el apoyo de este tipo de empoderamiento del paciente, con una cultura orientada al restablecimiento del sistema de salud mental que promueva las prerrogativas de la ciudadanía⁶⁶. Sabemos que el deseo de participar en la toma de decisiones es mayor en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes hospitalizados con experiencias de tratamiento involuntario, con actitudes negativas hacia la medicación, con un mayor nivel de formación educativa, con menos satisfacción en el tratamiento, con mejores habilidades de toma de decisión percibidas, en pacientes del género femenino y en pacientes más jóvenes³⁰. ¿Debieran los esfuerzos para respaldar la toma de decisiones dirigida por el paciente, orientarse a estos subgrupos de pacientes, o a todos los pacientes?

Asimismo, los pacientes pueden tener expectativas sobre sus cuidados mientras se sienten mal. ¿Cuándo esta expectativa es útil y cuándo es en última instancia perjudicial? El restablecimiento

es mucho más frecuente que lo que suele comprenderse en los sistemas de salud mental^{67,68}, y el acceso a los trabajadores compañeros puede transformar poderosamente estas expectativas de rol⁶⁹. ¿Cómo minimizamos el daño, equilibrando la realidad de que permitir desprenderse de los servicios conduce a mejor resultado para algunas personas⁷⁰ y tragedias evitables para otras?

La segunda implicación es que una orientación hacia la SDM es una meta empíricamente defendible en los sistemas de salud mental que tradicionalmente han utilizado la toma de decisiones dirigida por el profesional clínico. Una orientación hacia la SDM mejorará tanto las experiencias como los resultados del paciente, indicando una alineación entre la justificación clínica y ética para la SDM como un estilo más beneficioso que la toma de decisiones dirigida por el profesional clínico. Si se acepta que la SDM es un componente necesario de un sistema de salud mental moderno, entonces se pueden identificar tres dificultades: los problemas técnicos de acceso a las herramientas apropiadas y la integración con otras innovaciones, y abordar las implicaciones de la cultura cambiante.

INSTRUMENTOS PARA APOYO A DECISIONES

Modificar la práctica a menudo implica utilizar herramientas formales de apoyo a las decisiones, y existen los recursos para respaldar la SDM. Por ejemplo, los sistemas de apoyo a las decisiones a través de internet están disponibles y son genéricos (por ejemplo, optiongrid.org) y específicos de trastornos (por ejemplo, sdm.rightcare.nhs.uk/pda para la depresión).

Estas herramientas pueden dirigirse al cambio de la conducta en los profesionales clínicos o los pacientes. Los métodos enfocados en los profesionales clínicos suelen implicar capacitación y apoyo para modificar la práctica. Se han evaluado estos enfoques en la depresión y (cuando se complementan con folletos de información para el paciente que proporcionan información y estímulo para la participación) conducen a mejor participación y satisfacción del paciente sin aumentar el tiempo de consulta²³.

Un buen ejemplo de un método enfocado en el paciente es el sistema de Base Común, que es un sistema administrado por compañeros en internet que respalda la participación y el empoderamiento del paciente en las consultas de psicofarmacología⁷¹.

Es necesario el acceso generalizado a las herramientas de apoyo a decisiones genéricas y específicas de trastorno. Las herramientas deben tener gran calidad: un análisis sistemático de auxiliares para la decisión en medicina reveló una tendencia a no especificar bien el procedimiento, resaltar los beneficios más que los daños y enfocarse más en positivos falsos que en negativos falsos en las herramientas de detección⁷². El desarrollo de directrices para comunicar estudios sobre auxiliares para la decisión sería un enfoque para mejorar la calidad⁷³.

También es necesario que las herramientas de apoyo a las decisiones sean pequeñas en número: el mismo análisis sistemático identificó 68 herramientas relacionadas con el tratamiento y 30 relacionadas con la detección sistemática. Esta variación dificulta más los puntos de referencia y la comparación entre los servicios y los sistemas²⁸. Por último, debe haber un enfoque en ajustar y evaluar herramientas en diferentes grupos clínicos y ubicaciones geográficas. El grado en el cual los pacientes esperan intervenir activamente en las decisiones de tratamiento varía según la cultura predominante⁷⁴. En culturas paternalistas, tanto médico como pacientes posiblemente suponen que las decisiones son responsabilidad únicamente del profesional clínico, en tanto que en culturas más igualitarias, puede preferirse de manera conjunta un enfoque asociado o de SDM⁷⁵. Por consiguiente, los procesos de transferencia deben abordar estos factores culturales para garantizar la equivalencia tanto lingüística como conceptual⁵⁸.

INTEGRACIÓN CON OTRAS INNOVACIONES QUE RESPALDAN EL RESTABLECIMIENTO

La implementación de la SDM implicará la integración de tecnologías relevantes con innovaciones más amplias, y la aplicación de ciencia y mejoramiento para respaldar la evaluación y la implementación sustentables. Ahora se dispone de una serie de medidas de la SDM: un análisis estructurado identificó 19 medidas y una tendencia hacia los procesos de medición, desde las perspectivas tanto del paciente como del profesional clínico⁷⁶. Estas proporcionan enfoques estandarizados para evaluar intervenciones complejas que integran la SDM con otras innovaciones establecidas.

Las instrucciones por anticipado y los planes conjuntos para crisis son ejemplos de innovaciones establecidas⁷⁷. Las instrucciones por anticipado implican que

los pacientes especifiquen de antemano sus preferencias para lo que debiera ocurrir si pierden la capacidad a consecuencia de una enfermedad mental. Un problema emergente con este enfoque dirigido por el paciente fue que el profesional clínico podía no intervenir, incluso no enterarse, de la instrucción por anticipado, lo que conduce a una baja implementación⁷⁸. Ha surgido una variante que implica SDM, llamada planes conjuntos para la crisis. Estos se desarrollan a través de reuniones facilitadas entre el paciente y los profesionales clínicos involucrados⁷⁹. Un estudio aleatorizado y controlado en el que participaron 569 pacientes en 64 equipos de salud mental de la población en Inglaterra reveló que la implementación por los profesionales clínicos era la principal dificultad, sin ningún efecto importante del tratamiento para la variable primaria de ingresos obligatorios o cualquier variable secundaria, con excepción de mejores relaciones terapéuticas⁸⁰. La investigación cualitativa identificó cuatro obstáculos para la participación del profesional clínico: ambivalencia en torno a la planificación del tratamiento; percepciones de que “ya estaban haciendo SDM”; inquietudes en torno a lo “clínicamente apropiado de las elecciones de los usuarios de servicio”; y opciones limitadas de “disponibilidad de usuarios de servicios”⁸¹.

Otro ejemplo de integración es en el campo emergente de la vigilancia de resultados sistemáticos⁸², que implica la recolección longitudinal de información de desenlaces a nivel de paciente para contribuir a la atención individualizada. Hay evidencia fuerte de beneficio a corto plazo y evidencia moderada de beneficio a más largo plazo con la vigilancia sistemática de resultados⁸³. Se está realizando un estudio que integra la SDM y tal vigilancia⁸⁴. La datos de resultados recolectados en forma sistemática son integrados al proceso de SDM y la intervención es respaldada por un programa colaborativo de mejora de la calidad, que implica una estrategia de implementación nacional y local.

DIFICULTADES ÉTICAS Y CULTURALES DE LA IMPLEMENTACIÓN

Aunque la mayoría de los profesionales clínicos consideran que están utilizando el método SDM, hay indicios con respecto a lo contrario⁸⁵. Las percepciones sobre el nivel de participación son diferentes y los pacientes se identifican más con los enfoques dirigidos por el clínico y los profesionales clínicos se identifican

más con los enfoques compartidos⁸⁶. Los pacientes informan factores inhibitorios como la relación paciente-profesional clínico, el temor a ser juzgados, inadecuaciones percibidas y un antecedente de abuso de sustancias⁸⁷. El uso de toma de decisiones dirigida por el profesional clínico es más pronunciado en las decisiones relacionadas con tratamiento⁵.

Un motivo para la baja implementación está representado por las tensiones éticas. Un modelo ético biomédico ampliamente utilizado identifica cuatro principios: respeto por la autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia⁸⁸. Los profesionales clínicos diestros tratan de empoderar estos principios, por ejemplo respaldando la participación del paciente no sólo por motivos de autonomía, sino también justificados por la beneficencia (así como otras influencias, como evitar responsabilidad legal)⁸⁹. Sin embargo, la participación sigue siendo difícil⁹⁰. El conflicto potencial entre estos principios se ha caracterizado en relación con la prescripción de antipsicóticos para un paciente que carece de introspección; el psiquiatra puede pensar: “Si se lo dejo al paciente, ciertamente optará por no iniciar el tratamiento. Los síntomas persistirían o incluso se agravarían y, por tanto, perjudicaría al paciente. Si aplico presión y acepto los antipsicóticos, puede responder al tratamiento y posiblemente volverse más perceptivo. Entonces más tarde agradecerá que procedí en la forma en que lo hice”⁹¹. Esto refleja la tensión entre los modelos éticos deontológicos (basados en el deber) resaltados en la capacitación de muchos grupos profesionales y los modelos teleológicos (basados en derechos) resaltados por los ciudadanos.

Un segundo motivo de una escasa implementación es cultural. Un sistema basado en el manicomio crea una microcultura (un “establecimiento total”)⁹² que puede estar desfasada con respecto a los valores culturales más generales. Las estructuras institucionales pueden socializar poderosamente a un paciente hacia un deber moral para apegarse al tratamiento (un “buen” paciente) y respetar el conocimiento del profesional clínico y la autoridad profesional. Cuando el discurso dominante es dirigido por el profesional clínico, un flujo primario de información del profesional clínico al paciente significa que a los valores y las preferencias de tratamiento del paciente se les otorga menos importancia⁹³. En general, es difícil evitar que la toma de decisiones dirigida por el profesional clínico sea la opción predeterminada en los servicios de salud mental basados en un establecimiento, pues la SDM implica un cambio en las disposiciones de poder⁹⁴.

TRANSFORMACIÓN EN LOS SISTEMAS DE SALUD MENTAL

El mundo está cambiando. Los sistemas de salud mental a nivel internacional están experimentando una transición hacia servicios basados en la población⁹⁵⁻¹⁰¹, lo que implica interacciones con pacientes que están más influenciados por las expectativas de la ciudadanía en relación con el consumismo, la autodeterminación y el empoderamiento¹⁰². Los pacientes cada vez más esperan como un derecho ser participantes activos en las decisiones en torno a sus vidas, con un mayor énfasis en los principios éticos biomédicos de autonomía y justicia.

Las implicaciones de este cambio para los sistemas de salud mental son profundas y se extienden mucho más allá de la discusión de enfoques para la toma de decisiones. Puede ser necesaria la transformación organizativa para que los sistemas de salud mental sobrevivan esta transición para lograr que los pacientes mantengan las expectativas de la ciudadanía. Se necesitará una disposición para aclarar conceptos y utilizar un lenguaje y constructos de otros sectores a fin de sustentar esta información. Esto puede ilustrarse en los ejemplos, los cuales deben ser relevantes pero en la actualidad casi no se utilizan en la planificación y el desarrollo de los sistemas de salud mental.

El primer ejemplo está dado por la disciplina académica de la mercadotecnia social¹⁰³, la cual se podría utilizar como un enfoque para fomentar el cambio de cultura en los sistemas de salud mental. La mercadotecnia social implica la aplicación de los principios de mercadotecnia y las prácticas para avanzar los bienes sociales, en este caso la participación y la toma de decisiones. Se requiere un enfoque centrado en el ciudadano, en el cual los conceptos desarrollados con ciudadanos e interesados contribuyan a informar el proceso¹⁰⁴. Una orientación hacia la mutualidad, el intercambio y la reciprocidad diferencia la mercadotecnia social de otros métodos de intervención social. Así que la mercadotecnia social proporciona un enfoque para desarrollar sistemas de salud mental centrados en el ciudadano, orientados en torno a las preferencias de los participantes (pacientes) y en el cual, la colaboración a la asociación (demostrada por ejemplo por la SDM) es el fundamento, más que un rasgo que se ha de añadir.

Los enfoques participatorios en el desarrollo del servicio ya existen en los servicios de salud mental. Las teorías de apoyo a compañeros como la mutualidad intencional, resaltan las relaciones en las

cuales las personas tienen valor y es posible la reciprocidad¹⁰⁵. Los colegios de restablecimiento se basan en principios de colaboración, coproducción, inclusividad y enfoque en la población¹⁰⁶. Asimismo, “una mayoría de los participantes de programas dirigidos a usuarios aprecian la equidad de rol, la mutualidad y la reciprocidad en las relaciones y la organización no jerárquica¹⁰⁷.”

La segmentación del mercado es una técnica de negocios bien establecida que se utiliza para identificar y gestionar diversas necesidades de clientes y dirigir los recursos de mercadotecnia¹⁰⁸. El posicionamiento de grupos similares de personas en los segmentos de mercado, y luego enfocar los esfuerzos de mercadotecnia en estos diferentes segmentos según sea apropiado, pueden gestionar la heterogeneidad en las preferencias. Al desarrollar estrategias de mercadotecnia y estrategias de cambio de conducta para diferentes grupos de pacientes que tienen necesidades o valores específicos, resulta posible influir en la cultura y crear demanda por la SDM en los profesionales clínicos que trabajan con diferentes poblaciones clínicas y los pacientes que provienen de ellas.

El segundo ejemplo está dado por el conocimiento que tiene la industria hospitalaria en trabajar con clientes dispares: “Valores clave, como la importancia de la bienvenida, el cliente siempre tiene la razón y el trabajo es proporcionar ayuda para satisfacer las necesidades del cliente, fundamentan las mejores interacciones en esta industria de servicios. Los empleados de los hospitales tienen la capacidad para reconocer cómo les gusta a los clientes ser abordados—frente a frente o como socios—. Los empleados no están haciendo su trabajo si la atención a los clientes es deficiente”¹⁰⁹. Si los pacientes logran niveles similares de emancipación e intermediación de otros ciudadanos, entonces las elecciones y preferencias del paciente se vuelven centrales. Si los profesionales clínicos no trabajan en asociación con los pacientes para garantizar que tienen una experiencia positiva, entonces los pacientes elegirán—y debieran elegir— acudir a otro lugar para apoyo.

CONCLUSIÓN

En este artículo, se ha planteado el argumento de que la SDM es parte del movimiento más amplio de cambio en el sistema de salud mental¹¹⁰. Hay muchos retos para la implementación, pero estos son éticos y culturales, así como técnicos.

Vale la pena de abordar estos aspectos complejos relacionados con poder, control, experiencia y conocimiento apropiado, pues la SDM tiene el potencial de contribuir a apoyar a las personas para que vivan lo mejor posible en las poblaciones de su propia elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karnieli-Miller O, Eisikovits Z. Physician as partner or salesman? Shared decision-making in real-time encounters. *Soc Sci Med* 2009;69:1-8.
2. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision making model. *Soc Sci Med* 1999;49:651-61.
3. Coulter A, Collins A. Making shared decision-making a reality. No decision about me, without me. London: King's Fund, 2011.
4. Hamann J, Mendel R, Fink B et al. Patients' and psychiatrists' perceptions of clinical decisions during schizophrenia treatment. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:329-32.
5. Freidl M, Konrad J, Pesola F et al. Effects of clinical decision topic on patients' involvement in and satisfaction with decisions and their subsequent implementation. *Psychiatr Serv* 2016;67:658-63.
6. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006;60:301-12.
7. Legare F, Ratto S, Stacey D et al. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD006732.
8. Schattner A, Bronstein A, Jellin N. Information and shared decision-making are top patients' priorities. *BMC Health Serv Res* 2006;6:21.
9. Chewning B, Bylund CL, Shah B et al. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2012;86:9-18.
10. Health Foundation. Helping people share decision making. London: Health Foundation, 2012.
11. Anonymous. Taking shared decision making more seriously. *Lancet* 2011;377:784.
12. Wakefield P, Read S, Firth W et al. Clients' perceptions of outcome following contact with a community mental health team. *J Ment Health* 1998;7:375-84.
13. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Shared decision making in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:403-9.
14. Crumlish N, Kell B. How psychiatrists think. *Adv Psychiatr Treat* 2009;15:72-9.
15. Hamann J, Langer B, Winkler V et al. Shared decision making for in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:265-73.
16. Elwyn G. Salzberg statement on shared decision making. *BMJ* 2011;342:d1745.

17. Del Piccolo L, Goss C. People-centred care: new research needs and methods in doctor-patient communication. *Challenges in mental health. Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21: 145-9.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Service user experience in adult mental health: improving the experience of care for people using adult NHS mental health services. CG136. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.
19. Joosten EAG, de Jong CAJ, de Weert-van Oene GH et al. Shared decision-making reduces drug use and psychiatric severity in substance dependent patients. *Psychother Psychosom* 2009;78:245-53.
20. Joosten E, De Jong C, de Weert-van Oene G et al. Shared decision making: increases autonomy in substance-dependent patients. *Subst Use Misuse* 2011;46:1037-8.
21. Duncan E, Best C, Hagen S. Shared decision making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007297.
22. Hamann J, Cohen R, Leucht S et al. Shared decision making and long-term outcome in schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry* 2007;68:992-7.
23. Loh A, Simon D, Wills CE et al. The effects of a shared decision-making intervention in primary care of depression: a cluster-randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2007;67: 324-32.
24. Woltmann EM, Wilkniss SM, Teachout A et al. Trial of an electronic decision support system to facilitate shared decision making in community mental health. *Psychiatr Serv* 2011;62:54-60.
25. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH et al. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom* 2008;77:219-26.
26. Malm U, Ivarsson B, Allebeck P et al. Integrated care in schizophrenia: a 2-year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:415-23.
27. Ludman E, Katon W, Bush T et al. Behavioural factors associated with symptom outcomes in a primary care-based depression prevention intervention trial. *Psychol Med* 2003;33:1061-70.
28. Hauser K, Koerfer A, Kuhr K et al. Outcome-relevant effects of shared decision making. A systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112: 665-71.
29. Thompson L, McCabe R. The effect of clinician-patient alliance and communication on treatment adherence in mental health care: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:87.
30. Hamann J, Cohen R, Leucht S et al. Do patients with schizophrenia wish to be involved in decisions about their medical treatment? *Am J Psychiatry* 2005;162:2382-4.
31. Clever S, Ford D, Rubenstein L et al. Primary care patients' involvement in decision-making is associated with improvement in depression. *Med Care* 2006;44: 398-405.
32. Stacey G, Felton A, Morgan A et al. A critical narrative analysis of shared decision-making in acute inpatient mental health care. *J Interprof Care* 2016;30:35-41.
33. Pilgrim D. 'Recovery' and current mental health policy. *Chronic Illn* 2008;4:295-304.
34. Quirk A, Chaplin R, Lelliott P et al. How pressure is applied in shared decisions about antipsychotic medication: a conversation analytic study of psychiatric outpatient consultations. *Sociol Health Illn* 2012;34:95-113.
35. Morant N, Kaminskiy E, Ramon S. Shared decision making for psychiatric medication management: beyond the micro-social. *Health Expect* 2016;19:1002-14.
36. Hamann J, Mendel R, Cohen R et al. Psychiatrists' use of shared decision making in the treatment of schizophrenia: patient characteristics and decision topics. *Psychiatr Serv* 2009;60:1107-12.
37. Corrigan P. Lessons learned from unintended consequences about erasing the stigma of mental illness. *World Psychiatry* 2016;15:67-73.
38. Slade M, Amering M, Farkas M et al. Uses and abuses of recovery: implementing recovery oriented practices in mental health systems. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.
39. Daley S, Newton D, Slade M et al. Development of a framework for recovery in older people with mental disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:522-9.
40. Drennan G, Alred D (eds). *Secure recovery. Approaches to recovery in forensic mental health settings*. Oxon: Willan, 2012.
41. Kidd S, McKenzie K, Virdee G. Mental health reform at a systems level: widening the lens on recovery-oriented care. *Can J Psychiatry* 2014;59:243-9.
42. Le Boutillier C, Chevalier A, Lawrence V et al. Staff understanding of recovery-orientated mental health practice: a systematic review and narrative synthesis. *Implement Sci* 2015;10:87.
43. Le Boutillier C, Slade M, Lawrence V et al. Competing priorities: staff perspectives on supporting recovery. *Adm Policy Ment Health* 2015;42:429-38.
44. Mental Health "Recovery" Study Working Group. *Mental health "recovery": users and refusers*. Toronto: Wellesley Institute, 2009.
45. Harper D, Speed E. Uncovering recovery: the resistible rise of recovery and resilience. *Stud Soc Justice* 2012;6:9-25.
46. Watson DP. The evolving understanding of recovery: what the sociology of mental health has to offer. *Humanity Soc* 2012; 36:290-308.
47. Care Quality Commission. 2015 community mental health survey. Statistical release. London: Care Quality Commission, 2015.
48. Care Quality Commission. CQC's response to the 2015 community mental health survey. London: Care Quality Commission, 2016.
49. De las Cuevas C, Peñate W, Perestelo-Perez L et al. Shared decision making in psychiatric practice and the primary care setting is unique, as measured using a 9-item Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1045-52.
50. Shepherd A, Shorthouse O, Gask L. Consultant psychiatrists' experiences of and attitudes towards shared decision making in antipsychotic prescribing, a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2014;14:127.
51. Fukui S, Matthias M, Salyers M. Core domains of shared decision-making during psychiatric visits: scientific and preference-based discussions. *Adm Policy Ment Health* 2015;42:40-6.
52. Center for Mental Health Services. *Shared decision-making in mental health care: practice, research, and future directions*. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2010.
53. Cornuz J, Kuenzi B, Kronen T. Shared decision making development in Switzerland: room for improvement! *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011;105:296-9.
54. Moumjid N, Bremond A, Mignotte H et al. Shared decision-making in the physician-patient encounter in France: a general overview. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2007; 101:223-8.
55. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J et al. Shared decision making in Spain: current state and future perspectives. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011;105:289-95.
56. Holmes-Rovner M, Gruman J, Rovner D. Shared decision-making in the US – research & development outpaces delivery. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2007;101:254-8.
57. Puschner B, Steffen S, Slade M et al. Clinical decision making and outcome in routine care for people with severe mental illness (CEDAR): study protocol. *BMC Psychiatry* 2010;10:90.
58. Wild D, Grove A, Martin M et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005;8:94-104.
59. Konrad J, Loos S, Neumann P et al. Content and implementation of clinical decisions in the routine care of people with severe mental illness. *J Ment Health* 2015;24:15-9.
60. Puschner B, Neumann P, Jordan H et al. Development and psychometric properties of a five-language multiperspective instrument to assess clinical decision making style in the treatment of people with severe mental illness (CDMS). *BMC Psychiatry* 2013;13:48.
61. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. *Structured Clinical Interviews for DSM-IV Axis I Disorders – Clinical Version (SCID-CV)*. Washington: American Psychiatric Association, 1997.
62. Slade M, Cahill S, Kelsey Wet al. Threshold 4: an evaluation of the Threshold Assessment Grid as an aid to mental health referrals. *Primary Care Ment Health* 2003;1:45-54.

63. Puschner B, Becker T, Mayer B et al. Clinical decision making and outcome in the routine care of people with severe mental illness across Europe (CEDAR). *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:69-79.
64. Clarke E, Puschner B, Jordan H et al. Empowerment and satisfaction in a multinational study of routine clinical practice. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:369-78.
65. Hölzel L, Kriston L, H€arter M. Patient preference for involvement, experienced involvement, decisional conflict, and satisfaction with physician: a structural equation model test. *BMC Health Serv Res* 2013;13:231.
66. Le Boutillier C, Leamy M, Bird VJ et al. What does recovery mean in practice? A qualitative analysis of international recovery-oriented practice guidance. *Psychiatr Serv* 2011;62:1470-6.
67. Slade M, Longden E. Empirical evidence about mental health and recovery. *BMC Psychiatry* 2015;15:285.
68. Zipursky R, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry* 2015;14:94-6.
69. Davidson L, Bellamy C, Guy K et al. Peer support among persons with severe mental illnesses: a review of evidence and experience. *World Psychiatry* 2012;11:123-8.
70. Peters E, Ward T, Jackson M et al. Clinical, socio-demographic and psychological characteristics in individuals with persistent psychotic experiences with and without a "need for care". *World Psychiatry* 2016;15:41-52.
71. Deegan PE. A web application to support recovery and shared decision making in psychiatric medication clinics. *Psychiatr Rehabil J* 2010;34:23-8.
72. Feldman-Stewart D, Brennenstuhl S, McIsaac K et al. A systematic review of information in decision aids. *Health Expect* 2006;10:46-61.
73. Moher D, Schulz KF, Simera I et al. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7:e1000217.
74. Bär Deucher A, Hengartner MP, Kawohl W et al. Participation in medical decision-making across Europe: an international longitudinal multicenter study. *Eur Psychiatry* 2016; 35:39-46.
75. Coulter A, Jenkinson C. European patients' views on the responsiveness of health systems and healthcare providers. *Eur J Publ Health* 2005;14:355-60.
76. Scholl I, Koelewijn-van Loon M, Sepucha K et al. Measurement of shared decision making – a review of instruments. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2011;105:313-24.
77. Henderson C, Farrelly S, Moran P et al. Joint crisis planning in mental health care: the challenge of implementation in randomized trials and in routine care. *World Psychiatry* 2015;14:281-3.
78. Campbell LA, Kisely SR. Advance treatment directives for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005963.
79. Henderson C, Flood C, Leese Met al. Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in psychiatry: single blind randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:136-40.
80. Thornicroft G, Farrelly S, Szmukler G et al. Clinical outcomes of Joint Crisis Plans to reduce compulsory treatment for people with psychosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:1334-41.
81. Farrelly S, Lester H, Rose D et al. Barriers to shared decision making in mental health care: qualitative study of the Joint Crisis Plan for psychosis. *Health Expect* 2015;19:448-58.
82. Thornicroft G, Slade M. New trends in assessing the outcomes of mental health interventions. *World Psychiatry* 2014;13: 118-24.
83. Knaup C, Koesters M, Schoefer D et al. Effect of feedback of treatment outcome in specialist mental healthcare: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:15-22.
84. Metz M, Franx G, Veerbeek M et al. Shared decision making in mental health care using routine outcome monitoring as a source of information: a cluster randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:313.
85. Hamann J, Maris N, Iosifidou P et al. Effects of a question prompt sheet on active patient behaviour: a randomized controlled trial with depressed outpatients. *Int J Soc Psychiatry* 2014;60:227-35.
86. Seale C, Chaplin R, Lelliott P et al. Sharing decisions in consultations involving antipsychotic medication: a qualitative study of psychiatrists' experiences. *Soc Sci Med* 2006; 62:2861-73.
87. Eliacin J, Salyers M, Kukla M et al. Factors influencing patients' preferences and perceived involvement in shared decision-making in mental health care. *J Ment Health* 2015;24:24-8.
88. Beauchamp T, Childress J. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford University Press, 2001.
89. McGuire A, McCullough L, Weller S et al. Missed expectations? Physicians' views of patients' participation in medical decision-making. *Med Care* 2005;43:466-70.
90. Dixon L, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing-mental illness: review and update. *World Psychiatry* 2016;15:13-20.
91. Hamann J, Heres S. Adapting shared decision making for individuals with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2014;65: 1483-6.
92. Goffman E. Asylums: essays on the social situation of mental patients and other inmates. Harmondsworth: Penguin, 1968.
93. McCabe R, Heath C, Burns T et al. Engagement of patients with psychosis in the consultation. *BMJ* 2002;325:1148-51.
94. Kaminskiy E. The elephant in the room: a theoretical examination of power for shared decision making in psychiatric medication management. *Intersectionalities* 2015;4:19-38.
95. Razzouk D, Gregorio G, Antunes R et al. Lessons learned in developing community mental health care in Latin American and Caribbean countries. *World Psychiatry* 2012;11:191-5.
96. Ito H, Setoya Y, Suzuki Y. Lessons learned in developing community mental health care in East and South East Asia. *World Psychiatry* 2012;11:186-90.
97. McGeorge P. Lessons learned in developing community mental health care in Australasia and the South Pacific. *World Psychiatry* 2012;11:129-32.
98. Drake RE, Latimer E. Lessons learned in developing community mental health care in North America. *World Psychiatry* 2012;11:47-51.
99. Okasha A, Karam E, Okasha T. Mental health services in the Arab world. *World Psychiatry* 2012;11:52-4.
100. Semrau M, Barley EA, Law A et al. Lessons learned in developing community mental health care in Europe. *World Psychiatry* 2011;10:217-25.
101. Hanlon C, Wondimagegn D, Alem A. Lessons learned in developing community mental health care in Africa. *World Psychiatry* 2010;9:185-9.
102. Leamy M, Bird V, Le Boutillier C et al. A conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry* 2011;199:445-52.
103. French J, Gordon R. Strategic social marketing. London: Sage, 2015.
104. Gordon O, Oades L. Social marketing of wellbeing. In: Slade M, Oades L, Jarde A (eds). Wellbeing, recovery and mental health. Cambridge: Cambridge University Press 2017:311-23.
105. Mead S. Intentional peer support: an alternative approach. Plainfield: Shery Mead Consulting, 2005.
106. McGregor J, Repper J, Brown H. "The college is so different from anything I have done". A study of the characteristics of Nottingham Recovery College. *J Ment Health Train Educ Pract* 2014;9:3-15.
107. Mahlke C, Kr€amer U, Becker T et al. Peer support in mental health services. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:276-81.
108. Dibb S, Simkin L. Implementation rules to bridge the theory/practice divide in market segmentation. *J Market Manag* 2009;25:375-96.
109. Slade M. Personal recovery and mental illness. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
110. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M et al. Toward a new definition of mental health. *World Psychiatry* 2015;14:231-3.

DOI:10.1002/wps.20412

Toma de decisiones compartida: una consideración de contextos históricos y políticos

M. Slade¹ proporciona un análisis sugerente y útil de las formas en las cuales puede entenderse la toma de decisiones compartida (SDM), sus justificaciones en general y la aplicación de los principios de la SDM a la salud mental. Recomienda adoptar procedimientos de diversos sectores, como de la mercadotecnia y la industria hospitalaria, para promover la SDM. Este comentario adopta una perspectiva más orientada al campo médico y explora también algunas implicaciones políticas planteadas por los retos de la SDM.

La SDM en la atención psiquiátrica puede ser formalmente un fenómeno de llegada relativamente reciente, pero no existe en aislamiento histórico, ni en de la medicina ni en la atención psiquiátrica. A través de la historia de la medicina, han ocurrido cambios en el equilibrio del poder en la toma de decisiones entre médico y paciente², y en las décadas recientes es posible que se haya observado algún cambio de este locus de control hacia el paciente.

Puede verse que conceptos relacionados dentro de la medicina moderna y la sociología médica datan de por lo menos hace un siglo. Szasz y Hollander³ y Balint⁴, a mediados del Siglo XX, abogaron por un cambio en el tratamiento de las enfermedades crónicas, desde los modelos de actividad-pasividad y guía-cooperación hacia un modelo de “participación mutua” en la relación médico-paciente. Este enfoque comparte características con lo que ahora puede denominarse SDM.

El modelo de enfermedad crónica explicado por Wagner y otros en Estados Unidos⁵ resalta un paciente activado e informado como un componente decisivo. Compartir las decisiones también puede considerarse como decisivo para la mejor práctica de la medicina basada en evidencia, lo que implica “integrar el conocimiento clínico individual con la mejor evidencia clínica externa... reflejada de múltiples maneras, pero sobre todo en el diagnóstico más eficaz y eficiente y en la identificación más detallada y el uso compasivo de predicamentos, derechos y preferencias de los pacientes para tomar decisiones clínicas sobre su atención”⁶.

Un modelo influyente en la formación y la práctica médica, incluso en psiquiatría, es el modelo CanMEDS. En éste, se considera que la capacitación médica en todos los niveles conduce al desarrollo de competencias conectadas: la del “experto médico” se describe como un rol integrador para el trabajo de un médico como comunicador, colaborador, líder, defensor de la salud y académico⁷, que puede verse como equipar a los médicos potencialmente para trabajar en alineación con el modelo de la enfermedad crónica, la medicina basada en evidencia o la SDM.

Investigación citada por Slade muestra que las personas aprecian que se les invite a adquirir más autonomía de la que directamente pueden pedir. A menudo, la consulta en la atención sanitaria comienza desde un punto en el cual el paciente está en situación de desventaja, por la dinámica del poder, las expectativas culturales y la naturaleza potencialmente discapacitante de la interacción con un “experto”⁸. Así que los pacientes o clientes aprecian los esfuerzos por promover su empoderamiento, aun cuando no lo pidan. En la atención psiquiátrica también hay otras convergencias importantes: en primer lugar, con la dificultad de la práctica en el contexto de la aplicación o la disponibilidad del tratamiento obligatorio; luego, con la política del movimiento de restablecimiento y con el trabajo hacia la práctica orientada al restablecimiento.

Si bien hay múltiples convergencias en toda la literatura médica y del tratamiento psiquiátrico con las propuestas clave de la SDM, la implementación a menudo todavía afronta grandes retos. Promover la SDM puede cuestionar a los médicos en términos de profundidad y amplitud de sus destrezas profesionales e invitar al compromiso a través de otros roles como ciudadanos que se pueden entrelazar con los del ejercicio profesional.

Slade útilmente plantea que las transiciones hacia la SDM exigen cambios en la cultura de servicio prevaleciente. Aquí entramos en un campo que en un sentido amplio es político, por cuanto implica procesos mediante los cuales se asigna poder. Por ejemplo, en virtud de los in-

gresos, los poderes legales específicos y la situación social, no es raro que los psiquiatras puedan ejercer influencia en muchos sistemas de servicios que no necesariamente es proporcionada a la potencia de las intervenciones que controlan⁹. Para muchos trastornos psiquiátricos, los medicamentos u otros tratamientos críticos que son del interés especial de los médicos no son mucho más potentes que las intervenciones psicológicas o sociales, y no obstante, los sistemas de prestación de servicios y de dinámica de poder pueden servir para respaldar la priorización de estas intervenciones con respecto a otras.

Una serie de problemas relacionados con la justicia asignativa y distributiva ponen en juego tipos de política más formales. La amplitud de los servicios existentes influye en las opciones disponibles a los profesionales de servicios y de esta manera condicionan lo que puede considerarse dentro del espacio de razonamiento de la SDM. Por ejemplo, en Australia por lo menos, existen diferencias espectaculares en lo que está disponible en términos de tratamientos psicológicos en diferentes partes del país¹⁰, de manera que ¿qué va a hacer un médico de atención primaria, por ejemplo, donde los tratamientos psicológicos que podrían mejorar sustancialmente la suerte de alguien con un problema de salud mental no están actualmente disponibles? ¿Es parte del alcance de la SDM recomendar a los pacientes con un trastorno depresivo mayor actual que si vivieran en un área más afluente o si en lo personal tuvieran mejores recursos económicos que los que tienen, entonces debieran aumentar sus antidepresivos con alguna psicoterapia cognitiva conductual bien realizada pero, debido a su ubicación y circunstancias personales, no es ésta una opción disponible? A menudo no ocurrirá esta conversión y el espacio de razonamiento de la SDM se verá limitado por lo que está prácticamente disponible, aun cuando esto no se adapte a la práctica basada en evidencia o en los principios de justicia. Aquí encontramos una conexión entre la SDM y lo que en el modelo CanMEDS⁷ se describe en términos generales como el

rol de defensa de la salud y en la práctica puede implicar un involucramiento político formal.

La implementación de la SDM, como lo señala Slade, pueden beneficiarse de ideas de la mercadotecnia y la industria hospitalaria. Estos pueden verse como sólo dos ejemplos entre posibles estrategias que abarcan todas las competencias de CanMEDS y puede plantear a los profesionales clínicos dificultades políticas. Aun cuando abordemos con éxito muchas de las políticas personales que permiten a nuestra práctica desplazarse hacia el uso más eficaz del rango de factores habilitadores para la SDM que Slade ha identificado, otros factores decisivos pueden bloquear el progreso. Impedimentos clave para la SDM pueden surgir debido a que la política informal en las instituciones constriñe la exploración de lo que es posible y dado que las políticas gubernamentales formales limitan el rango

de posibles decisiones en formas que pueden ser palpablemente injustas.

La participación completa en la SDM puede cuestionar a los médicos con la perspectiva de la participación en procesos que pueden radicalmente cambiar los equilibrios de poder existentes en los sistemas de servicios, y con el reto de tal vez involucrarse en un activismo político formal, donde hay limitantes cruciales para la implementación de la SDM que se relacionan con las normativas políticas sobre justicia social.

Graham Meadows

Department of Psychiatry, Monash University, and University of Melbourne School of Population and Global Health, Melbourne, VIC, Australia

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Kaba R, Sooriakumaran P. *Int J Surg* 2007;5:57-65.

3. Szasz T, Hollander MHA. *Arch Intern Med* 1956;97:585-92.
4. Balint M. *The doctor, his patient, and the illness*. London: Pitman, 1957.
5. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *JAMA* 2002;288:1775-9.
6. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al. *BMJ* 1996;312:71-2.
7. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. *CanMEDS 2015 physician competency framework*. Ottawa: Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, 2015.
8. Illich I. *Limits to medicine*. Harmondsworth: Pelican, 1977.
9. Frank RG, Glied SA. *Better but not well: mental health policy in the United States since 1950*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2006.
10. Meadows GN, Enticott JC, Inder B et al. *Med J Aust* 2015;202:190-4.

DOI:10.1002/wps.20413

Involucramiento en la toma de decisiones: el problema está en el detalle

M. Slade¹ resalta que existe un acuerdo superficial, no profundo, entre los interesados en la idea de la toma de decisiones compartida (SDM) en la atención psiquiátrica. Para comenzar a desentrañar por qué puede ser esto, es importante reflexionar en la toma de decisiones acerca de qué, cuándo y con quién.

En primer lugar, ¿qué clases de decisiones se toman en la atención psiquiátrica? Fluctúan desde las decisiones que cambian la vida, a veces cuando la persona se considera que ya no tiene la capacidad o que tiene una capacidad reducida para tomar decisiones (por ejemplo, ingreso voluntario a un hospital, tratamiento médico en la demencia, iniciar medicación psicoactiva) hasta decisiones más sistemáticas relacionadas con, por ejemplo, cambiar de medicación, abordar la salud física, consentimiento para compartir la información y remisión a otros servicios (por ejemplo, drogas y alcohol, oportunidades del día).

Algunas decisiones exigen invalidar explícitamente las preferencias del paciente para su mejor interés. El peligro radica en que esta práctica “se filtra” hacia otras decisiones, debido a un sesgo cognitivo de que las personas con problemas de salud mental se perciben como menos dignas o capaces de intervenir en decisiones cuando la capacidad está ilesa.

De ahí que sea importante cuestionar y salvaguardar nuestra práctica en contra de estas suposiciones. Pueden necesitarse intervenciones específicas cuando se reduce la capacidad de decisión, por ejemplo, preparar a los pacientes en una sala de agudos para planificar charlas con su psiquiatra a fin de incrementar su capacidad para participar en la toma de decisiones².

En segundo lugar, diferentes tipos de decisiones se toman en coyunturas específicas en la trayectoria de una enfermedad, por ejemplo, comenzar una medicación psicoactiva es una decisión mucho más importante que cambiar la dosis de una medicación existente. Los problemas de salud mental tienden a ser episódicos, de manera que la capacidad para procesar información y la motivación para participar varía con el tiempo. Por ejemplo, se ha visto que la presentación de síntomas negativos se asocia a menos involucramiento en la toma de decisiones³.

En tercer lugar, ¿quién interviene en la toma de decisiones en la atención psiquiátrica? Además del paciente y el profesional clínico, a menudo intervienen los cuidadores. La toma de decisiones es una comunicación tridimensional, es decir, paciente-médico-cuidador, está indudablemente más matizada y es más delicada que la comunicación bidireccional.

Con tres personas, hay el potencial de que dos se alineen en respaldo a una forma de proceder específica. Estos podrían ser el paciente y el cuidador (por ejemplo, en un intento por reducir o suspender la medicación) o el médico y el cuidador (por ejemplo, en un intento por aumentar la medicación o ingresar al paciente) o el médico y el paciente (por ejemplo, en un intento por mantener al paciente fuera del hospital).

En ocasiones, los pacientes consideran que los cuidadores actúan como defensores. En otras ocasiones, sienten que los cuidadores trabajan en contra de ellos con los médicos para tomar decisiones con las que no están de acuerdo. En todo momento, los profesionales clínicos deben evaluar las expectativas, las necesidades y las preferencias de ambas partes en un acto de equilibrio fino.

Comprender el grado en el cual se implementa la SDM está intrincadamente vinculado a cómo se mide. Como lo señala Slade, “la toma de decisiones es una interacción social compleja y dinámica”¹. La mayor parte de la investigación hasta el presente, con algunas excepciones notables⁴⁻⁷, se basa en los que las personas dicen acerca de la SDM. Tal vez el medio más informativo de investigar la toma de decisiones es registrar y analizar lo que

las personas hacen más que lo que dicen que hacen. Este método facilita comprender los dilemas que afrontan tanto médicos como pacientes in situ y los recursos que despliegan para lidiar con ellos. Ofrece una ventana de como los profesionales clínicos y los pacientes de manera conjunta construyen el encuentro clínico⁸.

En un estudio observacional de toma de decisiones en clínicas de pacientes externos en Reino Unido, que implicó a personas con un diagnóstico de esquizofrenia o depresión, hubo notable variación en el grado en el cual diferentes psiquiatras involucraban a los pacientes en la toma de decisiones en sus consultas. De una puntuación total posible de 48 en la observación del involucramiento del paciente (OPTION), las puntuaciones fluctuaron de 0 a 38. Las diferencias en cómo los psiquiatras se comunicaban fueron explicables abrumadoramente más por su estilo individual que por los factores sociodemográficos, estructurales o clínicos³.

Esto demuestra que hay una práctica muy variable pero también alguna buena práctica, que se pueda identificar y difundir. Sería interesante explorar cuáles actitudes se asocian a prácticas de comunicación que involucran a los pacientes más en la toma de decisiones.

Las ayudas a la decisión son útiles para atraer la atención y enfocar la discusión en diversos aspectos que deben tomarse en cuenta al tomar una decisión.

Sin embargo, no deben restar valor a la interacción profesional clínico-paciente, ya que es importante cómo se utilizan realmente las ayudas a la decisión en las interacciones para determinar si son eficaces. Por ejemplo, diferencias sutiles en la forma en que los profesionales clínicos hacen preguntas y tienen consecuencias con respecto a lo que los pacientes responden⁹. Esto es decisivo para la toma de decisiones. Por ejemplo, preguntar a un paciente si tiene preguntas con la interrogante común “¿Alguna pregunta?” tiene como propósito no obtener alguna información adicional, en tanto que preguntar “¿Tiene algunas preguntas?” es más probable que resulte en una conversación más detallada. Preguntas sobre la medicación como “¿Ningún problema con la medicación?” invita al paciente a confirmar que no hay problemas, por lo que dificulta mucho para el paciente discutir inquietudes que pueda tener influencia en las propuestas de tratamiento subsiguiente. Los profesionales clínicos deben percatarse de cómo el diseño de la pregunta da forma a las respuestas del paciente, a fin de involucrar los pacientes en una forma significativa más que superficial.

La capacitación de los profesionales clínicos de modo que se percaten de las maneras sutiles en la forma en que se comunican con los pacientes en general, y en la toma de decisiones específicamente, demostró mejorar la comunicación profesio-

nal clínico-paciente y la relación terapéutica¹⁰. Es fundamental indagar las experiencias del paciente y escucharlo: son el punto de partida para identificar cuáles decisiones se van haciendo y si estas reflejan las inquietudes del paciente. Trabajar con los pacientes para llegar a una comprensión compartida de las inquietudes es el primer paso para identificar lo que se debe abordar. Este paso probablemente superará algunas de las dificultades que en la actualidad soportaban la SDM en la atención psiquiátrica.

Rose McCabe

College House, University of Exeter Medical School, St. Luke's Campus, Exeter, UK

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Hamann J, Langer B, Winkler V et al. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:265-73.
3. McCabe R, Khanom H, Bailey P et al. *Patient Educ Couns* 2013;91:326-8.
4. Quirk A, Chaplin R, Lelliott P et al. *Sociol Health Illn* 2012;34:95-113.
5. Seale C, Chaplin R, Lelliott P et al. *Soc Sci Med* 2007;65:698-711.
6. Goossensen A, Zijlstra P, Koopmanschap M. *Patient Educ Couns* 2007;67:50-6.
7. Goss C, Moretti F, Mazzi MA et al. *Br J Psychiatry* 2008;193:416-21.
8. Heritage J, Maynard DW. *Ann Rev Soc* 2006;32:351-74.
9. Heritage J, Robinson JD, Elliott MN et al. *J Gen Intern Med* 2007;22:1429-33.
10. McCabe R, John P, Dooley J et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:517-24.

DOI:10.1002/wps.20414

Ejercicio psiquiátrico: ¿atender a pacientes, colaborar con asociados o hacer mercadotecnia a consumidores?

El artículo de Slade¹ explica útilmente los planteamientos clínicos y éticos que apoyan a la toma de decisiones compartida (SDM); resalta que, pese al acuerdo superficial generalizado de que la SDM es importante, cabe la posibilidad importante de una contradicción entre estos argumentos; y plantea una serie de enfoques que pueden contribuir a las respuestas para el cambio en el sistema de salud mental logrados por pacientes más empoderados.

Aquí comento brevemente sobre cada uno de estos componentes del análisis de Slade. Aunque admiro su elegante síntesis de la literatura y coincido con el impulso de muchos de sus argumentos, también quisiera expresar algunas precauciones.

En primer lugar, Slade señala que –si bien hay un argumento clínico de que los

pacientes que de manera activa toman decisiones se involucran más, con la consiguiente mejora en la toma de decisiones, aumento del apego al tratamiento y resultados superiores– hay de hechos datos limitados que respaldan este punto de vista. Una consideración potencialmente importante es que en psiquiatría el vínculo entre el conocimiento científico y los resultados para el paciente no siempre están tan vinculados como idealmente nos gustaría; de manera que la toma de decisiones clínicas, sea compartida o no, no puede pronosticar por completo cuál individuo responderá a cuál intervención.

Por otra parte, los datos incluidos en el análisis Cochrane de la utilidad clínica de la SDM para las personas con trastor-

nos psiquiátricos² provienen de investigaciones realizadas en Alemania. Teóricamente es posible que en otros contextos, donde los pacientes pueden tener diferentes expectativas del encuentro clínico, los datos pueden incluso respaldar menos el planteamiento clínico para la SDM.

En segundo lugar, Slade hace notar que pese al argumento ético de que la SDM es un derecho humano, el ejercicio clínico ocurre en una gama de contextos diferentes y está menos claro que la SDM sea el mejor enfoque para la toma de decisiones en pacientes no capaces. De hecho, un aspecto potencialmente importante es que, en el ejercicio médico y psiquiátrico, los trastornos fluctúan desde problemas más típicos (en los que, digamos, el trastorno puede conceptuarse como ocasio-

nado por un agente externo que tanto el profesional clínico como el paciente están comprometidos a erradicar) hasta los más atípicos (en los que, por ejemplo, es más difícil distinguir el yo de la enfermedad, lo cual en sí puede repercutir negativamente en la toma de decisiones)³.

Vale la pena de hacer notar que el deseo de participar en la SDM al parecer es mayor en algunos grupos de pacientes. Se pueden plantear argumentos éticos adecuados que respalden las diferentes clases de modelos de toma de decisiones para diferentes tipos de pacientes y diferentes clases de trastornos.

En tercer lugar, Slade hace hincapié en que si bien la SDM es ampliamente aprobada en las políticas oficiales y por los profesionales clínicos activos, en teoría comprende contraindicaciones potenciales (por ejemplo, hay la posibilidad de que pacientes empoderados opten por apearse menos a las recomendaciones de tratamiento) y que en la práctica la SDM a menudo en realidad no se implementa.

Slade plantea que los datos de la “toma de decisiones clínicas y desenlaces en la atención sistemática a las per-

sonas con enfermedades mentales graves” (estudio CEDAR)⁴ demuestran que tanto los resultados como las experiencias del paciente mejoran con la SDM, de manera que hay una alineación entre las justificaciones clínicas y éticas. Sin embargo, aunque el estudio CEDAR es multinacional, está basado en una población relativamente restringida (pacientes externos en Europa) y el análisis estadístico citado por Slade no se enfoca en síntomas clínicos (sino más bien en las necesidades no satisfechas evaluadas por el paciente).

Por último, Slade señala que la mercadotecnia social y la industria hospitalaria proporcionan métodos potencialmente útiles para abordar el cambio en el sistema de salud mental que dará por resultado pacientes más empoderados. Las metáforas juegan un papel crucial en enmarcar nuestros puntos de vista de los trastornos físicos y mentales, y de la relación médico-paciente⁵. Un modelo colaborativo de la relación médico-paciente ha sido muy útil en la psicoterapia conductiva conductual, por ejemplo, y considerar al paciente como un consumidor tiene algunas venta-

jas, tal vez sobre todo en el contexto del empoderamiento o activismo⁶.

Sin embargo, debiéramos cuidarnos de no echar por la borda metáforas de la relación médico-paciente que resaltan la atención (más que solo la colaboración o el consumismo). Los cuidados son un aspecto central del trabajo de los profesionales de la salud mental y merecen especial énfasis y orgullo.

Dan J. Stein

Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town and Medical Research Council Unit on Anxiety and Stress Disorders, Cape Town, South Africa

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Duncan E, Best C, Hagen S. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007297.
3. Stein DJ. *Can J Psychiatry* 2013;58:656-62.
4. Puschner B, Becker T, Mayer B et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:69-79.
5. Stein DJ. *Philosophy of psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
6. Stein DJ, Phillips KA. *BMC Med* 2013; 11:133.

DOI:10.1002/wps.20415

El sentido común por sí solo no es suficiente

El artículo de Slade¹ recomienda implementar la toma de decisiones compartida (SDM) en la atención psiquiátrica. Esto suena conveniente. La SDM se caracteriza por la colaboración, y ¿quién estaría en desacuerdo con un llamado a más colaboración entre psiquiatras y pacientes? Sin embargo, un vistazo más detallado plantea al menos dos cuestiones importantes.

En primer lugar, ¿qué es exactamente la SDM? De acuerdo con Slade, la SDM es una postura intermedia entre dos extremos, uno en el cual el profesional clínico decide después de haber consultado al paciente y otro en el cual el paciente decide después de recibir información del profesional clínico. La SDM se halla intermedia entre estas dos e implica colaboración. Consultar a un paciente y proporcionar información, no obstante, también exige colaboración, posiblemente con preguntas extensas, explicaciones y aclaraciones. Así que la característica singular de lo que se necesitaría implementar como SDM resulta no clara.

A no ser que la decisión sea sobre el tratamiento coercitivo, los profesionales

clínicos no están facultados para tomar decisiones con las cuales no están de acuerdo los pacientes. Obtener el conocimiento informado para cualquier tratamiento es un deber profesional. Los pacientes deben acordar explícitamente cualquier cosa que se decida en una consulta. Más allá de este requisito formal, el acuerdo de los pacientes se necesita de todas maneras para lograr que se dé un tratamiento.

Las decisiones sobre tomar medicación o asistir a una terapia de grupo necesitan implementarlas el paciente y, si el paciente no está feliz con la decisión, es improbable que el tratamiento se materialice. Llegar a un acuerdo explícito con los pacientes sobre alguna decisión, por tanto, es cuestión tanto de obligación profesional como de necesidad clínica. No se necesita ningún nuevo concepto de la SDM para reflexionar en esto.

Así que, ¿hay algo más específico? El análisis referido de los modelos conceptuales de la SDM identifica varios tipos de conducta clínica que caracterizan a la SDM. Consisten en: explicar el problema y las opciones; describir beneficios y riesgos,

preferencias y capacidades del paciente; presentar evidencia; hacer recomendaciones; aclarar la comprensión del paciente; y tomar decisiones explícitas. Todo esto ha sido parte de un buen ejercicio clínico durante décadas y puede considerarse como un sentido común. Lo que todavía no está claro es cómo una comprensión básica de la buena comunicación se beneficia de ser re-designada como SDM².

En segundo lugar, hay el planteamiento de que “los pacientes desean SDM”. Los pacientes no son un bloque homogéneo de personas a las que les gustaría ser lo mismo y siempre. Tienen diferentes preferencias por el estilo de comunicación de sus profesionales clínicos. Las preferencias difieren en relación con su personalidad, antecedentes y experiencias, y pueden variar incluso para el mismo paciente dependiendo del problema de salud determinado, el contexto, el contenido específico de la consulta y el estado de ánimo en el día.

Slade cita una encuesta de pacientes en el servicio de salud nacional del Reino Unido, que aparentemente indica que los

pacientes en tratamiento psiquiátrico en Reino Unido no intervienen en las decisiones de tratamiento, aunque les gustaría hacerlo³. Un análisis más cercano de los datos demuestra, no obstante, que la pregunta “¿Intervino tanto como quiso en acordar cuál tratamiento recibirá?” fue contestada con “no” por solo un 7% de los pacientes. Aunque debiera ser un reto reducir esta cifra aún más, difícilmente es un motivo para exigir un cambio radical en el enfoque actual.

Así mismo, debiera señalarse que esta encuesta fue realizada en pacientes con enfermedades mentales graves en la atención psiquiátrica a la población en el Reino Unido, que no pueden fácilmente ir a un médico diferente en caso que no estén satisfechos con su actual. En otros sistemas y otros grupos de pacientes, por ejemplo, cuando los pacientes pagan por sus servicios directamente o a través de seguro, la SDM supuestamente es aún menos problemática, ya que los pacientes simplemente pueden ir a un psiquiatra diferente si no les gusta el estilo de comunicación o las recomendaciones de tratamiento de sus psiquiatras.

¿Indican estas inquietudes que no hay problema en la forma en que los profesionales clínicos y los pacientes se comunican en la atención psiquiátrica? Todo lo contrario, aduciría que la comunicación entre pacientes y profesionales clínicos es el centro de la atención psiquiátrica, y que mejorar su comunicación es la vía individual más importante y promisoría para un tratamiento más eficaz. Para lograr esto, no obstante, los términos generales y vagos como SDM no son muy útiles. La investigación sobre comunicación paciente-profesional clínico exige teorías precisas, modelos específicos y análisis detallados.

Ejemplos de nuestro propio grupo para ilustrar tal investigación en diferentes aspectos de la comunicación paciente-profesional clínico son: análisis detallados de la dificultad de psiquiatras para abordar las inquietudes de los pacientes en torno a sus

delirios^{4,5}; un experimento no clínico sobre cómo los psiquiatras debieran presentarse en el primer encuentro⁶; y estudios aleatorizados controlados sobre cómo mejorar la comunicación y, a través de esto, los resultados del tratamiento.

Un estudio demostró que una nueva intervención que estructure y se enfoque en la comunicación sistemática de pacientes y profesionales clínicos en la atención psiquiátrica en la población (DIALOG+) conduce a resultados clínicos y sociales considerablemente más favorables⁷. Otro estudio demostró que los profesionales clínicos pueden aprender y aplicar con éxito nuevas destrezas al abordar los síntomas psicóticos de sus pacientes⁸. Tal investigación todavía afronta una gama de dificultades conceptuales y metodológicas significativas, y los resultados son difícilmente concluyentes. Sin embargo, los hallazgos pueden verse como alentadores para procurar y avanzar tanto la investigación rigurosa en la comunicación paciente-profesional clínico como en la enseñanza de habilidades relevantes.

El llamado para la SDM puede reflejar un problema más amplio y fundamental de la psiquiatría actual. En la última década se ha visto el incremento de términos atractivos que surgieron en el campo público y con auditorios legos, donde la falta de una definición precisa suele ser una ventaja. Ejemplos recientes son la SDM, pero también el restablecimiento y la co-producción. Tales términos son intuitivamente atractivos para diversos interesados, quienes están libres para comprenderlos de cualquier forma que les guste. Estos términos pueden tener su valor en un debate político, pero menos en un discurso profesional.

Se podría aducir que, para la psiquiatría como una disciplina científica, estos términos son incluso perjudiciales. Todo progreso científico exige honestidad intelectual como punto de partida. Se necesita una explicación objetiva de lo que una disciplina ya ha descubierto y logrado,

pero también de cuáles son las limitaciones. Si ha habido un avance limitado en los conceptos terapéuticos en psiquiatría durante las últimas tres décadas, entonces esto no es desdichado. Tiene que considerarse en forma adecuada, de manera que la disciplina pueda aprender de los fracasos y cabe esperar que avance.

Términos como restablecimiento, SDM y co-producción dan la ilusión de novedad, de nuevas ideas y de nuevos conceptos, cuando de hecho no ha habido ninguno. Deseo que tales términos se reconozcan como lo que son, una combinación de sentido común, simplificación y jerga de moda, sin mucha nueva sustancia que ayudaría a avanzar la atención psiquiátrica. Se parecen a las “nuevas ropas del emperador” en el cuento de Andersen⁹. Afrontar una falta de novedad puede ser incómodo, pero es probable que sea un paso necesario hacia una verdadera innovación.

Stefan Priebe

Unit for Social and Community Psychiatry, WHO Collaborating Centre for Mental Health Services Development, Queen Mary University of London, London, UK

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Priebe S, Dimic S, Wildgrube C et al. *Eur Psychiatry* 2011;26:403-7.
3. Care Quality Commission. 2015 community mental health survey. Statistical release. London: Care Quality Commission, 2015.
4. McCabe R, Heath C, Burns T et al. *BMJ* 2002; 325:1148-51.
5. Zangrilli A, Ducci G, Bandinelli PL et al. *BMC Psychiatry* 2014;14:178.
6. Priebe S, Palumbo C, Ahmed S et al. *Br J Psychiatry* 2013;202:459-62.
7. Priebe S, Kelley L, Omer S et al. *Psychother Psychosom* 2015;84:304-3.
8. McCabe R, John P, Dooley J et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:517-24.
9. Anderson HC. *The emperor's new clothes*. Copenhagen: Reitzel, 1837.

DOI:10.1002/wps.20416

Toma de decisiones compartida en contextos de atención psiquiátrica: perspectiva, propósito y práctica

Las tasas de enfermedades crónicas están creciendo con rapidez, lo mismo que los costos de la asistencia sanitaria. Estos fenómenos y las cargas que presentan exi-

gen no solo avances biomédicos y en la prestación de servicios sino también innovaciones en participación del paciente, definida como el proceso de “involucrar

a los pacientes y a sus cuidadores en la autoatención eficaz, cambio de conducta y tratamiento de las enfermedades crónicas; y abordar la necesidad de alinear

mejor las opciones de tratamiento con las preferencias y valores bien informados de los pacientes a través de la toma de decisiones compartida¹. En su análisis de la toma de decisiones compartida (SDM) en la atención psiquiátrica, M. Slade² proporciona una exploración excelente de la investigación existente sobre el tema y ofrece recomendaciones innovadoras – como recurrir a la mercadotecnia social y la industria hospitalaria– para avanzar en el campo. Aunque estoy de acuerdo con lo que Slade ha expuesto sobre las herramientas de la SDM, me gustaría dar un paso atrás en este comentario, reexaminar las perspectivas teóricas de la SDM y proponer un modelo de fidelidad que respalde la práctica de la SDM a nivel de servicio. Sin el compromiso de los médicos y la transformación de todo el lugar de trabajo³, la SDM es retórica, no una realidad.

Analizar la perspectiva teórica que fundamenta a la SDM tiene un propósito. Nos ayuda a comprender mejor la esencia y los valores inherentes a los procedimientos. El cierre de manicomios e instituciones psiquiátricas en todo el mundo a partir de la década de 1970, junto con el advenimiento de la atención extrahospitalaria, desencadenada por un cambio de paradigma en la atención psiquiátrica, que se mueve de un campo que fue tradicional y dirigido profesionalmente a uno que está centrado en servicios y en el cual los pacientes participan (el tratamiento dirigido por los pacientes sigue siendo infrecuente en la práctica). Los autores de un trabajo original explican que “en la actualidad, existen ampliamente tres tendencias en el proyecto de la psiquiatría crítica: el desarrollo de una crítica de mi influencia de la industria farmacéutica sobre la teoría y la práctica de la psiquiatría, el establecimiento de un discurso médico en torno al sufrimiento mental que es sensible a la cuestión de significado y la promoción de una asociación con el movimiento emergente de usuario/sobreviviente⁴. En otras palabras, se ha cuestionado el paradigma médico tradicional y se ha ofrecido un discurso alternativo, uno que reconoce la existencia del conocimiento profesional y el conocimiento de la experiencia vivida que sienta las bases a menudo olvidadas para la SDM.

El análisis sociológico del conocimiento médico frente a la experiencia práctica data de principios de la década de 1970, con la publicación de referencia de Freidson⁵. El conocimiento es creado por las personas

que trabajan de forma individual o interdependiente, y a menudo está limitado por lo que la sociedad considera que es legítimo^{3,6}. El conocimiento “nunca es un fenómeno central u objetivo sino una cuestión de postura, es decir, del lugar desde el cual uno se expresa, a quién y con qué propósito⁷. La construcción de conocimiento (por ejemplo, el uso de medicación orientado al restablecimiento, las estrategias de manejo de la enfermedad) y la comunicación –la esencia de la SDM– son actividades humanas y por tanto sujetas a vicios y virtudes humanas. Esta es una diferencia en el poder entre el profesional y el usuario de servicio en una sesión de SDM, y la diferencia sólo se acentúa por la presión del tiempo y por el significado y el sufrimiento asociado a un trastorno de la salud mental.

Combinar el conocimiento profesional y la experiencia vivida en la investigación del restablecimiento personal no siempre es un proceso simple: las dos formas de conocimiento a veces funcionan de una manera complementaria, pero en otras ocasiones su interacción produce más tensiones y plantea dudas. Tiene primordial importancia que la construcción del conocimiento de la salud se mueva desde un proceso que es jerárquico a uno que es horizontal o definido por consensos^{3,8}. Tal cambio permitiría que todas las partes, de ser posible, participasen en la construcción de conocimiento que forma la base para la toma de decisiones en la búsqueda del establecimiento personal tras la enfermedad mental. El modelo de fidelidad propuesto consta de los siguientes elementos^{9,10}:

Ambiente externo. Los servicios de atención sanitaria brindarían programas sistemáticos y específicos para promover la inclusión social y la igualdad y para reducir el estigma y la discriminación que conllevan las enfermedades mentales (por ejemplo, dirigiéndose a las personas que se restablecen de la psicosis cuyo empleo está en riesgo). Estos programas formarían una base sólida a partir de la cual implementar la SDM.

Compromiso de liderazgo. Las organizaciones adoptarían un enfoque de restablecimiento en sus filosofías generales y pondrían ese concepto en la práctica (por ejemplo, las interacciones con usuarios de servicios se dirigirían hacia cultivar la economía y las elecciones del usuario de servicios.) La postura adoptada en la SDM es que tanto el conocimiento del profesional como la experiencia vivida son válidos y que el conocimiento es más poderoso cuando el profesional y el usu-

ario de servicio colaboran en términos de comprensión mutua, respeto e igualdad. Debiera haber una clara propaganda en la forma de folletos, carteles y recursos de la web en torno al empleo de la SDM como una herramienta para brindar apoyo a los usuarios de servicios para que logren sus metas de restablecimiento. El personal sénior de una determinada organización uniría fuerzas con los médicos cotidianos para garantizar que la SDM se implementase de una manera multidisciplinaria en diferentes servicios clínicos (desde los centros de pacientes agudos hospitalizados hasta los servicios extrahospitalarios) en toda la organización. Así mismo, la práctica de la SDM se incorporaría en la operación cotidiana de las organizaciones. Por último, un rasgo distintivo del compromiso del liderazgo a la SDM sería emplear a personas con experiencias personales de enfermedades mentales en puestos de gestión importante, en comités que vigilen la ejecución de la SDM y como especialistas en apoyo de compañeros que ayuden a los programas de SDM.

Implementación de la SDM. Las organizaciones establecerían equipos de implementación de SDM para proporcionar la supervisión constante y regular de los médicos. Los cinco pasos esenciales de la SDM estipulados en el enfoque SHARE forman parte del modelo de fidelidad propuesto⁹. Estos pasos son: a) buscar la participación de los usuarios de servicio en el proceso de SDM; b) ayudar a los usuarios de servicios a explorar y comparar las opciones de intervención basadas en sus metas de restablecimiento; c) evaluar los valores y preferencias de los usuarios de servicios; d) llegar a decisiones en forma conjunta con los usuarios de servicio; y e) evaluar los desenlaces de la SDM. Los servicios proporcionarían contextos físicos que ayuden a los usuarios de servicios a participar en el proceso de SDM, con características como esquinas y dispositivos de SDM (por ejemplo, tabletas, ordenadores de regazo). Así mismo, la gestión sénior invertiría en construir recursos de referencia (por ejemplo, instrumentos de evaluación, ayudas para SDM) y la evaluación de la implementación de SDM.

El conjunto actual de literatura sobre la SDM tiene tres limitaciones principales. Primeramente, aunque las medidas de resultado utilizadas por la mayoría de los estudios de prueba son relativamente exhaustivas por lo que respecta a cubrir el estado clínico, la satisfacción del servicio

y el apego a la intervención, en ningún estudio se ha evaluado la innovación y la creatividad de los usuarios de servicios en la resolución de problemas, la toma de decisiones del usuario de servicio o la concientización de los usuarios de servicio y la comprensión sobre sus trastornos. En segundo lugar, no debíamos subestimar la capacidad cada vez más refinada de los teléfonos inteligentes en la era de la internet 3.0¹¹. Proporciona nuevas opciones e interfaces de medios sociales innovadoras que podrían respaldar la aplicación de la SDM. En tercer lugar existe un vacío en la literatura existente sobre la aplicación de la SDM en jurisdicciones no occidentales, no nórdicas.

La SDM es en gran parte un proceso psicolingüístico. El uso de palabras, metáforas y comunicación no verbal; el arte de involucrar a familias y cuidadores en el proceso de intervención; y el nivel de

participación de los usuarios de servicio en los servicios de salud mental de manera más general son factores cruciales que se deben tomar en cuenta cuando se trata de aplicar la SMD en la atención psiquiátrica.

Samson Tse

Department of Social Work and Social Administration, University of Hong Kong, Hong Kong

1. Fisher ES, Shortell SM, Savitz LA. *JAMA* 2016;315:339-40.
2. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
3. Crepaz-Keay D, Fulford K, van Staden W. In: Sadler JZ, Van Staden W, Fulford K (eds). *Oxford handbook of psychiatric ethics*, Vol. 1. New York: Oxford University Press, 2015:60-87.
4. Bracken P, Thomas P. *Philos Psychiatry Psychol* 2010;17:219-28.
5. Freidson E. *Profession of medicine: a study of the sociology of applied knowle-*

dge. Chicago: University of Chicago Press, 1988.

6. Shaw I, Kauppinen K. *Constructions of health and illness*. Hants: Ashgate, 2004.
7. Baker C. *Cultural studies: theory and practice*. London: Sage, 2008.
8. Jordan B. In: Davis-Floyd RE, Sargent CF (eds). *Childbirth and authoritative knowledge: crosscultural perspectives*. Berkeley: University of California Press, 1997:55-79.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. *The SHARE approach*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
10. Centre for Mental Health Research and Innovation. *Strengths model fidelity scale: instructions for reviewers*. Kansas: University of Kansas, School of Social Welfare, 2014.
11. Korsbek L, Tønder ES. *Psychiatr Rehabil J* 2016; 39:167-72.

DOI:10.1002/wps.20417

Incorporar la toma de decisiones compartida en la atención psiquiátrica exige transferir el conocimiento desde la ciencia de la implementación

M. Slade¹ proporciona un panorama general de la literatura sobre la toma de decisiones compartida (SDM) con un enfoque en la atención psiquiátrica. Este panorama es oportuno y pertinente, ya que la SDM se considera un componente central de un modelo de restablecimiento ampliamente aceptado de los servicios de salud mental². Nos anima el enfoque de Slade en la implementación, que es el reto actual que afronta la práctica de la SDM en todos los contextos y países.

Slade resalta las dificultades importantes para la aplicación de la ayuda a la decisión, como el control de calidad y el número abrumador de estas ayudas. El movimiento hacia el control de la calidad de los auxiliares para la decisión tiene más de 10 años de antigüedad. La Colaboración de Normas Internacionales para la Ayuda a la Decisión por el Paciente (<http://ipdas.ohri.ca>) ha proporcionado criterios para juzgar la calidad de las ayudas a la atención de los pacientes. También se está llevando a cabo la certificación y tiene el potencial de mejorar la calidad del número creciente de estas ayudas.

Sin embargo, estamos de acuerdo en que el modelo actual del desarrollo de

ayudas a la decisión y el mantenimiento es insostenible. El uso de tecnologías está habilitando para abordar este reto. Por ejemplo, el proyecto SHARE-IT (Compartir evidencia para informar las decisiones de tratamiento) es una iniciativa concebida para automatizar la producción de auxiliares en la decisión con base en las actualizaciones de directrices³.

Aunque las ayudas a la decisión son auxiliares útiles para la SDM, es importante aclarar que la práctica de la SDM no exige una ayuda para la decisión. Informar a los pacientes de sus opciones, dilucidar sus preferencias e integrar estas preferencias del paciente en la decisión de atención a la salud es una práctica que exige habilidades de comunicación, no solo herramientas. Sólo un profesional clínico que tenga las habilidades de comunicación necesarias puede utilizar adecuadamente una ayuda a la decisión durante la consulta. El empleo de ayudas para la decisión puede realmente promover el involucramiento de los pacientes en el proceso de toma de decisiones, pero hay otras formas de fomentar la SDM, como las intervenciones mediadas por el paciente que instan a los pacientes a plantear preguntas⁴.

Estamos de acuerdo con el segundo reto que menciona Slade de que las iniciativas de implementación de la SDM podrían ser más exitosas si se integrasen mejor en otras innovaciones en la atención psiquiátrica. Este argumento es muy convincente desde una perspectiva del profesional clínico. Al considerar la SDM como la nueva intervención singular más importante a la que los médicos deben apegarse en su abanico de destrezas e intervenciones, minamos su potencial y podemos causar resistencia. Se necesita más trabajo para integrar la SDM con otras innovaciones de la atención a la salud en campos específicos de la atención sanitaria. En consecuencia, el campo de la salud mental tiene el potencial de adoptar la dirección, por ejemplo, a través de la integración de la SDM y de las instrucciones por anticipado y los planes conjuntos para crisis⁵.

Slade resalta la tensión ética importante entre la beneficencia y la autonomía del paciente para tomar decisiones. Un énfasis excesivo en el tratamiento enfocado en la beneficencia a expensas de la autonomía del paciente puede originar decisiones de tratamiento que representan los valores del profesional clínico impuestos

al paciente. Esto es muy preocupante en la atención psiquiátrica, donde a menudo se exagera la eficacia de los tratamientos, pese a solo ganancias moderadas e importantes efectos secundarios potenciales.

Como lo indica Slade, la interrogante planteada más a menudo en la atención psiquiátrica está relacionada con una capacidad para la toma de decisiones de un individuo. Si bien los individuos con enfermedades mentales pueden tener alteración de las capacidades cognitivas, la mayoría desea y tiene la capacidad de intervenir en la toma de decisiones de tratamiento, incluidos aquellos con trastornos graves como esquizofrenia y depresión mayor⁶. De un modo similar a los pacientes con otras discapacidades cognitivas, se dispone de estrategias para aumentar la participación en la toma de decisiones entre individuos con enfermedades mentales graves, como el empleo de múltiples formatos de representación al comunicar las opciones de tratamiento y los riesgos.

Desde luego, estos individuos no siempre son capaces de involucrarse en un proceso de toma de decisiones; esta capacidad puede variar en el curso de su enfermedad. En tales casos, los planes de crisis conjuntos pueden ser útiles. Por ejemplo, cuando se reduce la capacidad de toma de decisión de un paciente, un profesional clínico o un familiar pueden basarse en las preferencias declaradas por el paciente que se obtuvieron cuando el paciente podía tomar una decisión. Tales planes podrían ser útiles en contextos institucionales donde la autonomía del paciente es incluso más restringida.

No obstante, la investigación ha demostrado que la mayoría de las personas con un diagnóstico de enfermedad mental tienen un nivel de capacidad de toma de decisiones similar al de un grupo de comparación sano de la población general⁶.

La percepción creciente de esta capacidad sería un paso importante para aumentar el involucramiento del paciente en la SDM.

Esta apelación a reducir el estigma hacia los pacientes con enfermedades mentales al no negarles su capacidad de toma de decisiones está relacionado con el llamado prominente y más amplio para un cambio de cultura en la práctica de la atención sanitaria. A fin de lograr este cambio de cultura en el mundo clínico y alejarse del paternalismo, necesitamos hacer más que solo cambiar actitudes y normas profesionales de la atención a la salud individual. Se necesita el cambio en todos los niveles, desde el individual hasta el organizacional y el institucional.

Slade puntualiza correctamente que al considerar cómo transformar los sistemas de atención psiquiátrica –tanto por lo que respecta a la SDM como a otros posibles cambios futuros– podría ser útil “utilizar lenguaje y constructos de otros sectores para sustentar esta transformación”¹. Al analizar la implementación de la SDM, sea en la atención psiquiátrica o en otros campos clínicos, debiéramos considerar muy bien transferir el conocimiento del campo de la ciencia de implementación para influir en la atención clínica. Para la implementación satisfactoria necesitamos adoptar una gama de ciencias básicas (por ejemplo, ciencias de la conducta, psicología, comunicación, economía); por consiguiente, la mercadotecnia social solo puede ser una pieza del rompecabezas.

Recomendamos el Modelo Consolidado para la Investigación de la Implementación⁷ para desarrollar una estrategia de implementación de base teórica. Este resalta la necesidad de fomentar la implementación en diferentes niveles (por ejemplo, individual, organizacional, normativo) y describe la mercadotecnia social como una entre una gama de otras

actividades (por ejemplo, educación, modelación de roles, capacitación) para involucrar a los interesados a nivel individual. Otro modelo original es la Rueda del Cambio en la Conducta⁸, que se puede utilizar para idear intervenciones de modificación de la conducta a fin de fomentar la implementación sistemática de la SDM.

En resumen, felicitamos a Slade por su esfuerzo para impulsar el programa de la SDM en el campo de la salud mental. Estamos de acuerdo con su conclusión de que las dificultades de la implementación son el problema clave. La mercadotecnia social y los conceptos extraídos de la industria hospitalaria son únicos y útiles, pero se deben combinar con la ciencia de la implementación para efectivamente amplificar la voz de las personas con enfermedades mentales en la toma de decisiones de tratamiento a través de un proceso de SDM.

Isabelle Scholl¹, Paul J. Barr²

¹Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, Dartmouth College, Hanover, NH, USA

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Storm M, Edwards A. *Psychiatr Q* 2013;84:313-27.
3. Agoritsas T, Heen AF, Brandt L et al. *BMJ* 2015; 350:g7624.
4. Shepherd HL, Barratt A, Trevena LJ et al. *Patient Educ Couns* 2011;83:379-85.
5. Henderson C, Farrelly S, Moran P et al. *World Psychiatry* 2015;14:281-3.
6. Wong JG, Clare CH, Holland AJ et al. *Psychol Med* 2000;30:295-306.
7. Damschroder LJ, Aron D, Keith RE et al. *Implement Sci* 2009;4:50.
8. Michie S, van Stralen M, West R. *Implement Sci* 2011;6:42.

DOI:10.1002/wps.20418

La toma de decisiones compartida en psiquiatría en Estados Unidos

El artículo de M. Slade¹ presenta el resumen más preciso, equilibrado y actualizado de la toma de decisiones compartida en la atención psiquiátrica disponible en la actualidad. Dado que este análisis adopta claramente una perspectiva en el Reino Unido, abordará algunos problemas relacionados en Estados Unidos.

El sistema de asistencia sanitaria estadounidense (más precisamente, la falta de sistema de atención sanitaria en Estados Unidos) sigue siendo muy costoso e ineficaz. Los servicios de atención sanitaria en Estados Unidos han sido implantados por grupos con intereses creados: hospitales privados, compañías farmacéuticas,

agencias de seguros, fabricantes de dispositivos, gremios profesionales, grupos de tratamiento especializado, grandes conglomerados de salud, residencias de ancianos lucrativas, etcétera. Todas estas entidades prosperan en Estados Unidos al proporcionar servicios que maximizan las utilidades más que los resultados para los pacientes.

Aunque la atención centrada en el paciente es respaldada ampliamente como un principio en Estados Unidos², se honra más en el incumplimiento que en la observancia. En la salud mental, el llamado a la atención centrada en el paciente y la toma de decisiones compartida parece improbable que se alejen de hospitales, medicamentos costosos, especialistas, rehabilitación basada en instalaciones y otros servicios generadores de utilidad, aun cuando estudios demuestran que los pacientes preferirían otros servicios como alojamiento seguro, empleo, apoyos de compañeros y la ayuda para el funcionamiento general^{3,4}. Las personas con enfermedades mentales reconocen la necesidad de abordar los problemas sociales que causan y exacerban los trastornos mentales. Sin embargo la toma de decisiones compartida puede no incluir los servicios que desean y necesitan.

Las soluciones médicas a problemas sociales son muy costosas e ineficaces. Sin embargo, los factores sociales a menudo determinan exacerbaciones de las enfermedades mentales y producen un tratamiento psiquiátrico excesivo e innecesario. Considérense las tendencias actuales para aumentar las camas psiquiátricas de los hospitales y para encarcelar a personas con enfermedades mentales. La erosión del alojamiento de bajo costo y la falta de oportunidades de empleo, más que verdaderos aumentos en la prevalencia o gravedad de las enfermedades mentales, subyacen a estas iniciativas mal orientadas. De hecho, hospitales y prisiones a menudo dañan a las personas con enfermedades mentales al disminuir la autoestima y las oportunidades, al perjudicar a la sociedad incrementando el estigma y la segregación y al perjudicar al gobierno por el dispendio despilfarrador.

El meollo del problema en Estados Unidos es que los servicios de prevención y de la red de seguridad social, aunque preferidos por las personas con dificultades en la salud mental, no generan utilidades. Existen las intervenciones eficaces para la prevención primaria, secundaria y terciaria en la salud mental, pero en Estados Unidos gastamos mínimamente en esto campos. Los países de Europa

del Norte, en cambio, invierten menos en atención a la salud y más en la red de seguridad social: servicios prenatales, atención a la infancia temprana, licencia de maternidad, apoyo a la familia, educación temprana, nutrición, intervenciones tempranas para la salud conductual, albergue protector y apoyos psicosociales para las personas con discapacidades⁵.

Considérense los ejemplos de apoyo al alojamiento⁶, apoyo al empleo⁷ y apoyo al manejo de la medicación⁸. Estas intervenciones son muy eficaces, muy deseadas por las personas con enfermedades mentales y claramente útiles para el restablecimiento. Sin embargo raras veces están disponibles debido a que los servicios sociales no se consideran necesidades médicas. La toma de decisiones compartida no puede abordar servicios no disponibles.

Dado que los costos de asistencia sanitaria en Estados Unidos se han salido de control, las autoridades sanitarias y los líderes en la asistencia sanitaria han procurado resultados económicos como menos uso de hospitales y de urgencias que un aumento en el involucramiento o la satisfacción con el encuentro sanitario. La adopción de ayudas de decisión y toma de decisiones compartida en gran parte se ha ignorado. Más bien, las autoridades sanitarias continúan tratando de modificar los incentivos y ajustes de riesgo dentro del sistema de asistencia sanitaria para reducir los costos. Por consiguiente, hasta ahora, la atención con contención de costos como las organizaciones de asistencia responsable, el pago por desempeño, la integración de la salud conductual y otros enfoques populares para reformar no han tenido éxito –como si no tuviéramos ya los incentivos y ajustes correctos–. Sin embargo, ¿Qué pasa si las soluciones están fuera del sistema de asistencia sanitaria tradicional? ¿Qué ocurre si no generan utilidades para las industrias de la salud? ¿Qué pasa si implica escuchar a los pacientes más que a los grupos con intereses creados?⁹ Más dinero, más estudios clínicos y más profesionalización pueden no resolver los problemas que están relacionados con desigualdades sociales, educativas, económicas y de salud¹⁰.

En consecuencia, la toma de decisiones compartida para impulsar el cambio efectivo en Estados Unidos debe abordar más que las intervenciones médicas tradicionales. Las personas con problemas de salud mental necesitan y desean barrios seguros, albergue decente y oportunidades para educación, empleo e integración en la comunidad. Sin embargo, están obteniendo cada vez más medicamentos, tratamientos forzados, hospitales y especialistas psiquiátricos. A medida que se expande la desigualdad, los prejuicios y las discrepancias en salud en Estados Unidos, debemos escuchar a las personas en un sentido más amplio: dejar que las personas escojan los servicios y resultados que les importan. Las personas con discapacidades en la salud mental merecen acceso a alojamiento, escuelas, trabajo, apoyos y seguridad de la familia¹¹. Pero ¿se les permitirá participar en estas decisiones?

Robert E. Drake

Dartmouth Institute on Health Policy and Clinical Practice, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, NH, USA

1. Slade M. *World Psychiatry* 2017;16:146-53.
2. Institute of Medicine. *Shared decision-making strategies for best care: patient decision aids*. Washington: National Academy of Medicine, 2014.
3. Shumway M, Saunders T, Shern D et al. *Psychiatr Serv* 2003;54:1124-8.
4. Woltmann E, McHugo GJ, Drake RE. *Psychiatr Serv* 2011;62:54-60.
5. Squires D, Anderson C. *U.S. health care from a global perspective: spending, use of services, prices, and health in 13 countries*. New York: Commonwealth Fund, 2015.
6. Tsemberis S, Kent D, Respress C. *Am J Publ Health* 2012;102:13-6.
7. Drake RE, Bond GR, Goldman HH et al. *Health Affairs* 2016;35:1098-105.
8. Deegan PE, Drake RE. *Psychiatr Serv* 2006;57:1636-9.
9. Drake RE, Binagwaho A, Martell HC et al. *BMJ* 2014;349:7086.
10. Mulley A, Richards T, Abbasi K. *BMJ* 2015;351:h4448.
11. *Americans with Disabilities Act of 1990*. Pub. L. No. 101-336, 104 Stat. 328 (1990).

DOI:10.1002/wps.20419

Prevalencia, incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedades mentales graves combinadas y específicas: un metanálisis a gran escala de 3.211.768 pacientes y 113.383.368 controles

CHRISTOPH U. CORRELL¹⁻⁵, MARCO SOLMI⁵⁻⁷, NICOLA VERONESE⁵, BEATRICE BORTOLATO^{5,8}, STELLA ROSSON⁶, PAOLO SANTONASTASO⁶, NITA THAPA-CHHETRI⁹, MICHELE FORNARO¹⁰, DAVIDE GALLICCHIO⁶, ENRICO COLLANTONI⁶, GIORGIO PIGATO⁶, ANGELA FAVARO⁶, FRANCESCO MONACO⁵, CRISTIANO KOHLER¹¹, DAVY VANCAMPFORT^{12,13}, PHILIP B. WARD¹⁴, FIONA GAUGHRAN¹⁵, ANDRE F. CARVALHO^{5,11}, BRENDON STUBBS^{5,15-17}

¹Psychiatry Research, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; ⁵Institute for Clinical Research and Education in Medicine, Padua, Italy; ⁶Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; ⁷Mental Health Department, Local Health Unit 17, Padua, Italy; ⁸Mental Health Department, Local Health Unit 10, Portogruaro, Italy; ⁹University of Connecticut Health Center, Farmington, CT, USA; ¹⁰New York Psychiatric Institute, Columbia University, New York, NY, USA; ¹¹Department of Clinical Medicine and Translational Psychiatry Research Group, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil; ¹²KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; ¹³KU Leuven University Psychiatric Center, Leuven-Kortenberg, Belgium; ¹⁴School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; ¹⁵South London and Maudsley, NHS Foundation Trust, London, UK; ¹⁶Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹⁷Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG) –esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor– al parecer tienen riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), pero no se cuenta con un metanálisis exhaustivo. Llevamos a cabo un metanálisis a gran escala para evaluar la prevalencia y la incidencia de ECV; cardiopatía isquémica; accidente cerebrovascular; ataque isquémico transitorio o enfermedad cardiovascular; insuficiencia cardíaca congestiva; vasculopatías periféricas y muerte relacionada con ECV en pacientes con EMG (N= 3.211.768) frente a controles (N= 113.383.368) (92 estudios). La prevalencia de ECV combinadas en pacientes con EMG (media de edad 50 años) fue del 9,9% (IC del 95%: 7,4-13,3). Tras el ajuste con respecto a una mediana de 7 factores de confusión, los pacientes tuvieron significativamente más probabilidades de ECV por contraposición a los testigos en estudios transversales (cociente de probabilidades –OR–= 1,53; IC del 95%: 1,27-1,83; 11 estudios) y más probabilidades de cardiopatía isquémica (OR= 1,51; IC del 95%: 1,47-1,55) y enfermedad cerebrovascular (OR= 1,42; IC del 95%: 1,21-1,66). Las personas con trastorno depresivo mayor tuvieron más riesgo de cardiopatía isquémica, en tanto que aquellas con esquizofrenia tuvieron más riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia acumulada de ECV en pacientes con EMG fue de un 3,6% (IC de 95%: 2,7 – 5,3) durante una mediana de seguimiento de 8,4 años (rango: 1,8-30,0). Después del ajuste para tomar en cuenta a una mediana de 6 factores de confusión, los pacientes con EMG tuvieron una incidencia de ECV significativamente más alta que los controles en los estudios longitudinales (cociente de riesgos instantáneos –HR–= 1,78; IC del 95%: 1,60-1,98; 31 estudios). La incidencia también fue más alta para cardiopatía isquémica (HR= 1,54; IC del 95%: 1,30-1,82), enfermedad cerebrovascular (HR= 1,64; IC del 95%: 1,26-2,14), insuficiencia cardíaca congestiva (HR= 2,10; IC del 95%: 1,64-2,70) y muerte relacionada con ECV (HR= 1,85; IC del 95%: 1,53-2,24). Las personas con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia tuvieron un incremento en el riesgo de muerte relacionada con ECV en comparación con los controles. La incidencia de ECV aumentó con el uso de antipsicóticos (p=0,008), un mayor índice de masa corporal (p=0,008) y una mayor prevalencia inicial de ECV (p=0,03) en pacientes por contraposición a los controles. Además, la prevalencia de ECV (p=0,007), pero no la incidencia de ECV (p=0,21), aumentó en los estudios más recientes. Este metanálisis a gran escala confirma que los pacientes con EMG tuvieron un incremento significativo en el riesgo de ECV y mortalidad relacionada con ECV, y que el incremento del índice de masa corporal, el uso de antipsicótico y la detección sistemática y el tratamiento de las ECV exige una atención clínica urgente.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares, enfermedades mentales graves, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, mortalidad prematura.

(World Psychiatry 2017;15:163-180)

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG) –tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y los trastornos de su gama relacionados– tienen una esperanza de vida que es 10 a 17,5 años más corta que la de la población general^{1,2}. Aunque el suicidio explica parte de esta disminución en la esperanza de vida³, ahora está establecido que las enfermedades físicas contribuyen a la gran parte de la mortalidad prematura^{4,5}. Entre los trastornos físicos, las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan el principal factor potencialmente evitable que contribuye a las muertes prematuras en pacientes con EMG⁴.

Dada la importancia de comprender la magnitud, los factores que contribuyen y la distribución relativa del riesgo de ECV en

personas con EMG, en una serie de metanálisis específicos de enfermedades se investigó si las personas con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar o esquizofrenia tienen más riesgo de ECV en comparación con los controles. Estos metanálisis informaron que las personas con depresión (definida por la presentación de síntomas depresivos o un diagnóstico depresivo mayor) tienen más riesgo de ECV^{6,7}, lo que comprende accidente cerebrovascular (cocientes de riesgos, RR= 1,34; IC del 95%: 1,17-1,54), infarto de miocardio (cociente de riesgos instantáneos, HR= 1,31; IC del 95%: 1,09-1,57), cardiopatía isquémica (RR= 1,36; IC del 95%: 1,24-1,49) y muerte relacionada con cardiopatía isquémica (HR= 1,36; IC del 95%: 1,14-1,63)⁶⁻⁸.

Aunque claramente informativos, los resultados en torno a las ECV no fueron específicos para el trastorno depresivo mayor definido conforme a los criterios diagnósticos establecidos, lo que posiblemente sesgó tal relación observada hacia una disminución del riesgo⁹. Otro metanálisis de estudios longitudinales, que utilizó criterios normalizados para definir el trastorno bipolar, informó resultados mixtos, ya que las personas con ese trastorno en realidad no tuvieron un incremento en el riesgo de infarto de miocardio (RR= 1,09; IC del 95%: 0,96-1,24), en tanto que su riesgo de accidente cerebrovascular fue más elevado en comparación con los controles (RR=1,74; IC del 95%: 1,29-2,35)¹⁰. Entre los individuos con esquizofrenia, metanálisis previos^{11, 12} han comunicado un incremento general en el riesgo de ECV en comparación con los controles (RR=1,53; IC del 95%: 1,27-1,86). Este incremento del riesgo incluyó al accidente cerebrovascular (hasta un RR=1,71; IC del 95%: 1,19-2,46) e insuficiencia cardiaca (RR= 1,81; IC del 95%: 1,42-2,29), pero no cardiopatía isquémica (RR=1,20; IC del 95%: 0,93-1,53).

Si bien la literatura disponible ha esclarecido aspectos relevantes, cabe resaltar varias limitaciones e interrogantes importantes que no se han resuelto todavía. En primer lugar, algunos de los metanálisis previos no utilizaron evaluaciones clínicas normalizadas para identificar y clasificar las EMG o los episodios cardiovasculares. En segundo lugar, aún no se ha esclarecido la prevalencia exacta y la incidencia de cada tipo de ECV en personas con EMG, tanto dentro de los subgrupos de EMG diagnósticos principales como entre ellos. En tercer lugar, se ha de especificar la magnitud del riesgo de mortalidad relacionada con ECV prematura en personas con EMG frente a controles. En cuarto lugar, no se han dilucidado los posibles factores de riesgo para el aumento del riesgo de ECV y mortalidad relacionada entre los grupos de EMG a través de técnicas metanalíticas, lo cual podría ayudar a identificar dianas para las directrices de tratamiento, normas clínicas e implementación de programas preventivos y terapéuticos. En este respecto, los análisis combinados a gran escala en la población con EMG pueden proporcionar información relevante y permitir la investigación de factores de riesgo potencialmente compartidos en muchos estudios y participantes, analizando de esta manera los factores de riesgo de ECV asociados a EMG o tratamientos de estos trastornos por contraposición a los factores que no son específicos o que son compartidos con la población general¹³. Así mismo, la combinación de datos permite investigar variables demográficas, regionales y de tratamiento, tanto dentro como entre las principales categorías diagnósticas.

Dadas las advertencias antes señaladas, las brechas actuales en la literatura y la necesidad de comprender mejor el riesgo de ECV en personas con EMG, llevamos a cabo un metanálisis a gran escala para investigar la prevalencia, la incidencia y la mortalidad atribuidas a ECV y sus correlaciones en personas con EMG, tanto dentro de los principales grupos diagnósticos como entre ellos.

MÉTODOS

Este análisis sistemático y metanálisis se apegó a la declaración PRISMA¹⁴, siguiendo un protocolo determinado de antemano pero no publicado.

Estrategia de investigación

Dos revisores independientes realizaron una búsqueda electrónica de la literatura en PubMed, Embase y Scopus desde el origen de las bases de datos hasta el 2 de agosto de 2016, utilizando los términos de búsqueda (“trastorno bipolar” O manía O esquizofrenia O esquizoafectivo O psicosis O “depresión mayor” O “enfermedad mental grave”) Y (cardiovascular O accidente cerebrovascular O cerebrovascular O “ataque isquémico transitorio” O “vascular periférico” O “infarto de miocardio” O “cardiopatía isquémica” O “arteriopatía coronaria” O “cardiopatía isquémica” O “cardiopatía hipertensiva” O “angina” O “insuficiencia cardiaca” O “insuficiencia del corazón” O “insuficiencia cardiaca congestiva” O “fibrilación auricular” O “embolia pulmonar” O “mortalidad cardiovascular”). Además, se analizaron las bibliografías de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Incluimos estudios con las siguientes características: a) notificación sobre pacientes con esquizofrenia, trastorno de la gama de la esquizofrenia o esquizoafectivo, trastorno bipolar o trastornos de la gama bipolar, trastorno depresivo mayor o episodios depresivos o EMG (definida como un mínimo de dos trastornos de la gama de depresión mayor, de la gama bipolar y de trastorno de la gama de la esquizofrenia) de acuerdo con DSM-III, DSM-IV, DSM-5, ICD-8, ICD-9 o ICD-10, o un diagnóstico en registro médico basado en una entrevista clínica; b) tener un diseño transversal o longitudinal retrospectivo/prospectivo, sea con o sin un grupo de control; c) utilizar una definición normalizada de ECV; d) notificación de RR, HR o cociente de probabilidades (OR) que compare a pacientes con controles específicos de región, porcentaje o número de complicaciones al inicio (datos utilizados para el análisis transversal = prevalencia) o seguimiento (datos utilizados para análisis longitudinal = incidencia acumulada).

Excluimos estudios que investigaron estimaciones de riesgo cardiovascular o factores, ECV asintomáticas o tasas de EMG en poblaciones con ECV. En caso de múltiples publicaciones del mismo estudio, solo se incluyó el artículo más reciente o el artículo con el seguimiento más prolongado. Cuando fue necesario, establecimos contacto con los autores principales o para correspondencia de posibles estudios con el fin de confirmar elegibilidad o conocer las variables de interés no publicadas.

Extracción de datos

Siete autores dividieron en cuatro pares los datos extraídos independientemente en una hoja normalizada de Microsoft Excel, con validación recíproca de los resultados de la extracción de datos. Los datos extraídos fueron: autores, año y país; región geográfica; diseño de estudio; fuente de datos; periodo de recolección de datos; criterios diagnósticos de EMG; criterios diagnósticos de ECV; diagnóstico específico de EMG y ECV; criterios de inclusión de casos y controles; porcentaje o número con ECV, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardiaca congestiva al inicio; número de complicaciones en el seguimiento; duración del seguimiento, número y tipo de covariables consideradas en los análisis; OR, RR, co-

ciente de tasas y HR con sus respectivos IC del 95% superiores y bajos; media de edad con desviación estándar; índice de masa corporal medio con desviación estándar; proporción de varones; presentación concomitante de obesidad, trastornos por alcoholismo y relacionados con sustancias, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia; estado conyugal; categoría de empleo; porcentaje de pacientes con ingresos más bajos y menos urbanizados; y porcentaje de pacientes que tomaban antipsicóticos. Los cocientes de tasas calculados con modelos de regresión de Cox se incluyeron en los análisis de los cocientes de riesgos instantáneo. Cuando los autores no especificaron si se había calculado o no un cociente de tasas mediante los modelos de regresión de Cox, los contactamos para tratar de aclarar la situación.

Variables

Los criterios principales de valoración fueron prevalencia e incidencia acumulada de ECV más mortalidad relacionada con ECV en personas con EMG, así como los OR ajustados para la prevalencia y los HR para las tasas de incidencia en EMG frente a controles. Los criterios secundarios de valoración fueron las mismas medidas para ECV específicas (es decir, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva) en pacientes con EMG, así como OR y HR ajustados en comparación con controles.

Se calculó la prevalencia y el OR de estudios transversales y de resultados iniciales de estudio longitudinales. Cuando se informaron, se calculó incidencia, RR y HR de los estudios longitudinales.

Evaluación de la calidad

Para los fines de este metanálisis, se utilizó una lista de cotejo (sí frente a no) para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. La evaluación de la calidad metodológica entre los estudios se basó en los siguientes factores: criterios diagnósticos claros, existencia de un grupo de control, equiparación del grupo de control, variables ajustadas con respecto a covariables, factores de riesgo cardiovascular comunicados al inicio y seguimiento ≥ 5 o más años.

Análisis de datos

Este metanálisis se llevó a cabo utilizando el programa Comprehensive Meta-Analysis V3¹⁵. Todas las variables fueron objeto de metanálisis cuando al menos dos estudios proporcionaron datos. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios^{16, 17} para tomar en cuenta la heterogeneidad entre los estudios. Calculamos las prevalencias de ECV combinadas y las incidencias acumuladas de ECV combinadas, cada una con subagrupamiento de EMG. Para las variables primarias y secundarias dicotómicas que comparaban los subgrupos con EMG combinados y EMG con controles, calculamos los OR combinados no ajustados así como ajustados para datos transversales, y los RR combinados no ajustados, así como los HR combinados ajustados, para los datos longitudinales. Se inspeccionaron visualmente los gráficos en embudo, y se utilizaron la prueba de Egger¹⁸ y la tau de Begg-Mazumdar Kendall¹⁹ para determinar la probabilidad de

sesgo de publicación. Cuando hubo sesgo de publicación, se empleó el procedimiento de ajuste y relleno (“trim and fill”)²⁰ para evaluar si los resultados se modificaban después de imputar los estudios potencialmente faltantes.

La heterogeneidad entre los estudios se midió utilizando la estadística de la chi al cuadrado y de la I al cuadrado, en las que una $p < 0,05$ en la chi al cuadrado $\geq 50\%$ y la I al cuadrado de $\geq 50\%$ indicaban heterogeneidad significativa²¹. Para identificar posibles factores moderadores, se activó la metaregresión con el programa Comprehensive Meta-Analysis V3 para las variables no ajustadas cuando la heterogeneidad fue significativa.

Puesto que las tasas de ECV en la población general varían en todo el mundo, también llevamos a cabo un análisis estratificado en diferentes regiones geográficas (Asia, Europa, Norteamérica, Oceanía) con respecto a la prevalencia e incidencia brutas de ECV en poblaciones con EMG, y comparamos a los pacientes con sus respectivos controles de la población general específicos de región (calculando los RR así como los OR y los HR ajustados para los cuatro extractos regionales y comparándolos en las diferentes regiones cuando al menos dos estudios proporcionaron datos por cada región).

Las siguientes características de estudio y de paciente se exploraron como moderadores potenciales y mediadores además de la categoría de EMG: región geográfica de la muestra; tiempo de recolección de datos; porcentaje de pacientes que tomaron antipsicóticos; y la diferencia entre las muestras de pacientes y de controles con respecto a edad, índice de masa corporal, proporción de varones y de aquellos con estado conyugal casado, no empleados, con ingresos más pobres, menos urbanizados y portadores también de obesidad, trastornos relacionados con alcohol y sustancias, diabetes, hipertensión o hiperlipidemia.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

De los 18.064 aciertos iniciales en las bases de datos electrónicas buscadas, se detectaron 11.878 aciertos no duplicados y se excluyeron 11.576 a través de la lectura del título o el resumen. En conjunto, se analizaron 302 textos completos y se excluyeron 210 por motivos específicos. Entre los 92 estudios que cumplieron los criterios de exclusión, 27 tenían un diseño transversal²²⁻⁴⁸ y 65 estudios tenían un diseño longitudinal retrospectivo o prospectivo⁴⁹⁻¹¹³ (Fig. 1).

Características de los estudios incluidos

Incluimos 92 estudios, con una población total de 3.211.768 pacientes (media de edad 50 años, 49% varones) con EMG y 113.383.368 controles (media de edad 51 años; 49% varones), con un total de 116.595.136 sujetos al sumar los estudios en los que no se comunicaron por separado los tamaños de muestras de pacientes y de controles. En conjunto, 27 estudios (N = 27.037.943) eran transversales y 65 estudios (N = 89.557.193) eran longitudinales. En general, 38 estudios incluían a pacientes con esquizofrenia (de los cuales 29 eran longitudinales), 30 con trastorno bipolar (21 longitudinales), 30 con trastorno depresivo

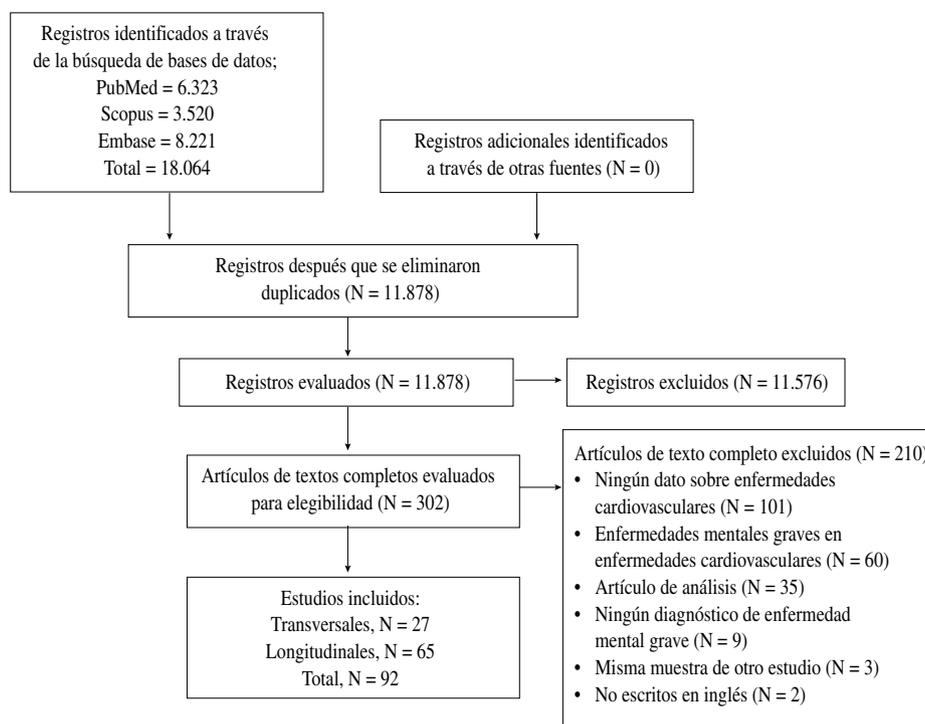


Figura 1. Organigrama de PRISMA.

mayor (22 longitudinales) y 14 con EMG (8 longitudinales). Considerados en conjunto, seis estudios incluyeron solo a pacientes con EMG (N = 884.412), 16 estudios incluyeron solo a pacientes con trastorno bipolar (N = 71.832), 20 estudios incluyeron solo a pacientes con trastorno depresivo mayor (N = 111.360) y 29 estudios incluyeron únicamente a pacientes con esquizofrenia (N = 1.591.106), en tanto que 19 estudios incluyeron diferentes subgrupos de EMG, proporcionando datos para cada uno de ellos por separado (algunos estudios incluyeron más de un grupo diagnóstico, véase detalles en las tablas 1 y 2).

Metanálisis: resultados transversales

La prevalencia de ECV combinadas en pacientes con EMG fue 9,9% (IC del 95%: 7,4-13,3; 38 estudios). Las tasas individuales fueron del 8,4% para las personas con trastorno bipolar (IC del 95%: 5,4-12,6, 12 estudios, N = 66.911); 11,7% para aquellos con trastorno depresivo mayor (IC del 95%: 3,6-32,2, 7 estudios, N = 83.965); 11,8% para aquellos con esquizofrenia (IC del 95%: 7,1-19,0, 13 estudios, N = 191.982) y 11,8% para aquellos con EMG (IC del 95%: 4,1-29,4, 6 estudios, N = 17.286) ($p < 0,001$ para las comparaciones de subgrupos diagnósticos de EMG).

Tras el ajuste para una mediana de siete posibles factores de confusión, los OR combinados ajustados para ECV en pacientes con EMG en comparación con controles fueron 1,53 (IC del 95%: 1,27-1,83; $p < 0,001$, 11 estudios). Para ECV específicas, combinadas todas, las personas con EMG tuvieron un aumento en el riesgo de cardiopatía isquémica, (OR = 1,51; IC del 95%: 1,47-1,55; $p < 0,001$, 5 estudios) y enfermedad cerebrovascular (OR = 1,42, IC del 95%: 1,21-1,66; $p < 0,001$, 6 estudios), con una fuerte tendencia estadística para la insuficiencia cardiaca congestiva (OR=1,28; IC del 95%: 0,99-1,65; $p = 0,06$, 4 estu-

dios). Considerando por separado tipos individuales de EMG y ECV, en los análisis de OR ajustados, el trastorno bipolar no se relacionó significativamente con ECV o sus subtipos; el trastorno depresivo mayor se relacionó significativamente con ECV y cardiopatía isquémica; y la esquizofrenia se relacionó significativamente con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardiaca congestiva (Tabla 3). No se contó con los OR ajustados para grupos de EMG mixtos.

Todos los resultados significativos fueron significativamente heterogéneos. Después del ajuste con respecto al sesgo de publicación mediante el método de ajuste y relleno, todos los OR combinados previamente significativos permanecieron estadísticamente significativos, confirmando la relación de ECV, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular con las EMG, en tanto que los OR para la insuficiencia cardiaca congestiva se volvieron marginalmente significativos ($p = 0,05$).

Metanálisis: resultados longitudinales ajustados

En los pacientes con EMG, un 3,6% (IC del 95%: 2,7-5,3%) experimentó una complicación de ECV durante una mediana de periodo de seguimiento de 8,4 años (rango 1,8-30,0) (65 estudios). Después del ajuste para una mediana de seis posibles factores de confusión, las personas con EMG tuvieron un incremento significativo en el riesgo en diferentes estudios longitudinales para ECV (HR=1,78; IC del 95%: 1,60-1,98) (31 estudios, N=671.384 casos frente N=14.335.203 controles) así como para ECV específicas, tales como cardiopatía isquémica (HR=1,54; IC del 95%: 1,30-1,82; 18 estudios, N=194.017 casos frente a N=13.530.858 controles), enfermedad cerebrovascular (HR=1,64; IC del 95%: 1,26-2,14, 11 estudios, N=188.841 casos frente a N=13.113.564 controles), insuficiencia cardiaca congestiva (HR=2,10; IC del

Tabla 1. Estudios transversales: características de estudios incluidos y muestras

Estudio	País	Nº de casos	Nº de controles	Periodo de recolección de datos	Definición de EMG	Criterios de inclusión para casos	Nº de covariables
Beyer et al ²²	EE.UU.	1.379	-	2001-2002	Registros médicos	Trastorno bipolar	-
Bresee et al ²³	Canadá	28.775	2.281.636	1995-2006	ICD-9,10	Esquizofrenia	4
Bresee et al ²⁴	Canadá	399	120.044	2005	Registros médicos	Esquizofrenia	11
Chen et al ²⁵	Taiwán	80	-	2015	DSM-IV	Trastornos bipolar, > 60 años	-
Curkendall et al ²⁶	Canadá	3.022	12.088	1994-1999	ICD-9	Esquizofrenia	7
Devantier et al ²⁷	Dinamarca	28	27	2009-2011	ICD-10	Trastorno depresivo mayor, inicio tardío	-
Hagg et al ²⁸	Suecia	269	-	2000-2003	DSM-IV	Esquizofrenia, 20-69 años	-
Herbst et al ²⁹	EE.UU.	10.573 de población total	-	2001-2002	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor, > 60 años	11
Huang et al ³⁰	Taiwán	117.987	21.356.304	2000-2003	ICD-9	Trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor	1
Hyde et al ³¹	Australia	355	-	2008-2012	Registros médicos	Enfermedad mental grave, clozapina prescrita	-
Kilbourne et al ³²	EE.UU.	8.083	-	2001	ICD-9	Enfermedad mental grave, > 60 años	-
Kilbourne et al ³³	EE.UU.	9.705	5.353	2000-2001	ICD-9	Trastorno bipolar o enfermedad mental grave, varones	3
Lindegard ³⁴	Suecia	368	87.176	1996-1979	ICD-9, DSM-III	Trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar	-
Maina et al ³⁵	Italia	185	-	2006-2008	DSM-IV	Enfermedades mentales graves	-
Morden et al ³⁶	Canadá	65.362	65.362	2000-2007	ICD-9	Esquizofrenia	4
Munoli et al ³⁷	India	120	-	2011	ICD-10	Trastorno bipolar	-
Nielsen et al ³⁸	Dinamarca	937	-	1969-2014	ICD-10	Esquizofrenia	-
Niranjan et al ³⁹	EE.UU.	5.695	34.979	2007	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor	6
Oreski et al ⁴⁰	Croacia	289	192	2011	ICD-10	Trastorno bipolar o esquizofrenia	-
Prieto et al ⁴¹	EE.UU.	988	-	2009-2013	DSM-IV	Enfermedad mental grave	-
Scherrer et al ⁴²	EE.UU.	628	6.903	1990-1992	DSM-III	Trastorno depresivo mayor, gemelos masculinos	-
Scott et al ⁴³	Multicéntrico	52.095 de población total	-	2001-2011	DSM-IV	Trastornos bipolar o trastorno depresivo mayor	6
Shen et al ⁴⁴	Taiwán	203	2.036	2005-2007	ICD-9	Esquizofrenia en unidad de cuidado intensivos	6
Smith et al ⁴⁵	RU	9.677	1.414.701	2007	Registros médicos	Esquizofrenia	3
Smith et al ⁴⁶	RU	2.582	1.421.796	2007	Registros médicos	Trastorno bipolar	2
Swain et al ⁴⁷	Multicéntrico	45.288 de población total	-	2001-2011	DSM-IV	Trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor	7
Zilkens et al ⁴⁸	Australia	656	349	2000-2009	ICD-8,9,10	Trastorno depresivo mayor, 65-84 años, aparición de demencia	-

EMG, enfermedad mental grave

95%: 1,64-2,70, 2 estudios; N=409 casos frente a N=41,678 controles), vasculopatía periférica (solo RR no ajustados = 3,11; IC del 95%: 2,46-3,91, tres estudios) y mortalidad relacionada con ECV (HR=1,85; IC DEL 95%: 1,53-2,24, 16 estudios, N=353,407 casos frente a N=7.317.053 controles).

De acuerdo con los HR ajustados, la esquizofrenia se relacionó significativamente con ECV en estudios longitudinales (HR = 1,95; IC del 95%: 1,41-2,70, 14 estudios), lo mismo que con cardiopatía isquémica (HR = 1,59; IC del 95%: 1,08-2,35, 5 estudios), enfermedad cerebrovascular (HR=1,57; IC del 95%: 1,09-2,25; 5 estudios) y mortalidad relacionada con ECV (HR = 2,45; IC del 95%: 1,64-3,65, 9 estudios).

De acuerdo con los HR ajustados, el trastorno bipolar se asoció significativamente a ECV en estudios longitudinales (HR= 1,57; IC del 95%: 1,28-1,93, 10 estudios) lo mismo que con la mortalidad relacionada con ECV (HR=1,65; IC del 95%: 1,10-2,47, 3 estudios), con una tendencia hacia una relación significativa con enfermedad cerebrovascular (HR=1,60; IC del 95%: 0,99-2,57, 4 estudios), pero sin relación significativa con cardiopatía isquémica (HR=1,16; IC del 95%: 0,76-1,78, 4 estudios). En un estudio se comunicó una relación significativa con insuficiencia cardiaca congestiva (HR=2,27; IC del 95%: 1,49-3,45).

De acuerdo con los HR ajustados, el trastorno depresivo mayor se relacionó significativamente con ECV en estudios longitudinales

(HR =1,72; IC del 95%: 1,48-2,00, 18 estudios) al igual que con cardiopatía isquémica (HR= 1,63; IC del 95%: 1,33-2,00, 9 estudios), enfermedad cerebrovascular (HR=2,04; IC del 95%: 1,05-3,96, 3 estudios), insuficiencia cardiaca congestiva (HR=2,02; IC del 95%: 1,48-2,75, 2 estudios) y mortalidad relacionada con ECV (HR=1,63; IC del 95%: 1,25-2,13, 7 estudios).

De acuerdo con los HR ajustados, las EMG mixtas se relacionaron significativamente con ECV en estudios longitudinales (HR = 3,24; IC del 95%: 2,15-4,88, 3 estudios) al igual que con la mortalidad relacionada con ECV (HR=2,75; IC del 95%: 1,32-5,73, 3 estudios).

Todos los resultados significativos fueron significativamente heterogéneos, con excepción del riesgo para EMG mixtas y ECV, así como todos los resultados para insuficiencia cardiaca congestiva. Después del procedimiento de ajuste y relleno, todos los resultados permanecieron sin cambio, y la prueba de Egger no demostró algún indicio de sesgo de publicación que influyese en los resultados (véase detalles en la Tabla 4).

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

En la Tabla 5 se presentan las evaluaciones de calidad de estudios individuales. Todos los estudios utilizaron criterios diagnósticos claros, planificados de antemano. Entre los 27 estudios

Tabla 2. Estudios longitudinales: características de estudios incluidos y muestras

Estudio	País	Nº de casos	Nº de controles	Periodo de recolección de datos	Definición de EMG	Criterios de inclusión para casos	Nº de covariables
Almeida et al ⁴⁹	Australia	1.503	35.691	1996-2010	ICD-9	Esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor, 65-85 años, varones	8
Bremmer et al ⁵⁰	Países bajos	41	2.080	1992-2000	DSM-III	Trastorno depresivo mayor, > 55 años	13
Butnorieni et al ⁵¹	Lituania	184	369	2003-2004	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor, > 45 años	4
Callaghan et al ⁵²	Canadá	5.999	5.999	2002-2006	Registros médicos	Trastorno bipolar	6
Callaghan et al ⁵³	Canadá	9.815	9.815	2002-2006	ICD-10	Trastorno bipolar	8
Carney et al ⁵⁴	EEUU	1.074	726.262	1996-2001	ICD-9	Esquizofrenia o trastorno esquizofrénico	4
Chen et al ⁵⁵	Taiwán	63.913	63.913	2002-2008	ICD-9	Esquizofrenia	8
Clouse et al ⁵⁶	EE.UU.	16	60	1982-1992	DSM-III	Trastorno depresivo mayor con diabetes	7
Coryell et al ⁵⁷	EE.UU.	903	-	1998-1999	RDC	Enfermedad mental grave	-
Crump et al ⁵⁸	Suecia	6.618	6.580.418	2003-2009	ICD-10	Trastorno bipolar	6
Crump et al ⁵⁹	Suecia	8.277	6.097.834	2003-2009	ICD-10	Esquizofrenia, > 25 años	6
Davis et al ⁶⁰	Hawái	280	39.000	1999-2005	Registros médicos	Trastorno depresivo mayor	5
Davydow et al ⁶¹	Dinamarca	68.137	5.912.158	1999-2013	ICD-9	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar	5
Enger et al ⁶²	EE.UU.	1.920	9.600	1995-1999	ICD-9	Esquizofrenia, con tratamiento antipsicótico, 15-64 años	-
Fiedorowicz et al ⁶³	EE.UU.	288	147	1978-1981	RDC	Trastorno bipolar	8
Filik et al ⁶⁴	Reino Unido	482	1.998	1999-2002	DSM-IV	Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo	6
Fors et al ⁶⁵	Suecia	255	1.275	1981-1991	DSM-II	Esquizofrenia	3
Gasse et al ⁶⁶	Dinamarca	873.898	52.693.301	1995-2009	ICD-8,10	Enfermedad mental grave (psicosis afectiva)	22
Goldstein et al ⁶⁷	EE.UU.	5.835	26.266	2001-2005	DSM-IV	Trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor	8
Healy et al ⁶⁸	Reino Unido	1.429	-	1875-1924; 1994-2010	Registros médicos	Esquizofrenia	-
Hendrie et al ⁶⁹	EE.UU.	757	30.831	1999-2008	ICD-9	Esquizofrenia, > 65 años	-
Hou et al ⁷⁰	Taiwán	8.264	-	1985-2008	DSM-III o IV, ICD-9	Esquizofrenia	-
Hsieh et al ⁷¹	Taiwán	9.715	-	2001-2009	ICD-9	Esquizofrenia	10
Huang et al ⁷²	Taiwán	7.937	31.748	1996-2006	ICD-9	Trastornos depresivo mayor	9
Ifteni et al ⁷³	Rumania	7.189	-	1989-2011	DSM-IV	Esquizofrenia, en pacientes hospitalizados	-
Jakobsen et al ⁷⁴	Dinamarca	74.759	338.747	1977-2000	ICD-8,10	Esquizofrenia o trastorno depresivo mayor	2
Janzky et al ⁷⁵	Suecia	646	48.675	1969-2007	ICD-8	Trastorno depresivo mayor, 18-20 años	7
Jokinen & Nordstrom ⁷⁶	Suecia	346	-	1980-2005	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar	-
Joukamaa et al ⁷⁷	Finlandia	606	8.000	1977-1994	Registros médico	Esquizofrenia, trastorno afectivo o enfermedad mental grave	1
Kendler et al ⁷⁸	Suecia	5.647	24.727	1998-2003	ICD-10	Trastorno depresivo mayor, gemelos	-
Kiviniemi et al ⁷⁹	Finlandia	6.987	-	1998-2003	ICD-9	Esquizofrenia, primer indicio	-
Lahti et al ⁸⁰	Finlandia	204	11.880	1969-2004	ICD-8,9,10	Esquizofrenia	5
Lan et al ⁸¹	Taiwán	3.681	-	2001-2006	ICD-9	Trastorno bipolar	-
Laursen et al ⁸²	Dinamarca	22.294	2.411.852	1995-2007	ICD-8,10	Esquizofrenia o trastorno bipolar, 15-52 años	3
Laursen et al ⁸³	Dinamarca	1.454	59.256	1995-2006	ICD-8,10	Esquizofrenia o trastorno bipolar	4
Lemogne et al ⁸⁴	Francia	4.336	16.621	1990-2010	ICD-9,10	Depresión o enfermedad mental grave (trastorno bipolar, psicosis)	6
Li et al ⁸⁵	Taiwán	1.003	4.012	1996-2009	ICD-9	Trastorno depresivo mayor	6
Lin et al ⁸⁶	Taiwán	7.353	22.059	2000-2006	ICD-9	Esquizofrenia	8
Lin et al ⁸⁷	Taiwán	2.289	16.413	1998-2003	ICD-9	Trastorno bipolar	10
Lin et al ⁸⁸	Taiwán	5.001	10.002	1998-2003	ICD-9	Esquizofrenia, < 45 años	9
Maina et al ⁸⁹	Italia	309	-	2003-2011	DSM-IV	Trastorno bipolar	-
McDermott et al ⁹⁰	EE.UU.	503	2.083	1990-2003	ICD-9	Esquizofrenia o enfermedad mental grave	9
Murray-Thomas et al ⁹¹	Reino Unido	232.132	193.920	1997-2001	ICD-10	Esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor	2
Olfson et al ⁹²	EE.UU.	1.138.853	-	2001-2007	ICD-10	Esquizofrenia, 20-64 años	4
Osborn et al ⁹³	Reino Unido	38.824	-	1995-2010	Registros médicos	Trastorno bipolar o enfermedad mental grave, 30-90 años	-
Pratt et al ⁹⁴	EE.UU.	73	1.107	1981-1994	DSM-III	Trastorno depresivo mayor	11
Prieto et al ⁹⁵	EE.UU.	334	334	1966-1996	DSM-IV	Trastorno bipolar	4
Rahman et al ⁹⁶	Suecia	6.822	29.832	1998-2002	ICD-7,8,9,10	Trastorno depresivo mayor, estudio de población gemelar	7

Tabla 2. Estudios longitudinales: características de estudios incluidos y muestras (*continuación*)

Estudio	País	Nº de casos	Nº de controles	Periodo de recolección de datos	Definición de EMG	Criterios de inclusión para casos	Nº de covariables
Ramsey et al ⁹⁷	EE.UU.	129	1.339	1981-1982	DSM-III	Trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor	6
Saint Onge et al ⁹⁸	EE.UU.	548	10.821	1999-2006	ICD	Trastorno depresivo mayor	11
Scherrer et al ⁹⁹	EE.UU.	77.568	214.749	1999-2007	ICD-9	Trastorno depresivo mayor, 25-80 años	4
Schoepf & Heun ¹⁰⁰	Reino Unido	1.418	14.180	2000-2012	ICD-10	Esquizofrenia, pacientes hospitalizados	-
Schoepf et al ¹⁰¹	Reino Unido	621	6.210	2000-2012	ICD-10	Trastorno bipolar	-
Shah et al ¹⁰²	EE.UU.	538	7.103	1988-2006	DSM-III	Trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar, 17,39 años	14
Stewart et al ¹⁰³	EE.UU.	235	-	NA	ICD-9	Trastorno depresivo mayor	-
Surtees et al ¹⁰⁴	Reino Unido	3.057	16.592	1996-2008	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor, 45-80 años	11
Ting et al ¹⁰⁵	China	153	7.682	1996-2008	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor con diabetes	18
Torniainen et al ¹⁰⁶	Suecia	21.492	214.920	2006-2015	ICD-10	Esquizofrenia, 17-65 años	2
Tsai et al ¹⁰⁷	Taiwán	80.569	241.707	1999-2003	ICD-9	Esquizofrenia	8
Tsan et al ¹⁰⁸	EE.UU.	49.173	-	2002-2009	ICD-9	Esquizofrenia	-
van Marwijk et al ¹⁰⁹	Países Bajos	143	139	2002-2003	DSM-IV	Trastorno depresivo mayor, > 55 años	-
Weeke et al ¹¹⁰	Dinamarca	3.795	-	1950-1957; 1969-1977	ICD-8	Trastorno bipolar	-
Westman et al ¹¹¹	Suecia	17.101	10.631.208	1987-2006	ICD-10	Trastorno bipolar	3
Wu et al ¹¹²	Taiwán	16.821	67.284	1999-2010	ICD-9	Trastorno bipolar	9
Wu et al ¹¹³	Taiwán	70.225	207.592	1996-2007	ICD-9	Esquizofrenia o trastorno bipolar	8

EMG, enfermedad mental grave; RDC, Criterios Diagnósticos de Investigación

transversales, todos excepto 9 tenían un grupo de control, 5 estudios utilizaron una muestra de control equiparable, 13 estudios ajustaron los análisis con respecto a covariables relevantes y todos excepto 6 informaron factores de riesgo cardiovascular. Entre los 65 estudios longitudinales, todos tenían un grupo de control, el cual fue equiparado en todos excepto en 12 estudios, solo 19 estudios hicieron el ajuste con respecto a covariables, 38 estudios comunicaron sobre los factores de riesgo cardiovascular y todos excepto 12 tuvieron un seguimiento de un mínimo de 5 años.

Prevalencia, incidencia y riesgo longitudinal de ECV regional

Las tasas brutas de prevalencia e incidencia de ECV se incrementaron de manera congruente en Asia, Europa y Norteamérica, así como Oceanía (Asia: 5,4% y 2,6%; Europa: 9,7 y 3,4%; Norteamérica: 14,6% y 4,6%; Oceanía: 20,6% y 26,3%; $p < 0,0001$ tanto como para la prevalencia como para la incidencia). Sin embargo, al comparar el riesgo de ECV en pacientes con EMG en cada región con sus grupos de control respectivos, no hubo más diferencia estadísticamente significativa en las diferentes regiones, de manera que tanto los RR como los HR ajustados mostraron incrementos equivalentes en el riesgo de incidencia de ECV en la población con EMG (RR que fluctuaron desde 1,17 en Europa hasta 1,63 en Asia, $p = 0,08$; y HR que fluctuaron desde 1,58 en Oceanía hasta 1,88 tanto en Europa como en Norteamérica, $p = 0,29$) (Tabla 6). El número de estudios fue insuficiente y no se pudo llevar a cabo este análisis para los OR ajustados con respecto a tasas de prevalencia en las regiones, o para los OR ajustados, RR o los HR correspondientes a subgrupos de ECV específicos.

Metarregión

Debido a la notificación heterogénea o parcial de posibles variables moderadoras en los estudios incluidos, todos los análisis de metarregión se basaron en un número muy reducido de estudios. De ahí que todos los análisis tuvieron menos potencia en comparación con las extensas series de datos utilizadas para los análisis de prevalencia transversal y de incidencia longitudinal. No obstante, la incidencia de ECV aumentó significativamente: un mayor porcentaje de pacientes utilizaron antipsicóticos (12 estudios; $\beta = 0,04$; IC del 95%: 0,01-0,08; $p = 0,008$), un mayor índice de masa corporal inicial en pacientes en comparación con controles (6 estudios; $\beta = 0,24$, IC del 95%: 0,06-0,42; $p = 0,008$) y una mayor prevalencia de ECV al inicio en pacientes frente a controles (7 estudios; $\beta = 0,07$; IC del 95%: 0,01-0,14; $p = 0,03$). La prevalencia de ECV aumentó en estudios más recientes (38 estudios; $\beta = 0,07$; IC del 95%: 0,02-0,12; $p = 0,007$), en tanto que lo mismo no fue el caso para la incidencia de ECV (65 estudios; $\beta = -0,02$; IC del 95% = -0,07 a 0,01; $p = 0,21$).

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer metanálisis a gran escala que proporciona datos cuantitativos exhaustivos sobre la prevalencia y la incidencia de ECV en personas con EMG, incluyendo tanto datos combinados como comparaciones a través de subgrupos diagnósticos de ECV y EMG. Nuestros resultados establecen que cerca de 10% de las personas con EMG con una media de edad de 50 años tienen al menos una ECV concomitante. Así mismo, nuestro análisis longitudinal documenta una tasa de incidencia de 3,6% de ECV durante una mediana de 8,4

Tabla 3. Metanálisis de estudios transversales: cocientes de probabilidades ajustados y no ajustados

	Metanálisis de cocientes de probabilidades no ajustados						Metanálisis de cocientes de probabilidades ajustados para covariables									
	N° de estudios	N° de participantes		Cocientes de probabilidades no ajustados		I ² para heterogeneidad	N° de estudios	N° de participantes		Cocientes de probabilidades no ajustados		I ² para heterogeneidad				
		Pacientes	Controles	OR	IC del 95%			p	Pacientes	Controles	OR		IC del 95%	p		
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>																
Trastorno bipolar	4	19,562	1,526,110	1.73	1.11	2.71	0.02	91	4	2,640	1,423,135	1.28	0.90	1.80	0.17	52
Trastorno depresivo mayor	3	1,577	47,851	2.08	1.51	2.88	<0.001	58	7	7,050	43,570	1.75	1.36	2.26	<0.001	69
Esquizofrenia	10	190,584	4,100,315	1.23	0.92	1.65	0.16	99	5	42,076	3,860,505	1.38	0.93	2.05	0.11	96
Enfermedades mentales graves	1	146	2,083	1.59	0.87	2.88	0.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	14	211,869	7,808,603	1.59 ^a	1.32	1.91	<0.001	99	11	51,766	5,325,871	1.53 ^a	1.27	1.83	<0.001	94
<i>Cardiopatía isquémica</i>																
Trastorno bipolar	3	19,504	1,524,771	1.75	1.11	2.77	0.02	94	1	2,582	1,421,796	0.94	0.79	1.11	0.49	-
Trastorno depresivo mayor	1	958	35,691	2.44	2.13	2.79	<0.0001	-	3	6,323	41,882	2.52	1.81	3.52	<0.001	93
Esquizofrenia	8	187,359	4,086,191	1.03	0.85	1.25	0.76	98	1	399	120,044	1.52	1.48	1.56	<0.001	-
Enfermedades mentales graves	1	146	2,083	1.02	0.56	1.83	0.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	8	207,967	4,160,030	1.80 ^b	1.62	2.00	<0.001	98	5	9,304	1,583,722	1.51 ^f	1.47	1.55	<0.001	90
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>																
Trastorno bipolar	3	2,741	1,458,826	1.68	1.07	2.63	0.03	47	2	2,582	1,421,796	1.06	0.85	1.31	0.62	0
Trastorno depresivo mayor	3	1,577	47,851	2.24	1.33	3.79	0.003	81	2	656	349	1.64	0.96	2.78	0.07	72
Esquizofrenia	5	41,071	37,77,039	1.63	1.19	2.24	0.003	96	3	32,196	2,413,768	2.05	1.59	2.64	<0.001	61
Enfermedades mentales graves	1	146	2,083	1.02	0.56	1.83	0.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	10	45,535	5,454,785	1.63 ^g	1.31	2.02	<0.0001	93	6	35,434	3,835,913	1.42 ^h	1.21	1.66	<0.001	90
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>																
Trastorno bipolar	1	2,582	1,421,796	1.38	1.03	1.84	0.03	-	1	2,582	1,421,796	1.11	0.80	1.54	0.53	0
Trastorno depresivo mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esquizofrenia	5	40,984	3,743,431	1.71	1.36	2.15	<0.001	92	3	41,474	5,708,425	1.60	1.06	2.40	0.02	97
Enfermedades mentales graves	1	146	2,083	1.59	0.87	2.88	0.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	6	43,712	5,167,189	1.57 ^d	1.32	1.87	<0.001	88	4	44,056	7,130,221	1.28 ^h	0.99	1.65	0.06	96

Los valores en negrita representan resultados significativos
 Prueba de Egger para el sesgo: ^a2.24, $p = 0.53$; ^b6.41, $p = 0.03$ (OR ajustado conforme al procedimiento de ajuste y relleno de Dival & Tweedie: 1.35, IC del 95%: 0.98-1.83); ^c1.69, $p = 0.24$; ^d2.39, $p = 0.15$; ^e1.73, $p = 0.18$; ^f0.17, $p = 0.93$; ^g2.59, $p = 0.07$; ^h5.26, $p = 0.20$

Tabla 4. Metanálisis de estudios longitudinales con evaluación de sesgo de publicación

	Metanálisis de riesgo relativo no ajustado						Metanálisis de cociente de riesgos instantáneos ajustado con respecto a covariables								
	Nº de estudios	Nº de participantes		Riesgo relativo no ajustado		I ² para heterogeneidad	Nº de estudios	Nº de participantes		Cocientes de probabilidades no ajustados		I ² para heterogeneidad			
		Pacientes	Controles	OR	IC del 95%			p	Pacientes	Controles	OR		IC del 95%	p	
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>															
Trastorno bipolar	12	66,549	9,606,575	1.50	1.28	1.75	<0.0001	76	91,187	6,967,728	1.57	1.28	1.93	<0.0001	91
Trastorno depresivo mayor	13	328,431	800,718	1.29	0.92	1.81	0.14	99	282,621	682,045	1.72	1.48	2.00	<0.0001	67
Esquizofrenia	16	361,294	16,096,125	1.21	1.006	1.45	0.04	98	296,778	7,176,374	1.95	1.41	2.70	<0.0001	99
Enfermedades mentales graves	2	874,022	52,709,922	2.44	1.13	5.25	0.02	74	798	31,724	3.24	2.15	4.88	<0.0001	0
Combinadas	33	1,630,296	76,031,192	1.38 ^a	1.23	1.54	<0.0001	98	671,384	14,335,203	1.78 ^s	1.60	1.98	<0.0001	95
<i>Cardiopatías químicas</i>															
Trastorno bipolar	4	25,286	9,200,196	1.95	1.20	3.17	0.007	96	19,129	6,789,683	1.16	0.76	1.78	0.49	87
Trastorno depresivo mayor	6	14,3671	515,187	1.15	0.71	1.85	0.57	98	99,028	392,210	1.63	1.33	2.00	<0.0001	80
Esquizofrenia	8	169,507	15,446,625	0.93	0.81	1.08	0.33	87	75,860	6,348,965	1.59	1.08	2.35	0.02	95
Enfermedades mentales graves	1	873,898	52,693,301	1.80	1.74	1.86	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinados	17	1,212,362	75,235,865	1.75 ^b	1.69	1.80	<0.0001	99	194,017	13,530,858	1.54 ^h	1.30	1.82	<0.0001	92
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>															
Trastorno bipolar	6	32,898	9,082,511	1.92	1.13	3.26	0.02	97	23,831	6,649,375	1.60	0.99	2.57	0.05	85
Trastorno depresivo mayor	4	8,121	41,665	1.55	1.02	2.35	0.04	77	7,046	38,853	2.04	1.05	3.96	0.04	74
Esquizofrenia	8	243,254	15,475,608	1.48	1.21	1.81	<0.0001	96	157,964	6,425,336	1.57	1.09	2.25	0.02	95
Enfermedades mentales graves	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinados	17	284,273	22,187,932	1.53 ^c	1.29	1.82	<0.0001	96	188,841	13,113,564	1.64 ^f	1.26	2.14	<0.0001	90

Tabla 4. Metanálisis de estudios longitudinales con evaluación de sesgo de publicación (*continuación*)

	Metanálisis de riesgo relativo no ajustado						Metanálisis de cociente de riesgos instantáneos ajustado con respecto a covariables									
	N° de estudios	N° de Pacientes	N° de participantes	Riesgo relativo no ajustado		I ² para heterogeneidad	N° de estudios	N° de Pacientes	N° de participantes	Cocientes de probabilidades no ajustados		I ² para heterogeneidad				
				OR	IC del 95%					OR	IC del 95%					
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>																
Trastorno bipolar	1	6,215	2,411,852	11.52	9.37	23.14	<0.0001	-	1	58	1,339	2.27	1.49	3.45	<0.0001	0
Trastorno depresivo mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	2	351	40,339	2.02	1.48	2.75	<0.0001	0
Esquizofrenia	3	85,290	9,050,272	1.80	1.15	2.79	0.009	84	-	-	-	-	-	-	-	-
Enfermedades mentales graves	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	4	91,505	11,459,059	8.24d	6.84	9.94	<0.0001	99	2	409	41,678	2.10	1.64	2.70	<0.0001	0
<i>Vasculopatías periféricas</i>																
Trastorno bipolar	1	6,215	2,411,852	3.44	2.70	4.38	<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trastorno depresivo mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esquizofrenia	3	85,290	9,050,272	0.96	0.43	2.17	0.92	93	-	-	-	-	-	-	-	-
Enfermedades mentales graves	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combinadas	9	1,505	11,402,868	3.11 ^e	2	.46	3.91	<0.0001	98	-	-	-	-	-	-	-
<i>Muerte debida a enfermedades cardiovasculares</i>																
Trastorno bipolar	5	37,144	356,298	1.31	0.94	1.83	0.11	75	3	17,420	162,231	1.65	1.10	2.47	0.02	88
Trastorno depresivo mayor	5	18,112	283,746	1.30	0.59	2.86	0.51	99	7	183,297	282,014	1.63	1.25	2.13	<0.0001	81
Esquizofrenia	9	53,779	7,179,454	1.26	0.84	1.90	0.27	96	9	152,690	6,872,808	2.45	1.64	3.65	<0.0001	6
Enfermedades mentales graves	3	874,146	52,714,134	2.99	2.84	3.13	<0.0001	0	3	798	31,724	2.75	1.32	5.73	0.007	75
Combinadas	18	1,151,181	60,287,400	2.89 ^f	2.75	3.03	<0.0001	99	16	353,407	7,317,053	1.85 ^g	1.53	2.24	<0.0001	95

Prueba de Egger para el sesgo: ^a0.44, $p = 0.80$; ^b1.24, $p = 0.71$; ^c0.03, $p = 0.96$; ^d8.07, $p = 0.37$; ^e3.08, $p = 0.60$; ^f3.66, $p = 0.20$; ^g1.16, $p = 0.31$; ^h0.13, $p = 0.92$; ⁱ2.57, $p = 0.07$; ^j1.19, $p = 0.43$

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Estudio	Criterios diagnósticos claros	Grupo de control	Controles equiparados	Análisis ajustados con respecto a covariables	Factores de riesgo cardiovascular comunicados	Seguimiento al inicio durante un mínimo de 5 años
<i>Estudios transversales</i>						
Beyer et al ²²	Y	N	N	N	Y	N
Bresee et al ²³	Y	Y	N	Y	Y	N
Bresee et al ²⁴	Y	Y	N	Y	Y	N
Chen et al ²⁵	Y	N	N	N	Y	N
Curkendall et al ²⁶	Y	Y	Y	Y	Y	N
Devantier et al ²⁷	Y	Y	Y	N	Y	N
Hagg et al ²⁸	Y	N	N	N	Y	N
Herbst et al ²⁹	Y	Y	N	Y	N	N
Huang et al ³⁰	Y	Y	N	Y	Y	N
Hyde et al ³¹	Y	N	N	N	Y	N
Kilbourne et al ³²	Y	N	N	N	Y	N
Kilbourne et al ³³	Y	Y	N	Y	Y	N
Lindegard ³⁴	Y	Y	N	N	N	N
Maina et al ³⁵	Y	N	N	N	Y	N
Morden et al ³⁶	Y	Y	Y	Y	Y	N
Munoli et al ³⁷	Y	N	N	N	Y	N
Nielsen et al ³⁸	Y	N	N	N	Y	N
Niranjan et al ³⁹	Y	Y	N	Y	Y	N
Oreski et al ⁴⁰	Y	Y	N	N	Y	N
Prieto et al ⁴¹	Y	N	N	N	Y	N
Scherrer et al ⁴²	Y	Y	N	N	N	N
Scott et al ⁴³	Y	Y	N	Y	N	N
Shen et al ⁴⁴	Y	Y	Y	Y	Y	N
Smith et al ⁴⁵	Y	Y	N	Y	Y	N
Smith et al ⁴⁶	Y	Y	N	Y	Y	N
Swain et al ⁴⁷	Y	Y	N	Y	N	N
Zilkens et al ⁴⁸	Y	Y	Y	N	N	N
<i>Estudios longitudinales</i>						
Almeida et al ⁴⁹	Y	Y	Y	N	Y	Y
Bremmer et al ⁵⁰	Y	Y	Y	N	Y	Y
Butnorieni et al ⁵¹	Y	Y	Y	N	N	Y
Callaghan et al ⁵²	Y	Y	Y	Y	Y	N
Callaghan et al ⁵³	Y	Y	Y	Y	Y	N
Carney et al ⁵⁴	Y	Y	Y	N	Y	N
Chen et al ⁵⁵	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Clouse et al ⁵⁶	Y	Y	Y	N	Y	Y
Coryell et al ⁵⁷	Y	Y	N	N	N	Y
Crump et al ⁵⁸	Y	Y	Y	N	N	Y
Crump et al ⁵⁹	Y	Y	Y	N	Y	Y
Davis et al ⁶⁰	Y	Y	Y	N	Y	N
Davydow et al ⁶¹	Y	Y	Y	N	N	Y
Enger et al ⁶²	Y	Y	Y	Y	Y	N
Fiedorowicz et al ⁶³	Y	Y	Y	N	Y	Y
Filik et al ⁶⁴	Y	Y	Y	N	Y	N
Fors et al ⁶⁵	Y	Y	Y	N	Y	
Gasse et al ⁶⁶	Y	Y	Y	N	N	Y
Goldstein et al ⁶⁷	Y	Y	Y	N	Y	N
Healy et al ⁶⁸	Y	Y	N	N	N	Y
Hendrie et al ⁶⁹	Y	Y	Y	N	Y	Y
Hou et al ⁷⁰	Y	Y	N	N	N	Y
Hsieh et al ⁷¹	Y	Y	N	N	N	N

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	Criterios diagnósticos claros	Grupo de control	Controles equiparados	Análisis ajustados con respecto a covariables	Factores de riesgo cardiovascular comunicados	Seguimiento al inicio durante un mínimo de 5 años
Huang et al ⁷²	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ifteni et al ⁷³	Y	Y	N	N	N	Y
Jakobsen et al ⁷⁴	Y	Y	Y	Y	N	Y
Janszky et al ⁷⁵	Y	Y	Y	N	Y	Y
Jokinen & Nordstrom et al ⁷⁶	Y	Y	N	N	N	Y
Joukamaa et al ⁷⁷	Y	Y	Y	N	N	Y
Kendler et al ⁷⁸	Y	Y	Y	N	N	Y
Kiviniemi et al ⁷⁹	Y	Y	N	N	N	Y
Lahti et al ⁸⁰	Y	Y	Y	N	Y	Y
Lan et al ⁸¹	Y	Y	N	N	Y	Y
Laursen et al ⁸²	Y	Y	Y	N	N	Y
Laursen et al ⁸³	Y	Y	Y	N	N	Y
Lemogne et al ⁸⁴	Y	Y	Y	N	Y	Y
Li et al ⁸⁵	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lin et al ⁸⁶	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lin et al ⁸⁷	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lin et al ⁸⁸	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Maina et al ⁸⁹	Y	Y	N	N	N	Y
McDermott et al ⁹⁰	Y	Y	Y	N	N	Y
Murray-Thomas et al ⁹¹	Y	Y	Y	N	N	N
Olfson et al ⁹²	Y	Y	N	N	N	Y
Osborn et al ⁹³	Y	Y	Y	N	Y	Y
Pratt et al ⁹⁴	Y	Y	Y	N	Y	Y
Prieto et al ⁹⁵	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Rahman et al ⁹⁶	Y	Y	Y	Y	Y	N
Ramsey et al ⁹⁷	Y	Y	Y	N	Y	Y
Saint Onge et al ⁹⁸	Y	Y	Y	N	Y	Y
Scherrer et al ⁹⁹	Y	Y	Y	N	Y	Y
Schoepf & Heun ¹⁰⁰	Y	Y	Y	Y	N	Y
Schoepf et al ¹⁰¹	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shan et al ¹⁰²	Y	Y	Y	N	Y	Y
Stewart et al ¹⁰³	Y	Y	N	N	N	Y
Surtees et al ¹⁰⁴	Y	Y	Y	N	N	Y
Ting et al ¹⁰⁵	Y	Y	Y	N	Y	Y
Torniaainen et al ¹⁰⁶	Y	Y	Y	Y	N	Y
Tsai et al ¹⁰⁷	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Tsan et al ¹⁰⁸	Y	Y	N	N	Y	Y
van Marwijk et al ¹⁰⁹	Y	Y	Y	Y	Y	N
Weeke et al ¹¹⁰	Y	Y	N	N	N	N
Westman et al ¹¹¹	Y	Y	Y	N	N	Y
Wu et al ¹¹²	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wu et al ¹¹³	Y	Y	Y	N	Y	Y

N, no; Y, sí

años de seguimiento. Los pacientes con EMG muestran un incremento del 53% en el riesgo de tener ECV, un incremento de un 78% en el riesgo de presentar ECV y un aumento del 85% en el riesgo de mortalidad por ECV en comparación con la población general equiparada por regiones.

Este estudio proporciona una representación epidemiológica mundial de las tasas de prevalencia e incidencia de ECV en personas con EMG e informa la prevalencia y la incidencia absolutas más bajas en Asia, las cuales aumentan en diversas partes de Europa y Norteamérica y alcanzan los niveles más altos en

Tabla 6. Prevalencia e incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) en enfermedades mentales graves estratificadas según región

Estratos regionales	Detalles del análisis	Prevalencia de ECV	Incidencia de ECV	Cocientes de riesgo para nuevos casos de ECV	Cocientes de riesgos instantáneos ajustados para nuevos casos de ECV
Asia	Estimación combinada, % (IC del 95%)	5,4 (4,3-6,7)	2,6 (1,9-3,6)	1,63 (1,31-2,04)	1,75 (1,38-2,22)
	Valor de la p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Heterogeneidad, I2 (valor de la p)	98 (<0,0001)	100 (<0,0001)	99 (<0,0001)	96 (<0,0001)
	Número de comparaciones	8	12	9	10
Europa	Estimación combinada, % (IC del 95%)	9,7 (6,5-14,2)	3,4 (2,2-5,3)	1,17 (0,96-1,42)	1,88 (1,44-2,46)
	Valor de la p	<0,0001	<0,0001	0,11	<0,0001
	Heterogeneidad, I2 (valor de la p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	97 (<0,0001)	96 (<0,0001)
	Número de comparaciones	9	35	20	22
Norteamérica	Estimación combinada, % (IC del 95%)	14,6 (12,0-17,7)	4,6 (3,4-6,2)	1,39 (0,91-2,12)	1,88 (1,62-2,19)
	Valor de la p	<0,0001	<0,0001	0,13	<0,0001
	Heterogeneidad, I2 (valor de la p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	97 (<0,0001)	62 (0,003)
	Número de comparaciones	17	15	11	11
Oceanía	Estimación combinada, % (IC del 95%)	20,6 (10,9-35,4)	26,3 (24,1-28,6)	1,52 (1,40-1,66)	1,58 (1,41-1,78)
	Valor de la p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Heterogeneidad, I2 (valor de la p)	97 (<0,0001)	100 (<0,0001)	0 (0,72)	0 (0,84)
	Número de comparaciones	4	3	3	3
	p (diferencia entre regiones)	<0,0001	<0,0001	0,08	0,29

Oceanía. Sin embargo, en análisis con suficientes números de estudios disponibles, ni los RR ni los HR ajustados indicaron un riesgo de incidencia de ECV significativamente diferente en las diferentes regiones, lo que significa que los pacientes con EMG tienen un incremento en el riesgo en el todo el mundo y que las intervenciones para reducir el riesgo de ECV son necesarias con la misma urgencia en todas las regiones. Así mismo, si bien la prevalencia y la incidencia de cada ECV en personas con EMG muestran algunas variaciones menores, los individuos con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia claramente tienen un riesgo de muertes relacionadas con ECV mayor que los controles estratificados en la población, por lo que se necesita acción urgente.

Pudimos identificar algunos moderadores importantes del aumento del riesgo de ECV susceptibles de acción, tales como el uso de antipsicóticos, el incremento del índice de masa corporal y el aumento de ECV iniciales. Con base en estos resultados, es indispensable que los médicos: a) sólo utilicen antipsicóticos, sobre todo para los trastornos no psicóticos, cuando se han intentado suficientemente opciones de tratamiento alternativas con menos potencial de riesgo de ECV; y b) detección y control de las ECV emergentes y existentes así como sus factores de riesgo, que comprenden aumento de peso y aumento del índice de masa corporal. Nuestros datos, que se suman a la investigación que demuestra una prevalencia significativamente más alta de síndrome metabólico en personas con EMG que en controles¹¹⁴, claramente indican que hay una necesidad urgente de evitar y controlar el riesgo de ECV en esta población.

Nuestros resultados que demuestran una mayor prevalencia de ECV en poblaciones con EMG por contraposición a controles en estudios más recientes también son inquietantes, ya

que respaldan datos acumulados que indican que la prevención secundaria ha sido mucho menos satisfactoria en la población con EMG que en la población general, lo que ha llevado a una ampliación de la brecha de mortalidad en años recientes^{49,115,116}. Nuestros hallazgos confirman estudios previos de que el uso de medicación antipsicótica se asocia al incremento del riesgo de ECV^{13,117,118}. Sin embargo, debido a las publicaciones en los datos publicados, no pudimos explorar variaciones en los perfiles de riesgo de ECV entre diferentes medicamentos antipsicóticos^{13,117-120}. Investigación previa ha señalado que los máximos riesgos cardiometabólicos se asocian a la clozapina y la olanzapina, en tanto que el riesgo más bajo es con aripiprazol, ziprasidona, lurasidona, amisulprida y antipsicóticos típicos de gran potencia^{13,117-122}. Sin embargo, en este contexto también es importante señalar que los antipsicóticos pueden reducir la mortalidad relacionada con ECV, según se informa por ejemplo en estudios de bases de datos nacionales filandeses⁷⁹ y suecos¹²³, cuyos resultados son muy generalizables. Estos datos subrayan que el control de los síntomas y la mejora funcional benefician tanto a la salud psiquiátrica como a la salud general, ya que las enfermedades psiquiátricas graves afectan significativamente a las conductas relacionadas con el estilo de vida, la búsqueda de atención médica y el apego a los tratamientos médicos. En consecuencia, los beneficios de mejorar el estado psiquiátrico con antipsicóticos y otros psicoactivos deben ponderarse muy bien tomando en cuenta su potencial de incremento en el riesgo cardiometabólico, que es diferente para los compuestos disponibles^{13,117}.

Puesto que la utilización de medicación antipsicótica modera el riesgo de ECV y dado que los antipsicóticos se utilizan cada vez más como tratamientos de primera opción para trastornos

no psicóticos mucho más frecuentes, incluidos el trastorno bipolar¹²⁴ y el trastorno depresivo mayor con respuesta no óptima al tratamiento antidepresivo¹²⁵, aumenta bastante la cantidad de personas con un incremento en el riesgo de ECV. Por lo tanto, se necesita incluso con más urgencia investigación sobre los mecanismos subyacentes del incremento en el riesgo de ECV después de iniciar la farmacoterapia con el fin de desarrollar tratamientos preventivos y curativos más eficaces y dirigidos. Los estudios también debieran analizar si diferentes subtipos clínicos de depresión (es decir, melancólica, psicótica, atípica o indiferenciada) y trastorno bipolar (por ejemplo, trastorno ciclo-tímico de tipo 1 o 2), determinados estados afectivos (maníacos, depresivos, mixtos o eufímicos), o diferentes antipsicóticos, antidepresivos o estabilizadores afectivos¹³ moderan significativamente el riesgo de ECV.

Además, la fisiopatología subyacente a la relación entre las EMG y el riesgo de ECV es compleja y no se ha dilucidado bien, por lo que claramente precisa más investigación. Evidencia emergente indica que las EMG y las ECV tienen en común características fisiopatológicas, tales como disfunción hipotalámico-hipofisaria-suprarrenal-mitocondrial, activación inmunitaria periférica, neuroinflamación, estrés oxidativo y nitrosativo, así como vínculos genéticos comunes e interacciones epigenéticas¹²⁶. Sin embargo, puesto que estos diferentes mecanismos probablemente interactúan, se necesita con urgencia investigación que integre estas vías. Más allá de evaluaciones mecanicistas, tales estudios también deben investigar los efectos generales y específicos de las mejoras en la salud física sobre los desenlaces en las EMG.

En investigaciones futuras también se debiera evaluar los esquemas de vigilancia óptima para diferentes subgrupos de pacientes estratificados así como la sincronización más eficaz y la eficacia de intervenciones preventivas primarias, secundarias y terciarias^{120,127}. En este sentido, los estudios debieran evaluar exhaustivamente variables moderadoras y mediadoras del riesgo de ECV, lo que incluye el tipo y la duración del uso de medicamentos psicoactivos específicos, actividad física (que comprende la vigilancia pasiva a través de actimetría o tecnología con teléfonos móviles), dieta, tabaquismo, índice de masa corporal, antecedentes personales y familiares de ECV, a fin de identificar subgrupos de pacientes que pueden necesitar diferentes esquemas de vigilancia o de intervenciones. También se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para documentar con precisión el surgimiento de variables físicas y de salud mental y de economía sanitaria más distales en relación con la identificación temprana y el control de factores de riesgo de ECV y ECV manifiestas en personas con EMG.

Por último, puesto que las personas con EMG tienen un estilo de vida no saludable y a menudo toman medicamentos psicoactivos por periodos prolongados, se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar si los modelos predictores actuales basados en la magnitud de los efectos habituales del factor de riesgo de ECV observados en la población general se aplican o es necesario ajustarlos a la población con EMG⁹³, en quienes los factores de riesgo de ECV también surgen a una edad mucho más temprana^{117,128}.

Si bien este es el metanálisis más exhaustivo del riesgo de ECV en personas con EMG que se haya realizado hasta el pre-

sente, reconocemos varias limitaciones que en gran parte están relacionadas con factores relativos a los datos primarios. En primer lugar, se comunicó inadecuadamente la información sobre la conducta relacionada con el estilo de vida (por ejemplo, actividad física), lo que impidió la evaluación metanalítica de estos factores importantes como variables moderadoras o mediadoras. Las personas con EMG tienen menos probabilidades que la población general de realizar actividades físicas y tienen niveles más altos de conducta sedentaria²⁹, fuman más¹³⁰, consumen tipos de alimentación que son más altos en lípidos saturados y azúcares refinados, y que son bajas en frutas y verduras¹³¹, todos los factores relevantes para el riesgo de ECV. En segundo lugar, variables como los subtipos clínicos de trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, gravedad de síntomas negativos en personas con esquizofrenia y utilización concomitante o previa de antipsicóticos específicos, antidepresivos y estabilizadores afectivos no se comunicaron o se comunicaron en forma insuficiente o no se controlaron adecuadamente en casi todos los estudios disponibles. En tercer lugar, como cabe esperar cuando se combinan datos observacionales¹³², muchos de los resultados eran moderada a altamente heterogéneos. Sin embargo, de acuerdo con las directrices de MOOSE¹³³, llevamos a cabo análisis de metarregresión y pudimos explicar parte de la heterogeneidad observada. Además, todos nuestros resultados permanecieron robustos después del ajuste con respecto al sesgo de publicación potencial con el análisis de ajuste y relleno.

En conclusión, las EMG combinadas en conjunto se relacionaron significativamente en los estudios transversales con ECV, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y muerte relacionada con ECV. Además, en estudios longitudinales, cada grupo de diagnóstico específico de EMG se relacionó significativamente con ECV y mortalidad relacionada con ECV. Así mismo, la esquizofrenia se relacionó con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, en tanto que el trastorno bipolar se relacionó con insuficiencia cardíaca congestiva, y el trastorno depresivo mayor se relacionó con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva.

Es importante que nuestros datos confirman que las ECV se asocian a un incremento en el riesgo de mortalidad en personas con EMG, lo cual en gran parte explica la esperanza de vida abreviada de personas con EMG en comparación con la población general^{2,4,5}. Por lo demás, demostramos variaciones geográficas en el riesgo de prevalencia e incidencia de ECV en poblaciones con EMG, pero ninguna variancia regional significativa en la diferencia en el riesgo de ECV en comparación con la población general específica de regiones. Por último, el hecho de que la utilización de antipsicótico, el mayor índice de masa corporal y la ECV inicial incrementaron significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad de ECV subraya la necesidad urgente de limitar el uso de antipsicótico a las poblaciones que verdaderamente los necesitan, optando primero por los antipsicóticos que conllevan menos riesgo en el algoritmo de tratamiento, evaluando con regularidad a todos los pacientes con EMG para detectar factores de riesgo de ECV y trastornos, y abordando de manera intensiva cuales quiera anomalías identificadas.

AGRADECIMIENTOS

B. Stubbs and F. Gaughran recibieron apoyo del National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South London en King's College Hospital NHS Foundation Trust. F. Gaughran también es financiado por el esquema de financiación de National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care y por el Stanley Medical Research Institute. Los puntos de vista expresados en esta publicación son de los autores y no necesariamente los de las instituciones que los financian. C.U. Correll, M. Solmi y N. Veronese son primeros autores conjuntos del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang CK, Hayes RD, Perera G et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 2011;6:e19590.
2. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
3. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:418-26.
4. Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195-201.
5. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
6. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2016;95:e2815.
7. Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
8. Dong JY, Zhang YH, Tong J et al. Depression and risk of stroke: a metaanalysis of prospective studies. *Stroke* 2012;43:32-7.
9. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:613-26.
10. Prieto ML, Cuellar-Barboza AB, Bobo WV et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:342-53.
11. Fan Z, Wu Y, Shen J et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47:1549-56.
12. Li M, Fan YL, Tang ZY et al. Schizophrenia and risk of stroke: a metaanalysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2014;173:588-90.
13. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8:336-41.
15. Biostat. Comprehensive Meta-Analysis. <https://www.meta-analysis.com>.
16. DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp Clin Trials* 2007;28:105-14.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
18. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
19. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
20. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
22. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-4.
23. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a populationbased study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
24. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:327-32.
25. Chen PH, Gildengers AG, Lee CH et al. High serum sodium level in affective episode associated with coronary heart disease in old adults with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Med* 2015;50:422-33.
26. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 715-20.
27. Devantier TA, Norgaard BL, Ovrehus KA et al. Coronary plaque volume and composition assessed by computed tomography angiography in patients with late-onset major depression. *Psychosomatics* 2014;55:243-51.
28. Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
29. Herbst S, Pietrzak RH, Wagner J et al. Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2007;69:729-34.
30. Huang KL, Su TP, Chen TJ et al. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:401-9.
31. Hyde N, Dodd S, Venugopal K et al. Prevalence of cardiovascular and metabolic events in patients prescribed clozapine: a retrospective observational, clinical cohort study. *Curr Drug Saf* 2015;10:125-31.
32. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. General-medical conditions in older patients with serious mental illness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:250-4.
33. Kilbourne AM, Post EP, Bauer MS et al. Therapeutic drug and cardiovascular disease risk monitoring in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;102:145-51.
34. Lindegard B. Physical illness in severe depressives and psychiatric alcoholics in Gothenburg, Sweden. *J Affect Disord* 1982;4:383-93.
35. Maina G, D'Ambrosio V, Aguglia A et al. Bipolar disorders and metabolic syndrome: a clinical study in 185 patients. *Riv Psichiatr* 2010;45:34-40.
36. Morden NE, Lai Z, Goodrich DE et al. Eight-year trends of cardiometabolic morbidity and mortality in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:368-79.
37. Munoli RN, Prahara SK, Sharma PS. Co-morbidity in bipolar disorder: a retrospective study. *Indian J Psychol Med* 2014;36:270-5.

38. Nielsen J, Juel J, Alzuhairi KS et al. Unrecognised myocardial infarction in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2015;27:106-12.
39. Niranjana A, Corujo A, Ziegelstein RC et al. Depression and heart disease in US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:254-61.
40. Oreski I, Jakovljevic M, Aukst-Margetic B et al. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatr Danub* 2012;24:80-5.
41. Prieto ML, McElroy SL, Hayes SN et al. Association between history of psychosis and cardiovascular disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:518-27.
42. Scherrer JF, Xian H, Buchholz KK et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med* 2003;65:548-57.
43. Scott KM, de Jonge P, Alonso J et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol* 2013;168:5293-9.
44. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in intensive care unit patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2011;73:620-6.
45. Smith DJ, Langan J, McLean G et al. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3.
46. Smith DJ, Martin D, McLean G et al. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med* 2013;11:263.
47. Swain NR, Lim CC, Levinson D et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent non-fatal, self-reported stroke. *J Psychosom Res* 2015;79:130-6.
48. Zilkens RR, Bruce DG, Duke J et al. Severe psychiatric disorders in midlife and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res* 2014;11:681-93.
49. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB et al. Mortality among people with severe mental disorders who reach old age: a longitudinal study of a community-representative sample of 37,892 men. *PLoS One* 2014;9: e111882.
50. Bremner MA, Hoogendijk WJ, Deeg DJ et al. Depression in older age is a risk factor for first ischemic cardiac events. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:523-30.
51. Butnoriene J, Bunevicius A, Saudargiene A et al. Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *Int J Cardiol* 2015;190:360-6.
52. Callaghan RC, Boire MD, Lazo RG et al. Schizophrenia and the incidence of cardiovascular morbidity: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2009;115:325-32.
53. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord* 2010;122:118-23.
54. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
55. Chen MH, Li CT, Hsu JW et al. Atopic diseases and subsequent ischemic stroke among patients with schizophrenia: a nationwide longitudinal study. *Psychosom Med* 2015;77:1031-8.
56. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE et al. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376-83.
57. Coryell W, Turvey C, Leon A et al. Persistence of depressive symptoms and cardiovascular death among patients with affective disorder. *Psychosom Med* 1999;61:755-61.
58. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931-9.
59. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
60. Davis J, Fujimoto RY, Juarez DT et al. Major depression associated with rates of cardiovascular disease state transitions. *Am J Manag Care* 2008;14:125-8.
61. Davydow DS, Ribe AR, Pedersen HS et al. Serious mental illness and risk for hospitalizations and rehospitalizations for ambulatory care-sensitive conditions in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Med Care* 2016;54:90-7.
62. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:19-27.
63. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J et al. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med* 2009;71:598-606.
64. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
65. Fors BM, Isacson D, Bingeors K et al. Mortality among persons with schizophrenia in Sweden: an epidemiological study. *Nord J Psychiatry* 2007;61:252-9.
66. Gasse C, Laursen TM, Baune BT. Major depression and first-time hospitalization with ischemic heart disease, cardiac procedures and mortality in the general population: a retrospective Danish population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:532-40.
67. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S et al. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry* 2015;76:163-9.
68. Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open* 2012;2.
69. Hendrie HC, Tu W, Tabbey R et al. Health outcomes and cost of care among older adults with schizophrenia: a 10-year study using medical records across the continuum of care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:427-36.
70. Hou PY, Hung GC, Jhong JR et al. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:395-401.
71. Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SS et al. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:299-305.
72. Huang CJ, Hsieh MH, Hou WH et al. Depression, antidepressants, and the risk of coronary heart disease: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168:4711-6.
73. Ifteni P, Correll CU, Burtea V et al. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014;155:72-6.
74. Jakobsen AH, Foldager L, Parker G et al. Quantifying links between acute myocardial infarction and depression, anxiety and schizophrenia using case register databases. *J Affect Disord* 2008;109:177-81.
75. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I et al. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:31-7.
76. Jokinen J, Nordstrom P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord* 2009;116:88-92.
77. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P et al. Mental disorders and causespecific mortality. *Br J Psychiatry* 2001;179:498-502.
78. Kendler KS, Gardner CO, Fiske A et al. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:857-63.

79. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:274-80.
80. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
81. Lan CC, Liu CC, Lin CH et al. A reduced risk of stroke with lithium-exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord* 2015;17:705-14.
82. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One* 2011;6:e24597.
83. Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2014;44:1625-37.
84. Lemogne C, Nabi H, Melchior M et al. Mortality associated with depression as compared with other severe mental disorders: a 20-year followup study of the GAZEL cohort. *J Psychiatr Res* 2013;47:851-7.
85. Li CT, Bai YM, Tu PC et al. Major depressive disorder and stroke risks: a 9-year follow-up population-based, matched cohort study. *PLoS One* 2012; 7:e46818.
86. Lin HC, Chen YH, Lee HC et al. Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:273-9.
87. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007;100:49-54.
88. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;101:234-41.
89. Maina G, Bechon E, Rigardetto S et al. General medical conditions are associated with delay to treatment in patients with bipolar disorder. *Psychosomatics* 2013;54:437-42.
90. McDermott S, Moran R, Platt T et al. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. *Community Ment Health J* 2005;41:747-55.
91. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:247486.
92. Olsson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72: 1172-81.
93. Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry* 2015;72:143-51.
94. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
95. Prieto ML, Schenck LA, Kruse JL et al. Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar I disorder: a population-based Cohort Study. *J Affect Disord* 2016;194:120-7.
96. Rahman I, Humphreys K, Bennet AM et al. Clinical depression, antidepressant use and risk of future cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 2013;28:589-95.
97. Ramsey CM, Leoutsakos JM, Mayer LS et al. History of manic and hypomanic episodes and risk of incident cardiovascular disease: 11.5 year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *J Affect Disord* 2010;125:35-41.
98. Saint Onge JM, Krueger PM, Rogers RG. The relationship between major depression and nonsuicide mortality for U.S. adults: the importance of health behaviors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2014;69:622-32.
99. Scherrer JF, Garfield LD, Chrusciel T et al. Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1729-34.
100. Schoepf D, Heun R. Bipolar disorder and comorbidity: increased prevalence and increased relevance of comorbidity for hospital-based mortality during a 12.5-year observation period in general hospital admissions. *J Affect Disord* 2014;169:170-8.
101. Schoepf D, Uppal H, Potluri R et al. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:3-28.
102. Shah AJ, Veledar E, Hong Y et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1135-42.
103. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;76:29-37.
104. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
105. Ting RZ, Lau ES, Ozaki R et al. High risk for cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic patients with major depression—a 7-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *J Affect Disord* 2013;149:129-35.
106. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
107. Tsai KY, Lee CC, Chou YM et al. The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: a five-year follow-up study. *Schizophr Res* 2012;138:41-7.
108. Tsan JY, Stock EM, Gonzalez JM et al. Mortality and guideline-concordant care for older patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *BMC Med* 2012;10:147.
109. van Marwijk HW, van der Kooy KG, Stehouwer CD et al. Depression increases the onset of cardiovascular disease over and above other determinants in older primary care patients, a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:40.
110. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987;13:287-92.
111. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K et al. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2013;3.
112. Wu HC, Chou FH, Tsai KY et al. The incidence and relative risk of stroke among patients with bipolar disorder: a seven-year follow-up study. *PLoS One* 2013;8:e73037.
113. Wu SI, Chen SC, Liu SI et al. Relative risk of acute myocardial infarction in people with schizophrenia and bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0134763.
114. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
115. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425-48.
116. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 2013;146:22-7.

117. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
118. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:56-63.
119. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44:2017-28.
120. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
121. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
122. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naive schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
123. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
124. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC et al. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 2012;63:83-6.
125. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl. E1):e04.
126. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13:189-92.
127. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
128. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.
129. Stubbs B, Firth J, Berry A et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative metaanalysis and meta-regression. *Schizophr Res* 2016;176:431-40.
130. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44-50.
131. Bly MJ, Taylor SF, Dalack G et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar Disord* 2014;16:277-88.
132. Speyer H, Norgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
133. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.

DOI:10.1002/wps.20420

¿Ha influido la creciente respuesta al placebo en los resultados de estudios clínicos de antidepresivos? Datos de la US Food and Drug Administration 1987-2013

ARIF KHAN^{1,2}, KAYSEE FAHL MAR¹, JIM FAUCETT¹, SHIRIN KHAN SCHILLING^{1,3}, WALTER A. BROWN⁴

¹Northwest Clinical Research Center, Bellevue, WA, USA; ²Department of Psychiatry, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; ³Department of Psychiatry, University of Connecticut, Hartford, CT, USA; ⁴Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Providence, RI, USA

Hace más de 15 años, se señalaba que la tasa de fracaso de los estudios de antidepresivos era elevada y se consideraba que tales resultados negativos estaban relacionados con la magnitud creciente de la respuesta al placebo. Sin embargo, existe un considerable debate en torno a este fenómeno y su relación con los resultados en estudios clínicos más recientes sobre los antidepresivos. Para investigar esto, obtuvimos acceso a los análisis que hizo la US Food and Drug Administration (FDA) de 16 antidepresivos (85 estudios, 115 grupos de estudio, 23.109 pacientes) aprobados entre 1987 y 2013. Calculamos la magnitud de las respuestas placebo y a antidepresivos, las diferencias entre antidepresivo y placebo, así como las magnitudes de efecto y las tasas de éxito, y comparamos estas medidas en el curso del tiempo. En el análisis exploratorio se investigaron los cambios potenciales en el diseño y la ejecución de los estudios en el curso del tiempo. Como era de esperar, la magnitud de la respuesta al placebo aumentó constantemente en los últimos 30 años, incrementándose un 6,4% ($r = 0,46$, $p < 0,001$) desde el 2000. Contrario a las expectativas, ha ocurrido un aumento similar en la magnitud de la respuesta a antidepresivo (6,0%, $r = 0,37$, $p < 0,001$). En consecuencia, las magnitudes de efecto (0,30 frente a 0,29, $p = 0,42$) y la magnitud de diferencias entre antidepresivo y placebo (10,5% frente a 10,3%, $p = 0,37$) se han mantenido estadísticamente equivalentes. Además, la frecuencia de grupos de estudios positivos se ha incrementado los últimos 15 años (de 47,8% a 63,8%), pero esta diferencia en la frecuencia no ha alcanzado significación estadística. No se implementaron las características de diseño de estudio que previamente se relacionaron con una posible menor magnitud de la respuesta al placebo y no se pudo reproducir su relación con la magnitud de la respuesta al placebo. De los 34 estudios recientes, dos implementaron mejores técnicas de entrevista, pero los dos no tuvieron éxito. Los resultados de este estudio parecen indicar que la relación entre la magnitud de la respuesta al placebo y el resultado de estudios clínicos de antidepresivos en el mejor de los casos es débil. Estos datos indican además que las diferencias entre antidepresivo y placebo son casi similares para los 16 antidepresivos aprobados por la FDA en los últimos 30 años.

Palabras clave: Antidepresivos, estudios clínicos, respuesta al placebo, diferencia entre antidepresivo y placebo, magnitud de efecto, tasa de éxito, mejores técnicas de entrevista.

(*World Psychiatry* 2017;15:181-192)

Quince años después del advenimiento de varios antidepresivos nuevos a mediados de la década de 1980, resultó evidente que la tasa de “éxito” de estudios clínicos de antidepresivos era baja; menos del 50% de los estudios demostraron superioridad estadística de los antidepresivos con respecto al placebo^{1,2}. Después del hallazgo de Walsh et al³ de una respuesta al placebo creciente, se supuso que la tasa de fracaso de estudios clínicos estaba relacionada con este fenómeno⁴.

Investigadores han tratado de determinar si la respuesta al placebo creciente en estudios clínicos de antidepresivos que observaron Walsh et al³ continúa hasta nuestros días. Análisis metanalíticos de estudios clínicos de antidepresivos^{5,6} o de estudios de psicoactivos en general⁷, así como datos a nivel de paciente en estudios sobre la depresión mayor⁸, han convergido para demostrar que la respuesta al placebo ha continuado creciendo en los últimos 15 años. Además, Khin et al⁹ llevaron a cabo un análisis interno para la US Food and Drug Administration (FDA), que al parecer confirmó que la magnitud de la respuesta al placebo seguía aumentando. Aunque este grupo de investigadores tuvo acceso a datos específicos, no identificaron los estudios de antidepresivos que analizaron.

Una voz discordante es un estudio publicado por Furukawa et al¹⁰, que contradice la observación de un aumento en la tasa de respuesta al placebo en estudios más recientes. Estos investigadores realizaron un análisis de 252 estudios sobre depresión, evaluando la tasa de respuesta terapéutica al placebo mediante varias medidas dependientes. Asumieron que la proporción de

las personas con respuesta al placebo, definida como los pacientes como una reducción del 50% o más en los síntomas de depresivos se había mantenido igual desde 1991. Sin embargo, no se ha ofrecido ningún mecanismo para explicar este cambio de una respuesta al placebo creciente a una estable¹¹, ni los autores evaluaron el efecto de tal fenómeno en el resultado de estudios clínicos de antidepresivos.

Las inquietudes en torno al efecto de la respuesta al placebo creciente sobre los estudios clínicos antidepresivos ha motivado una línea de investigación para analizar variables que pronostiquen tasas más altas de respuesta al placebo, con base en análisis a posteriori^{12,13}. Se han propuesto varias hipótesis sobre la base de observaciones asociativas de estos análisis, como la idea de que los pacientes con depresión más graves podrían relativamente no responder al placebo^{14,15}. Sin embargo, la selección prospectiva de pacientes con depresión más grave para estudios clínicos de antidepresivos no ha dado lugar a una reducción en la magnitud de la respuesta al placebo ni a mayores diferencias entre antidepresivo y placebo¹⁶.

La investigación ha establecido otras posibles variables, como la dosis flexible del antidepresor en fase de investigación, que potencialmente demuestra una relación con la reducción de la respuesta al placebo¹⁷. Se ha recomendado utilizar este esquema de dosis flexible en estudios clínicos de antidepresivos pero hasta ahora no se ha implementado del todo. Además, el análisis retrospectivo de estudios previos ha revelado que la respuesta al placebo es más intensa en estudios de duración más prolongada¹⁸

en comparación con los más breves, aunque no se ha evaluado en forma prospectiva este fenómeno.

Otra hipótesis que se ha planteado es que la magnitud de la respuesta al placebo y su variabilidad estuvo relacionada con la escasa fiabilidad entre los profesionales clínicos que valoraron a los pacientes deprimidos¹⁹⁻²¹. Se recomendó entonces que las sesiones con los pacientes se grabasen en audio o en video y fuesen supervisadas por un grupo centralizado de evaluadores específicamente capacitados a fin de incrementar la fiabilidad. Se ha implementado este tipo de técnica de entrevista mejorada, aunque siguen siendo dudosos sus efectos sobre el resultado de estudios de antidepresivos más recientes^{22,23}.

Lo que destaca de estos estudios dirigidos a dilucidar factores que posiblemente mitigan la respuesta al placebo en estudios clínicos antidepresivos es que tales factores son esquivos y complejos, y que su capacidad predictora varía en diferentes contextos²⁴. Esta falta de fructificación para identificar lo que puede moderar la respuesta al placebo en estudios clínicos de antidepresivos ha dado lugar a una forma de nihilismo terapéutico.

De hecho, después de la observación de que la eficacia de antidepresivos en estudios clínicos parece más robusta cuando se ha incluido a pacientes con depresión grave, y que los antidepresivos no funcionan fiablemente mejor que el placebo, se han planteado críticas en torno a la eficacia terapéutica general del antidepresivo y la capacidad para tratar a la población con depresión más leve²⁵⁻²⁸. Sin embargo, otros investigadores no están de acuerdo con este punto de vista y sostienen que la magnitud de la respuesta a antidepresivo o placebo en estudios clínicos no refleja la eficacia terapéutica real de los antidepresivos en el ejercicio clínico ordinario^{29,32}.

Sin embargo, en medio de esta historia de investigación, ha resultado evidente que las expectativas del efecto antidepresivo han cambiado conforme se ha incrementado exponencialmente en los últimos 30 años el empleo de medicamentos psiquiátricos³³. Por ejemplo, se ha informado que en la actualidad uno de cada seis adultos en Estados Unidos ha tomado medicación psiquiátrica (principalmente antidepresivos) en el año previo³⁴, lo que potencialmente indica alta consideración por la eficacia de los antidepresivos.

Esta observación de un potencial incremento en las expectativas con respecto a los antidepresivos ha dado crédito a la teoría de que la respuesta al placebo ha aumentado a consecuencia de las mayores expectativas de los profesionales clínicos y los pacientes. En concreto, estudios que han superado esta teoría³⁵⁻³⁷ han demostrado que cuanto mayor es el riesgo de recibir placebo en un estudio clínico antidepresivo, tanta más baja es la magnitud de la respuesta al placebo. La reserva es que esta teoría no se ha evaluado completamente en forma prospectiva.

Dada la posibilidad de que la magnitud de respuesta al placebo continuase aumentando en estudios clínicos de antidepresivos recientes y pueda haber repercutido en los resultados de estos estudios, llevamos a cabo el presente estudio. Evaluamos datos de análisis médicos y estadísticos de 16 programas de antidepresivos aprobados por la FDA desde 1987 hasta 2013, comparando los estudios clínicos de antidepresivos previos con los más recientes.

Decidimos llevar a cabo este análisis utilizando la base de datos de estudios clínicos de la FDA³⁸ por varios motivos. En

primer lugar, estos datos no están influidos por el sesgo de publicación/investigador/análisis, en tanto que estos sesgos de selectividad son frecuentes en la literatura publicada^{39,40}. En segundo lugar, los hallazgos son verificados como la fuente por el personal de la FDA para darles autenticidad. En tercer lugar, los análisis realizados por la FDA más a menudo proporcionan un análisis que incluye la magnitud de la respuesta al antidepresivo así como la magnitud de la respuesta al placebo, y claramente informan el análisis estadístico utilizado para la aprobación de la eficacia del antidepresivo. Por último, esta base de datos es muy extensa y los números de pacientes son del orden de decenas de miles, lo que permite observar patrones con más confianza.

Planteamos la hipótesis de que la magnitud de la respuesta al placebo ha continuado aumentando en estudios clínicos de antidepresivos más recientes, y que tal incremento puede haber reducido la frecuencia de estudios exitosos. Así mismo, planteamos la teoría de que un incremento en la respuesta al placebo correspondería a una disminución de las diferencias entre antidepresivo y placebo y las magnitudes de efecto observadas de estudios clínicos de antidepresivos más recientes. Por último, exploramos si se han implementado algunas de las características de diseño de investigación o las mejoras en las técnicas de entrevista propuestas para ayudar a contener la respuesta al placebo, y de ser así, con qué resultados.

MÉTODOS

Selección de estudios

Con el propósito de determinar si el patrón de respuesta al placebo creciente continuaba en los estudios clínicos de antidepresivos tras la observación de Walsh et al³, formulamos grupos basados en este momento. Asignamos cada estudio para un antidepresivo en fase de investigación al año en que se aprobó el antidepresivo y agrupamos los estudios en los previos al 2000 y los posteriores al 2000.

Incluimos únicamente estudios agudos, con grupo paralelo, a doble ciego, controlados son placebo para los antidepresivos en fase de investigación aprobados después de registrar un programa de solicitud de aprobación de un nuevo fármaco (NDA) ante la FDA. Se incluyeron los estudios si alistaban a pacientes adultos con un diagnóstico primario de trastorno depresivo mayor.

Se excluyeron de este análisis datos de los grupos de tratamiento que evaluaron antidepresivos comparativos activos (antidepresivos aprobados no sujetos a investigación), debido al hecho de que el propósito de este análisis era caracterizar nuevos antidepresivos en el proceso de obtención de aprobación, no el desempeño de antidepresivos establecidos.

Además, excluimos datos de grupos de tratamiento de antidepresivos en fase de investigación a niveles de dosis no aprobados por la FDA según se mostraba en la información para prescribir el producto. Por consiguiente, analizamos solo los datos de estudios clínicos de grupos con dosis que supuestamente guiaban el uso aprobado del antidepresivo en fase de investigación.

Excluimos estudios sobre depresión que alistaban solo a pacientes geriátricos (> 65 años) niños (< 18 años) y pacientes hospitalizados, así como estudios sobre prevención de recaídas

y mantenimiento, ya que no es posible realizar comparaciones entre estudios que estudian poblaciones singulares o con diferencias en los factores de confusión en el diseño experimental.

Estudios incluidos y excluidos en este análisis

Después de analizar en la base de datos de la FDA los registros de NDA aprobados entre 1987 y 2013, identificamos un total de 16 programas sobre depresión en el adulto para la inclusión en el análisis. Los antidepresivos en fase de investigación (con año de aprobación) fueron: hidrocloreto de fluoxetina (1987), hidrocloreto de sertralina (1991), hidrocloreto de paroxetina (1992), hidrocloreto de venlafaxina (1993), hidrocloreto de nefazodona (1994), mirtazapina (1996), hidrocloreto de bupropión de liberación lenta (1996), hidrocloreto de venlafaxina ER (1997), citalopram (1998), oxalato de escitalopram (2002), hidrocloreto de duloxetina (2002), succinato de desvenlafaxina (2008), hidrocloreto de trazodona de liberación prolongada (2010), hidrocloreto de vilazodona (2011), hidrocloreto de levomilnacipram (2013) e hidrobromuro de vortioxetina (2013).

Estos programas comprendieron un total de 125 estudios de evaluación de la eficacia. Excluimos 40 estudios después de aplicar nuestros criterios de selección: seis se realizaron en una población geriátrica, 22 fueron no controlados, cuatro se llevaron a cabo en pacientes hospitalizados, cuatro tenían un diseño de prevención de recaídas y en cuatro se utilizaron dosis no aprobadas por la FDA. En consecuencia, en este análisis se incluyeron 85 estudios para registro.

Estos 85 estudios tuvieron 172 grupos de tratamiento: 33 eran productos comparativos activos y 24 utilizaron una dosis de antidepresivo en fase de investigación no aprobado por la FDA. Después de excluir estos 57 grupos, quedaron para el análisis 115 grupos de tratamiento activo de antidepresivos en fase de investigación a dosis aprobadas.

Análisis de datos

Los análisis médicos y estadísticos realizados por la FDA comprenden los resultados publicados de análisis de eficacia junto con las puntuaciones iniciales y de cambio brutas para el grupo de tratamiento en la variable principal de eficacia cuando estuvo disponible. Encontramos métodos estadísticos alternativos para controlar los datos faltantes por la deserción de pacientes en la notificación y análisis de estos datos de eficacia. Estos métodos consistieron en análisis de casos observados, análisis de covarianza e imputación de la última observación considerada (LOCF). Puesto que se contó con datos del análisis LOCF para todos los estudios, decidimos utilizar datos (puntuaciones de variables principales de eficacia, valores de la *p* y número de pacientes) de estas tablas de cálculo estadístico de la LOCF.

Decidimos calcular el porcentaje de reducción de síntomas como nuestra medida de magnitud de respuesta. Dividimos la puntuación media del cambio informada en los análisis de la FDA entre la puntuación inicial media y multiplicada por -100 para obtener un porcentaje de reducción de los síntomas que tomase en cuenta la variación en las escalas de medición al inicio y diferentes. Se calculó esta medida para los grupos con placebo y con tratamiento antidepresivo por separado.

Calculamos la diferencia promedio entre antidepresivo y placebo, obtenida sustrayendo la reducción porcentual del síntoma con placebo de la reducción porcentual del síntoma con antidepresivo para cada tipo de estudio. En casos en los que el placebo tuvo una mayor reducción porcentual del síntoma que el antidepresivo, esta medida sería negativa.

El éxito del grupo del tratamiento se definió como es en los análisis de la FDA, con un umbral de valor de la *p* de 0,05 para el análisis final de la variable principal de eficacia.

Calculamos las magnitudes de efecto para las comparaciones de grupos de tratamiento individual utilizando la fórmula de la *g* de Hedges. Este procedimiento se ha utilizado en análisis previos de estudios clínicos de antidepresivos^{39,41}. Como lo hicieron notar Turner et al en su artículo³⁹, la fórmula para calcular la *g* de Hedges exige puntuaciones iniciales, puntuaciones de cambio e intervalos de confianza, así como número de pacientes para generar puntuaciones *t*. Los paquetes de NDA no informan de manera completamente fiable estos datos y por consiguiente seguimos el método alternativo estadístico bosquejado en el suplemento del artículo de Turner⁴², utilizando la función de la puntuación *t* inversa en el programa Microsoft Excel. Los valores de la *p* precisos y los grados de libertad son imputados en la función para calcular una puntuación *t*, la cual puede transformarse a *g* de Hedges utilizando una ecuación específica. La magnitud del efecto de la *g* de Hedges se basa en el número de pacientes y por tanto es susceptible a un error en el tamaño de la muestra. Utilizamos una corrección adecuada para mitigar este riesgo.

Se calcularon las puntuaciones *g* de Hedges corregidas para cada grupo de estudio. Analizamos las magnitudes de efecto para los grupos de estudio por contraposición a las medias para el estudio en general, ya que la FDA evalúa la eficacia para los grupos de estudios por separado y utiliza estas comparaciones individuales para respaldar afirmaciones de eficacia. Puesto que el proceso de aprobación de la FDA considera estas comparaciones individuales, queríamos analizar las magnitudes de efecto de grupos de tratamiento individuales, tanto para retener la variabilidad de la detección de la señal entre los diferentes niveles de dosis como para reproducir el manejo de datos del proceso de aprobación de la FDA. A fin de generar una magnitud de efecto media para los dos grupos de antes del 2000 y después del 2000, ponderamos la magnitud de efecto corregida según los grados de libertad para tomar en cuenta también el error de tamaño de la muestra.

Todos los estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico de IBM para ciencias sociales (SPSS). Las pruebas de *t* de muestras independientes se utilizaron para comparar medias de grupos de estudios de antidepresivos más antiguos con los de más recientes, con el propósito de evaluar si había ocurrido algún cambio significativo en la distribución de las puntuaciones a partir de las medidas de resultados. Las correlaciones entre el año de la aprobación de un nuevo fármaco y la reducción porcentual de síntomas, y entre el año de la aprobación de un nuevo fármaco y la magnitud de efecto medio del programa, se calcularon utilizando el coeficiente de Pearson.

Calculamos la frecuencia de las características de diseño del estudio, lo que comprendió duración (≥ 8 semanas y < 8 semanas), número de grupos de estudio (2 grupos o ≥ 3 grupos) y

Tabla 1. Características de 51 estudios clínicos para la aprobación de nuevo antidepresivos de 1987 a 2000

Nº de protocolo	Plan de dosis	Duración (semanas)	Variable principal de eficacia	Placebo		Antidepresivo en fase de investigación			Magnitud de efecto (g de Hedges)		
				Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta	Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia		Porcentaje de respuesta	Valor de la p para el cálculo de la eficacia
Fluoxetina (1987)											
19	Flexible	4	HAM-D	24	28,2/-5,5	19,5	22	28,6/-12,5	43,7	0,011	0,77
27	Flexible	6	HAM-D	163	28,2/-8,4	29,8	181	27,5/-11,0	40,0	0,012	0,27
25	Flexible	4	HAM-D	24	25,8/-8,8	34,1	18	26,2/-7,2	27,5	0,50	0,21
62-A	Fijo	6	HAM-D	56	4,0/-1,21	30,2	105	3,9/-1,33	34,1	0,46	0,12
				103	3,9/-1,38		103	3,9/-1,38	35,4	0,34	0,16
				100	3,9/-1,19		100	3,9/-1,19	30,5	0,50	0,11
62-B	Fijo	6	HAM-D	48	24,3/-5,7	23,4	97	24,7/-9,8	39,6	0,007	0,48
				97	24,1/-9,6		97	24,1/-9,6	39,8	0,01	0,46
				103	24,2/-7,2		103	24,2/-7,2	29,8	0,34	0,17
Sertralina (1991)											
103	Fijo	6	HAM-D	86	25,3/-7,6	30,0	90	24,8/-10,6	42,7	0,34	0,32
				89	24,9/-9,8		89	24,9/-9,8	39,4	0,102	0,25
				82	25,7/-9,9		82	25,7/-9,9	38,5	0,252	0,23
104	Flexible	8	HAM-D	141	23,4/-8,2	35,0	142	23,3/-11,7	50,2	0,001	0,40
315	Flexible	8	HAM-D	73	22,2/-6,7	29,6	76	23,1/-8,8	38,1	0,46	0,12
Paroxetina (1992)											
01-001	Flexible	6	HAM-D	24	27,4/-10,5	38,3	24	28,0/-13,5	48,2	0,204	0,37
02-001	Flexible	6	HAM-D	53	25,9/-6,8	26,3	51	26,6/-12,3	46,2	0,0042	0,57
02/002	Flexible	6	HAM-D	34	24,9/-5,8	23,3	36	25,0/-10,9	43,6	0,0146	0,60
02/003	Flexible	6	HAM-D	33	28,9/-7,2	24,9	33	28,6/-9,7	33,9	0,3092	0,25
02-004	Flexible	4	HAM-D	38	27,3/-7,2	26,4	36	28,9/-12,2	42,2	0,0018	0,75
03-005	Flexible	6	HAM-D	42	26,8/-4,0	14,9	40	26,1/-10,0	38,3	0,0076	0,60
03-006	Flexible	6	HAM-D	38	28,7/-3,0	10,5	39	29,7/-9,1	30,6	0,0014	0,75
03-001	Flexible	4	HAM-D	38	24,8/-4,7	19,0	40	24,9/-10,8	42,4	0,006	0,63
03-002	Flexible	4	HAM-D	40	25,6/-6,2	24,2	40	24,9/-8,0	32,1	0,0004	0,61
03-003	Flexible	4	HAM-D	42	27,0/-9,2	34,1	39	25,7/-9,3	36,2	0,98	0,01
03-004	Flexible	4	HAM-D	37	27,0/-6,7	24,8	37	27,6/-10,4	37,7	0,04	0,48
09	Fijo	12	HAM-D	51	NR/-8,2	NR	104	NR/-10,6	NR	0,34	0,16
				99	NR/-9,0		99	NR/-9,0	NR	0,34	0,16
				100	NR/-9,4		100	NR/-9,4	NR	0,34	0,16

Tabla 1. Características de 51 estudios clínicos para la aprobación de nueve antidepresivos de 1987 a 2000 (*continuación*)

N° de protocolo	Plan de dosis	Duración (semanas)	Variable principal de eficacia	Placebo		Antidepresivo en fase de investigación				Magnitud de efecto (g de Hedges)	
				N° de pacientes	Puntuación inicial/cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta	N° de pacientes	Puntuación inicial/cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta		Valor de la p para el cálculo de la eficacia
<i>Venlafaxina (1993)</i>											
600A-206	Flexible	4	HAM-D	47	28,6/-4,8	16,8	46	28,2/-14,2	50,4	0,006	0,58
600A-301	Flexible	6	HAM-D	78	24,6/-9,5	38,6	64	25,4/-13,9	54,7	0,0004	0,61
600A-302	Flexible	6	HAM-D	75	24,4/-8,9	36,5	65	25,0/-11,9	47,6	0,008	0,45
600A-303	Flexible	6	HAM-D	79	24,6/-9,9	40,2	70	23,6/-10,1	42,8	0,493	0,11
600A-203	Fijo	6	HAM-D	92	25,3/-6,7	26,5	77	26,0/-11,1	42,7	0,004	0,45
600A-313	Fijo	6	HAM-D	75	25,4/-9,5	37,4	75	24,9/-10,5	42,2	0,001	0,51
				72			72	25,6/-10,9	42,6	0,003	0,47
										0,193	0,21
<i>Nefazodona (1994)</i>											
030A2-0007	Fijo	6	HAM-D	47	26,4/-9,8	37,1	47	25,4/-10,7	42,1	0,60	0,11
03A0A-003	Fijo	6	HAM-D	45	25,9/-6,8	26,3	44	25,4/-11,0	43,3	0,03	0,46
03A0A-004A	Fijo	6	HAM-D	77	23,5/-8,5	36,2	76	23,6/-9,0	38,1	0,66	0,71
03A0A-004B	Fijo	6	HAM-D	80	25,0/-9,4	37,6	78	25,4/-12,4	48,8	0,02	0,37
CN104-005	Flexible	8	HAM-D	90	23,5/-8,0	34,0	86	24,4/-12,0	49,2	0,01	0,39
CN104-006	Flexible	8	HAM-D	78	23,8/-8,9	37,4	80	23,5/-10,0	42,6	0,35	0,15
<i>Mirtazapina (1996)</i>											
003-002	Flexible	6	HAM-D	44	24,7/-5,4	21,9	44	24,2/-11,7	48,3	0,0008	0,73
003-003	Flexible	6	HAM-D	45	25,5/-8,8	34,5	45	25,4/-10,4	40,9	0,49	0,14
003-008	Fijo	6	HAM-D	28	25,8/-9,6	37,2	30	26,0/-7,6	29,2	0,293	-0,28
							28	25,5/-7,3	28,6	0,282	-0,29
							30	25,3/-8,1	32,0	0,346	-0,25
003-020/3220	Flexible	6	HAM-D	39	29,5/-4,8	16,3	40	27,8/-10,3	37,1	0,004	0,66
003-021/3220	Flexible	6	HAM-D	48	24,4/-9,5	38,9	45	24,2/-11,7	48,3	0,223	0,25
003-022/3220	Flexible	6	HAM-D	50	31,2/-9,0	28,8	49	33,0/-16,1	48,8	0,003	0,61
003-024/3230	Flexible	6	HAM-D	48	27,7/-7,7	27,8	50	27,5/-12,1	44,0	0,01	0,53
85027	Flexible	4	HAM-D	61	26,2/-10,9	41,6	64	26,4/-13,4	50,8	0,189	0,23

Tabla 1. Características de 51 estudios clínicos para la aprobación de nuevo antidepresivos de 1987 a 2000 (*continuación*)

Nº de protocolo	Plan de dosis	Duración (semanas)	Variable principal de eficacia	Placebo			Antidepresivo en fase de investigación			Valor de la p para el cálculo de la eficacia	Magnitud de efecto (g de Hedges)
				Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta	Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta		
Bupropión SR (1996)											
203	Fijo	8	HAM-D	117	23,2/-8,1	34,9	113	23,4/-10,2	43,6	0,04	0,27
205	Fijo	8	HAM-D	116	23,4/-8,3	35,5	111	23,6/-9,0	38,1	0,53	0,8
212	Fijo	8	HAM-D	148	23,9/-9,8	41,0	144	24,2/-9,3	38,4	0,30	0,14
								24,4/-11,1	45,5	0,16	0,16
Venlafaxina ER (1997)											
208	Flexible	12	HAM-D	91	24,6/-8,7	35,4	85	24,4/-14,9	61,1	0,001	0,50
209	Flexible	8	HAM-D	100	23,6/-6,8	28,8	91	24,5/-11,7	47,8	0,0003	0,53
367	Flexible		HAM-D	81	26,6/-13,1	49,2	83	26,5/-15,6	58,9	0,37	0,14
							85	NR/NR	NR	0,14	0,23
Citalopram (1998)											
85A	Flexible	4	HAM-D	78	33,7/-9,6	28,5	82	33,5/-12,9	38,5	0,0344	0,33
86141	Flexible	6	HAM-D	50	21,0/-4,9	23,3	97	22,2/-6,3	28,4	0,316	0,17
89303	Fijo	6	HAM-D	64	23,7/-10,6	44,7	61	23,0/-13,3	57,8	0,12	0,28
91206	Fijo	5	HAM-D	124	24,6/-9,3	37,8	120	24,4/-12,2	50,0	0,0025	0,39
89306	Fijo	6	MADRS	88	33,1/-16,0	48,3	110	24,5/-12,1	49,4	0,0053	0,37
							97	31,3/-16,0	51,1	0,964	0,07

NR, datos no comunicados o censurados en el paquete de la Food and Drug Administration; HAM-D, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión; MADRS, Escala de Montgomery-Asberg para Evaluación de la Depresión.

Las cifras en negrita indican un grupo de estudio positivo.

Tabla 2. Características de 34 estudios clínicos para la aprobación de siete antidepresivos después del 2000.

N° de protocolo	Plan de dosis	Duración (semanas)	Variable principal de eficacia	Placebo		Antidepresivo en fase de investigación			Valor de la p para el cálculo de la eficacia	Magnitud de efecto (g de Hedges)	
				N° de pacientes	Puntuación inicial/cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta	N° de pacientes	Puntuación inicial/cambio en la variable principal de eficacia			Porcentaje de respuesta
Escitalopram (2002)											
MD01	Fijo	8	MADRS	119	29,5/-9,4	31,9	118	28,0/-12,8	45,7	0,0007	0,45
				125			125	28,9/-13,9	48,1	0,0001	0,51
MD02	Flexible	8	MADRS	125	28,8/-11,2	38,9	124	28,7/-12,9	45,0	0,251	0,15
99001	Fijo	8	MADRS	189	28,7/-13,6	47,4	188	29,2/-16,3	55,8	0,006	0,28
99003	Flexible	8	MADRS	154 2	8,7/-12,5	43,6	155	29,0/-15,3	52,8	0,0064	0,31
Duloxetina (2002)											
HMAQa	Flexible	8	HAM-D	57	20,6/-6,5	31,6	56	19,6/-8,5	43,4	0,15	0,27
HMAQb	Flexible	8	HAM-D	55	20,0/-5,7	28,5	61	19,9/-6,2	31,2	0,95	0,01
HMATa	Fijo	8	HAM-D	89	17,8/-4,3	24,2	81	17,4/-5,5	31,6	0,138	0,23
HMATb	Fijo	8	HAM-D	88	17,2/-4,2	24,2	86	18,1/-7,7	42,7	0,003	0,45
HMBHa	Fijo	9	HAM-D	115	21,1/-5,2	24,5	121	21,5/-9,3	43,0	0,001	0,43
HMBHb	Fijo	9	HAM-D	136	20,5/-7,2	35,3	123	20,3/-8,9	43,8	0,048	0,25
Desvenlafaxina (2008)											
332	Fijo	9	HAM-D	150	23,0/-9,6	41,7	150	23,4/-11,5	49,2	0,02	0,27
				161			147	23,4/-11,0	47,0	0,09	0,20
333	Fijo	8	HAM-D	161	24,3/-10,8	44,4	164	24,3/-13,2	54,3	0,004	0,32
223	Fijo	8	HAM-D	78	NR	NR	158	24,4/-13,7	56,2	0,001	0,37
				118			63	NR	NR	0,59	0,09
306	Fijo	8	HAM-D	118	NR/-7,7	NR	72	NR	NR	0,52	0,11
				124			114	NR/-10,5	NR	0,004	0,38
308	Fijo	8	HAM-D	124	NR/-9,3	NR	116	NR/-9,6	NR	0,076	0,23
				114			113	NR/-10,5	NR	0,002	0,41
304	Flexible	8	HAM-D	114	NR/NR	NR	121	NR/-12,6	NR	0,002	0,40
309	Flexible	8	HAM-D	120	NR/-12,5	NR	124	NR/-12,1	NR	0,008	0,34
317	Flexible	8	HAM-D	125	NR/-9,8	NR	120	NR/NR	NR	0,28	0,14
320	Flexible	8	HAM-D	118	NR/-7,5	NR	117	NR/-13,4	NR	0,381	0,11
				118			110	NR/-10,5	NR	0,488	0,09
				118			117	NR/-9,1	NR	0,078	0,23

Tabla 2. Características de 34 estudios clínicos para la aprobación de siete antidepresivos después del 2000 (continuación)

Nº de protocolo	Plan de dosis	Duración (semanas)	Variable principal de eficacia	Placebo		Antidepresivo en fase de investigación			Valor de la p para el cálculo de la eficacia	Magnitud de efecto (g de Hedges)	
				Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia	Porcentaje de respuesta	Nº de pacientes	Puntuación inicial/ cambio en la variable principal de eficacia			Porcentaje de respuesta
Trazodona ER (2010)											
04ACL3-001	Flexible	8	HAM-D	206	22,4/-9,25	41,3	206	23,2/-11,2	48,2	0,0055	0,27
Vilazodona (2011)											
GNSC-04-DP-02	Flexible	8	MADRS	199	30,7/-9,7	31,6	198	30,8/-12,9	41,9	0,001	0,33
CLDA-07-DP-02	Fijo	8	MADRS	231	32,0/-10,8	33,8	232	31,9/-13,3	41,7	0,009	0,24
Levomilnacipran (2013)											
MD-01	Fijo	8	MADRS	175	35,6/-11,6	32,6	176	36,0/-14,8	41,1	0,0186	0,25
				177	36,1/-15,6	43,2	177	36,1/-15,6	43,2	0,0038	0,31
				176	36,0/-16,5	45,8	176	36,0/-16,5	45,8	0,0005	0,37
MD-03	Flexible	8	MADRS	214	35,2/-12,2	33,8	215	35,0/-15,3	43,7	0,0051	0,27
MD-10	Flexible	8	MADRS	185	31,0/-11,3	36,5	185	30,8/-14,6	47,4	0,0027	0,31
				187	31,2/-14,4	46,2	187	31,2/-14,4	46,2	0,0043	0,30
MD-02	Flexible	8	MADRS	182	35,5/-14,2	40,0	175	NR/NR	NR	NR	NR
F02695 LP2 02	Flexible	10	MADRS	277	30,5/-14,5	47,5	276	30,7/-18,7	60,9	0,0001	0,55
Vortioxetina (2013)											
11492A	Fijo	6	MADRS	105	33,9/-14,5	42,8	100	34,0/-20,2	59,4	0,0001	0,55
305	Fijo	8	HAM-D	139	32,7/-11,3	35,6	139	33,1/-16,2	48,9	0,001	0,40
13267A	Fijo	8	MADRS	158	31,5/-11,7	37,1	149	31,8/-17,2	54,1	0,0001	0,45
				151	31,2/-18,8	60,3	151	31,2/-18,8	60,3	0,0001	0,45
315US	Fijo	8	MADRS	153	31,5/-12,8	40,6	145	31,9/-14,3	44,8	0,224	0,14
				147	32,0/-15,6	48,8	147	32,0/-15,6	48,8	0,023	0,26
316US	Fijo	8	MADRS	155	32,0/-10,8	33,8	154	32,2/-13,0	40,4	0,058	0,19
				148	32,5/-14,4	44,3	148	32,5/-14,4	44,3	0,002	0,36
11984A	Fijo	8	MADRS	145	NR/-14,8	NR	151	NR/-16,3	NR	0,185	0,15
317	Fijo	8	MADRS	149	33,4/-12,9	38,6	143	34,1/-13,7	40,2	0,597	0,06
				142	33,6/-13,4	39,9	142	33,6/-13,4	39,9	0,745	0,04

NR, datos no comunicados o censurados en el paquete de Food and Drug Administration; HAM-D, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión; MADRS, Escala de Montgomery-Asberg para Evaluación de la Depresión.

Las cifras en negrita indican un grupo de estudio positivo.

Tabla 3. Evaluación de las variables de eficacia en estudios de registro de antidepresivos antes y después del 2000

	Antes del 2000	Después del 2000	p
Número de programas	9	7	
Número de estudios	51	34	
Número de grupos con tratamiento activo	67	48	
Grupos con tratamiento exitoso	47,8% (32/67)	63,8% (30/47)	0,09
Porcentaje de reducción de síntomas			
Antidepresivo	47,8% (32/67)	63,8% (30/47)	0,09
Placebo	29,8% (6/20)	36,2% (6/16)	0,005
Diferencia media entre antidepresivo y placebo	10,5% (69,2)	10,3% (65,0)	0,37
Magnitud de efecto (g de Hedges)	0,30 (60,24)	0,29 (60,12)	0,42

esquema de dosis (fijo o flexible). Calculamos los porcentajes de estudio utilizando cualquier categoría de la característica de diseño y utilizamos el análisis de las proporciones con la chi al cuadrado para explorar cualquier evidencia de implementación sistemática.

El análisis estadístico de los resultados de estudios utilizando técnicas de evaluación de entrevistas mejoradas no fue posible debido a que solo dos estudios recientes (vortioxetina 317 y levomilnacipran MD-02) de 34 utilizaron tales técnicas.

RESULTADOS

Las tablas 1 y 2 informan las características esenciales del programa o el estudio. Antes del 2000, había programas de NDA para nueve antidepresivos, contribuyendo con 51 estudios y 67 grupos de tratamiento activo de las tablas de eficacia que cumplieron nuestros criterios de inclusión y exclusión. Los siete programas aprobados después del 2000 suministraron 34 estudios y 48 grupos de tratamiento activo para análisis. Cuatro (6,0%) de los grupos de tratamiento en los estudios previos al 2000 y 13 (27,1%) de grupos de tratamiento en los estudios posteriores al 2000 no contaron con datos de puntuación inicial o de cambio.

Debido a los datos faltantes, calculamos la magnitud de la respuesta al placebo en 76 de 85 grupos con placebo (89,4%), la magnitud de respuesta a antidepresivo con base en 98 de 115 grupos de tratamiento (85,2%), las diferencias entre antidepresivo y placebo con base en 98 de 115 comparaciones de grupo con antidepresivo-placebo (85,2%) y las magnitudes de efecto basadas en 114 de 115 grupos de tratamiento (99,1%).

Antes del 2000, el placebo reducía los síntomas en promedio un 29,8% ($\pm 12,6$) en comparación con 36,2% ($\pm 6,6$) en programas posteriores al 2000, lo que dio lugar a un incremento significativo en la respuesta al placebo del 6,4% ($t = -2,9$, $df = 74$, $p = 0,005$). Esto representa un cambio del 21,5% en 15 años (Tabla 3).

La reducción porcentual de síntomas como una medida de la magnitud de respuesta aumentó en un casi idéntico 6,0% en el grupo con tratamiento mediante antidepresivos, desde los estudios previos al 2000 en un 40,6% ($\pm 13,7$) hasta estudios posteriores al 2000 en un 46,6% ($\pm 7,0$) ($t = -2,9$, $df = 96$, $p =$

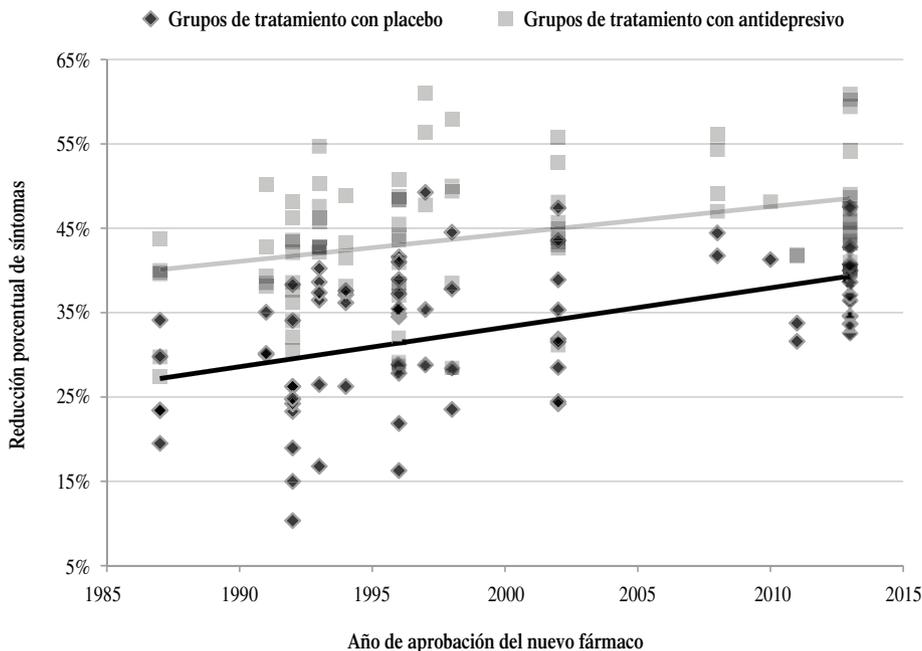


Figura 1. Reducción porcentual de síntomas en 74 grupos de tratamiento con placebo y 92 con tratamiento mediante antidepresivo correspondientes a 85 estudios clínicos de 16 programas de aprobación de antidepresivo en un gráfico en función del tiempo. La correlación entre el año de aprobación del nuevo fármaco y la reducción porcentual de síntomas fue significativa tanto en el grupo con placebo ($r = 0,46$, $p < 0,001$) y como en el grupo con antidepresivo ($r = 0,37$, $p < 0,001$).

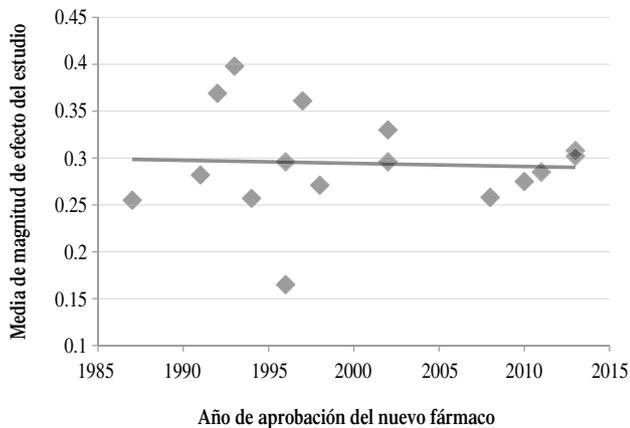


Figura 2. Media de magnitud de efecto (g de Hedges) de estudios clínicos de antidepresivos con base en año de aprobación. No hubo ninguna relación significativa entre el año de aprobación del nuevo fármaco y la media de la magnitud de efecto del programa ($r = -0,06$, $p = 0,85$).

0,005). Esto representa un cambio del 14,8% en el curso de 15 años (Tabla 3).

La figura 1 muestra tasas de respuesta al placebo y antidepresivo en el curso del tiempo. La tasa de crecimiento fue casi paralela en los tratamientos con placebo y antidepresivo, y ambas condiciones de tratamiento tienen relaciones positivas significativas (placebo: $r = 0,46$, $p < 0,001$; antidepresivos: $r = 0,37$, $p < 0,001$) entre el tiempo y la reducción porcentual de síntomas.

Las diferencias entre antidepresivo y placebo han permanecido equivalentes al paso de los años, como resultado del crecimiento correspondiente en ambas respuestas a la condición de tratamiento. La media de la diferencia entre antidepresivo y placebo en los estudios de antes del 2000 fue del 10,5% ($\pm 9,2$) en comparación con un 10,3% ($\pm 5,0$) en los estudios posteriores al 2000 ($p = 0,37$) (Tabla 3).

Los grupos de tratamiento para los estudios clínicos de antidepresivos realizados antes del 2000 dieron resultado en un 47,8% de los casos (32 de 67 grupos de tratamiento), en comparación con una tasa de éxito de grupo de tratamiento de 63,8% (30 de 47) en estudios de antidepresivos posteriores al 2000. El análisis de las proporciones mediante la chi al cuadrado determinó que esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0,09$).

Las magnitudes de efecto basadas en el número de pacientes y valores de la p del análisis LOCF de grupos de tratamiento individuales revelaron que no hubo un cambio significativo durante los 31 años de datos de programa de antidepresivos. La magnitud de efecto ponderada promedio en los grupos de estudio realizados antes del 2000 fue 0,30 ($\pm 0,24$) en tanto que para los estudios después del 2000 fue 0,29 ($\pm 0,12$) ($p = 0,42$).

La figura 2 muestra esta tendencia de la estabilidad en la magnitud del efecto a través de los años simplificada promediando las magnitudes de efecto del estudio para generar valores generales para cada programa de antidepresivo. Las magnitudes de efecto de programas no se correlacionaron con algún tipo de cambio en el curso del tiempo ($p = 0,85$).

Las recomendaciones de diseño de estudio¹², que comprenden mejores técnicas de entrevista por el evaluador¹⁹⁻²¹, planeadas por los investigadores con base en análisis retrospectivo de la respuesta al placebo no se implementaron en estudios clínicos recientes. Específicamente, las tendencias analizadas fueron opuestas en dirección a las modificaciones en el diseño de estudio previamente recomendadas: los estudios tenían una duración más prolongada, tenían un mayor número de grupos de tratamiento y raras veces utilizaban esquemas de dosis flexibles; todos los elementos previamente correspondían a la respuesta al placebo más intensa. No hubo relación observada entre las características de diseño de estudio y los resultados del estudio en los estudios posteriores al 2000 (véase en la tabla 2 características de diseño del estudio).

Por lo que respecta a mejores técnicas de entrevistas¹⁹⁻²¹, dos de 34 estudios clínicos de antidepresivos recientes enviados para análisis por la FDA utilizaron tales técnicas. Ninguno de estos (estudio 317 para vortioxetina⁴³ y estudio MD-02 para levomilnacipran⁴⁴) tuvo éxito.

DISCUSIÓN

Dado el estado actual de incertidumbre en la investigación sobre la respuesta al placebo en estudios clínicos de antidepresivos y la importancia de este fenómeno, este estudio tuvo como propósito evaluar si la respuesta al placebo, según se medía por la reducción de los síntomas, había continuado aumentando en los últimos 15 años en comparación con los 15 años anteriores. El estudio también trató de determinar si las disminuciones en la tasa de éxito y medidas de diferencias entre antidepresivo y placebo acompañaban al crecimiento de la reducción de los síntomas con placebo.

El estudio demostró que el patrón de incremento de la respuesta al placebo observado en 2001 por Walsh et al³ había continuado. La magnitud de la reducción de los síntomas con placebo ha aumentado constantemente desde un 29,8% hasta un 36,2% ($p = 0,005$). Estos resultados convergen con los hallazgos de Khin et al⁹ y otros investigadores⁵⁻⁸ quienes observaron que la reducción de síntomas de placebo ha seguido aumentando en estudios clínicos de antidepresivos más recientes.

El aumento de la respuesta al placebo observado en estudios clínicos de antidepresivos recientes contrasta con un estudio reciente efectuado por Furukawa et al¹⁰, que informa una estabilidad en la tasa de respuesta al placebo después de 1991. Atribuimos esta discrepancia a diferencias en el diseño del estudio. Este estudio incluyó datos de fuentes publicadas, que se ha demostrado contienen sesgo de selección^{39,40}, y a menudo utilizan diferentes análisis estadísticos a los realizados por los revisores de la FDA. Por consiguiente, el uso de fuentes publicadas puede haber dado lugar a series de datos diferentes. Además, nuestro estudio utilizó la reducción porcentual de síntomas como una medida de la respuesta al placebo y este valor es un continuo, lo que permite el análisis de cambios más sutiles que una medida binaria, como el número de pacientes que cumplen un umbral de respuesta terapéutica, según lo utilizaron Furukawa et al¹⁰ y muchos otros.

Contrario a las expectativas, dado nuestro hallazgo de un aumento continuado de la respuesta al placebo en el curso del

tiempo, la tasa de éxito de estudios clínicos de antidepresivos ha aumentado en los últimos 15 años (de 47,8% a 63,8%, $p = 0,09$). Esto ha ocurrido a medida que la magnitud de la respuesta a antidepresivo también ha aumentado considerablemente (desde un 40,6% hasta un 46,6%, $p = 0,005$).

En esencia, tanto la magnitud de la respuesta al placebo como la respuesta a antidepresivo han aumentado constantemente en los últimos 30 años entre estos 16 nuevos programas de antidepresivos. La tasa de éxito de estudios de antidepresivos ha permanecido más o menos la misma, mostrando un incremento moderado en años recientes. Esto está confirmado por el hallazgo de que las magnitudes de efecto de los grupos de tratamiento ha permanecido más o menos igual, con una distribución de alrededor de 0,30, y las diferencias entre antidepresivo y placebo continúan mostrando una ventaja del 10% para los antidepresivos independientemente de la respuesta al placebo. En otras palabras, los antidepresivos más nuevos al parecer tienen la misma eficacia que los más antiguos.

Las posibles correcciones que se han señalado para mitigar la respuesta al placebo, como los cambios en los diseños de estudio (uso de dosis flexible, duración más breve de los estudios y menor número de grupos de tratamiento¹²) parecen no haberse implementado sistemáticamente o haber tenido efectos sobre los resultados de estudios de antidepresivos más recientes. Nuestra exploración también señala que estos factores de diseño y ejecución de estudios pueden no tener una relación causal con la magnitud de la respuesta al placebo (Tabla 2), de manera que la implementación prospectiva de estas recomendaciones puede no tener el efecto esperado con base en la teoría u observado en análisis retrospectivo. En concreto, los dos estudios clínicos de antidepresivos que utilizaron de manera prospectiva técnicas de entrevista mejoradas no demostraron superioridad sobre el placebo en los programas de NDA para la vortioxetina y el levomilnacipran.

En este contexto, es importante señalar que los resultados actuales no respaldan estudios previos relacionados con la repercusión de la respuesta al placebo en las variables de los estudios, los cuales revelaron que la magnitud de la respuesta al placebo se relacionó inversamente con la frecuencia de resultados positivos en estudios realizados entre 1987 y 1999⁴. Esta relación es aplicable para los estudios previos, pero se ha disuelto en los estudios más recientes posteriores al 2000.

Lo que estos datos actuales demuestran es que, a pesar del crecimiento continuado de la respuesta a placebo, los antidepresivos al parecer mantienen una ventaja de casi 10% (magnitud de efecto de 0,30 -moderada-) lo que indica que las acciones para mitigar la respuesta al placebo pueden no ser un componente crucial del éxito y los desenlaces del análisis de eficacia en estudios clínicos de antidepresivos.

Los posibles mecanismos que explican el crecimiento de la respuesta al placebo y su relación con las variables de estudio no se exploraron completamente en este estudio. Sin embargo, notamos que ha habido un incremento considerable en el tamaño de la muestra tanto en grupos de tratamiento con placebo como con antidepresivo en los últimos años. Como lo describieron Liu et al¹⁴, el aumento del tamaño de las muestras se ha relacionado con resultados clínicos de estudios de medicamentos antihipertensores en fase de investigación, y el mecanismo relativo precisa exploración adicional.

Una desventaja de nuestro estudio es que fue un análisis

observacional a posteriori, más que de diseño prospectivo. Lo que es más importante, los estudios médicos y estadísticos de la FDA no incluyen datos a nivel del sujeto. Este resumen de datos en los análisis de FDA de nuevos antidepresivos en fase de investigación no permite un análisis más detallado. Sin embargo, las compañías farmacéuticas patrocinadoras o la FDA pueden llevar a cabo tal análisis para esclarecer mejor la relación entre la respuesta al placebo y los resultados de estudios clínicos de antidepresivos.

En conclusión, los resultados de este estudio parecen indicar que la relación entre la magnitud de la respuesta al placebo y el éxito de los estudios clínicos de antidepresivos en el mejor de los casos es débil. Estos datos indican que las diferencias entre antidepresivo y placebo son más o menos las mismas para los 16 antidepresivos aprobados por la FDA en los últimos 30 años. Este hallazgo tiene implicaciones como guía para estudios clínicos futuros y justifica un análisis explorador de otros posibles factores que puedan influir en el resultado de estudios de antidepresivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-7.
2. Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:193-7.
3. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2001;287:1840-7.
4. Khan A, Detke M, Khan S et al. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:211-8.
5. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009;118:1-8.
6. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:851-64.
7. Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2:246-57.
8. Mancini M, Wade AG, Perugi G et al. Impact of patient selection and study characteristics on signal detection in placebo-controlled trials with antidepressants. *J Psychiatr Res* 2014;51:21-9.
9. Khin NA, Chen Y, Yang Y et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of New Drug Applications. *J Clin Psychiatry* 2011;72:464-72.
10. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomized controlled studies. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1059-66.
11. Enck P. Placebo response in depression: is it rising? *Lancet Psychiatry* 2016;3:1005-6.
12. Khan A, Kolts RL, Thase ME et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:2045-9.
13. Papakostas GI, Ostergaard SD, Iovieno N. The nature of placebo response in clinical studies of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:456-66.
14. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the

- Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
15. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL et al. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatr Res* 2005;29:145-50.
 16. Khan A, Schwartz K, Kolts RL et al. Relationship between depression severity entry criteria and antidepressant clinical trial outcomes. *Biol Psychiatry* 2007;62:65-71.
 17. Khan A, Khan SR, Walens G et al. Frequency of positive studies among fixed and flexible dose antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration Summary Basis of Approval reports. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:552-7.
 18. Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:113-8.
 19. Demitrack MA, Faries D, Herrera JM et al. The problem of measurement error in multisite clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:19-24.
 20. Kobak K, Thase ME. Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:1-5.
 21. Kobak KA, Feiger AD, Lipsitz JD. Interview quality and signal detection in clinical trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:628.
 22. Khan A, Faucett J, Brown WA. Magnitude of placebo response and response variance in antidepressant clinical trials using structured, taped, and appraised rater interviews compared to traditional rating interviews. *J Psychiatr Res* 2014;51:88-92.
 23. Khan A, Faucett J, Brown WA. Magnitude of change with antidepressants and placebo in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interview (SIGMA-RAPS) compared to trials using traditional semi-structured interviews. *Psychopharmacology* 2014;231:4301-7.
 24. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT et al. Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebocontrolled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1741-6.
 25. Kirsch K, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
 26. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD. Antidepressant drug effects depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
 27. Naudet F, Millet B, Charlier P et al. Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:230.
 28. Moncrieff J. Antidepressants: misnamed and misrepresented. *World Psychiatry* 2015;14:302-3.
 29. Fountoulakis KN, Møller H. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:405-12.
 30. Cipriani A, Geddes JR. Placebo for depression: we need to improve the quality of scientific information but also reject too simplistic approaches or ideological nihilism. *BMC Med* 2014;12:105.
 31. Montgomery SA. Antidepressant or antidepressant plus placebo effect? *World Psychiatry* 2015;14:303-4.
 32. Kasper S, Dold M. Factors contributing to the increasing placebo response in antidepressant trials. *World Psychiatry* 2015;14:304-6.
 33. Khan A, Brown WA. Antidepressants vs. placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
 34. Moore TJ, Mattison DR. Adult utilization of psychiatric drugs and differences by sex, age, and race. *JAMA Intern Med* 2017;177:274-5.
 35. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9.
 36. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:34-40.
 37. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2013;170:723-33.
 38. Food and Drug Administration. www.accessdata.fda.gov.
 39. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
 40. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med* 2008;5:1348-56.
 41. Gibertini M, Nations K, Whitaker J. Obtained effect size as function of sample size in approved antidepressants: a real-world illustration in support of better trial design. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:100-6.
 42. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
 43. Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Serenko M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:583-91.
 44. Liu KS, Snavely DB, Ball WA et al. Is bigger better for depression trials? *J Psychiatr Res* 2008;42:622-30.

DOI:10.1002/wps.20421

Riesgo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedad psiquiátrica después de la pérdida de un familiar cercano: un estudio de cohortes a nivel nacional

MAI-BRITT GULDIN¹, MAIKEN INA SIEGISMUND KJAERGAARD², MORTEN FENGER-GRØN¹, ERIK THORLUND PARNER², JIONG LI², ANDERS PRIOR^{1,2}, MOGENS VESTERGAARD^{1,2}

¹Research Unit for General Practice, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ²Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

La pérdida de un familiar cercano es un suceso común y sin embargo conlleva más riesgo de trastornos graves de la salud mental. En ningún estudio a gran escala se ha explorado hasta ahora la importancia de la relación de la persona doliente en relación con el finado tomando en cuenta a la vez género sexual y edad. Llevamos a cabo un estudio de cohortes danesas a nivel nacional utilizando información de registros desde 1995 hasta 2013 en cuatro subcohortes que incluyeron a todas las personas de 18 o más años de edad que sufrieron la muerte de un hijo, cónyuge, hermano o progenitor. Identificamos a 1.445.378 personas con duelo, y cada una fue equiparada con respecto a género sexual, edad y composición familiar con cinco personas sin duelo. Se calcularon las proporciones de incidencia acumulada para estimar diferencias absolutas en suicidio, autolesión deliberada y enfermedad psiquiátrica. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular los cocientes de riesgos instantáneos haciendo el ajuste con respecto a posibles factores de confusión. Los resultados revelaron que el riesgo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedad psiquiátrica aumentó en las cohortes con duelo durante al menos 10 años después de la pérdida, sobre todo durante el primer año. Durante ese año, la diferencia del riesgo fue 18,9 sucesos en 1000 personas después de la muerte de un hijo (IC del 95%: 17,6-20,1) y 16,0 eventos en 1000 personas después de la muerte de un cónyuge (IC del 95%: 15,4-16,6). Los cocientes de riesgos instantáneos en general fueron máximos tras la muerte de un hijo, en personas más jóvenes y tras la pérdida súbita por suicidio, homicidio o accidente. Una de cada tres personas con un diagnóstico psiquiátrico previo cometió suicidio, autolesión deliberada o presentó una enfermedad psiquiátrica en el primer año después del duelo. En conclusión, este estudio demuestra que el riesgo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedad psiquiátrica es considerable después de la pérdida de un familiar cercano, sobre todo en subgrupos susceptibles. Esto parece indicar la necesidad de la identificación temprana de personas con alto riesgo que muestran problemas de ajuste tras la pérdida de un familiar cercano, a fin de reducir el riesgo de desenlaces psiquiátricos graves.

Palabras clave: Duelo, suicidio, autolesión deliberada, hospitalización psiquiátrica, muerte de un hijo, pérdida súbita.

(*World Psychiatry* 2017;15:193–199)

La muerte de un familiar cercano es una experiencia frecuente en la edad adulta. En Estados Unidos, se ha estimado que más de 40.000 progenitores sufren la muerte de un hijo cada año¹ y más de la mitad de la población de más de 65 años son viudos². Aunque el duelo es un suceso natural en la vida, a menudo va seguido de sufrimiento emocional y dificultades para la adaptación. Estudios han demostrado una relación entre la muerte de un ser querido y una gama de complicaciones de salud mental, sobre todo depresión y trastorno por estrés posttraumático³⁻⁹.

Las reacciones del duelo prolongado y complicado se han estudiado con frecuencia y en tiempos recientes se ha recomendado que el trastorno por duelo prolongado se incluya en la ICD-11¹⁰⁻¹⁴. El Grupo de Trabajo relevante ha llegado a la conclusión de que las reacciones de duelo prolongado y complicado se relacionan en grado significativo con graves problemas psicosociales y de salud, entre ellos, tendencias suicidas, toxicomanías y enfermedad cardiovascular¹¹.

Una encuesta representativa basada en la población ha demostrado que el género sexual femenino, la edad mayor y la muerte de un hijo o del cónyuge representan factores de riesgo en las complicaciones del duelo¹⁵, en tanto que los estudios epidemiológicos muestran que el género masculino se relaciona con un riesgo excesivo de suicidio y mortalidad después de la pérdida². Sin embargo, no se cuenta con estudios que hayan investigado la conducta suicida y la enfermedad psiquiátrica para diferentes tipos de pérdida, y que hayan evaluado los antecedentes previos de enfermedades mentales y físicas en la persona con duelo al interpretar los datos¹⁵.

La gran mayoría de los individuos expuestos a la muerte de una persona querida muestran perturbaciones pasajeras en el funcionamiento cotidiano y se ha planteado que una mezcla de factores genéticos, de personalidad y ambientales determinantes actúan

como protectores o factores de riesgo¹⁶. Sin embargo, para estudiar esta mezcla de factores determinantes se necesitan estudios a gran escala. Hasta ahora, pocos investigadores han tenido el tamaño de muestra suficiente para cuantificar el riesgo de trastornos psiquiátricos importantes en subgrupos específicos tras la muerte de diferentes tipos de familiares cercanos. Es importante comprender el patrón de trastornos relacionados con el duelo y los trastornos psiquiátricos graves para la planificación de la atención sanitaria^{13,16,17}.

En una cohorte exhaustiva basada en la población, investigamos el riesgo absoluto y relativo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedades psiquiátricas en personas expuestas a la muerte de un hijo, un cónyuge, un progenitor o un hermano. Evaluamos si la relación se modificaba según género sexual, edad, urbanización o trastornos mentales o enfermedades físicas preexistentes.

MÉTODOS

Población y diseño del estudio

Se estableció una cohorte basada en la población mediante el empleo de un número de identificación personal único que vincula los datos a nivel individual entre los registros daneses a nivel nacional¹⁸. La cohorte de estudio comprendió cuatro subcohortes de personas de 18 o más años de edad y que residían en Dinamarca durante el periodo de inclusión del 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2012 (N = 1.445.378). Cada subcohorte incluyó a todas las personas expuestas a la muerte de un hijo, cónyuge o pareja registrada, progenitor o hermano.

La exposición a la pérdida se evaluó identificando a las personas fallecidas y vinculándolas con sus familiares utilizando información del Sistema de Registro Civil Danés¹⁹. La pérdida súbita

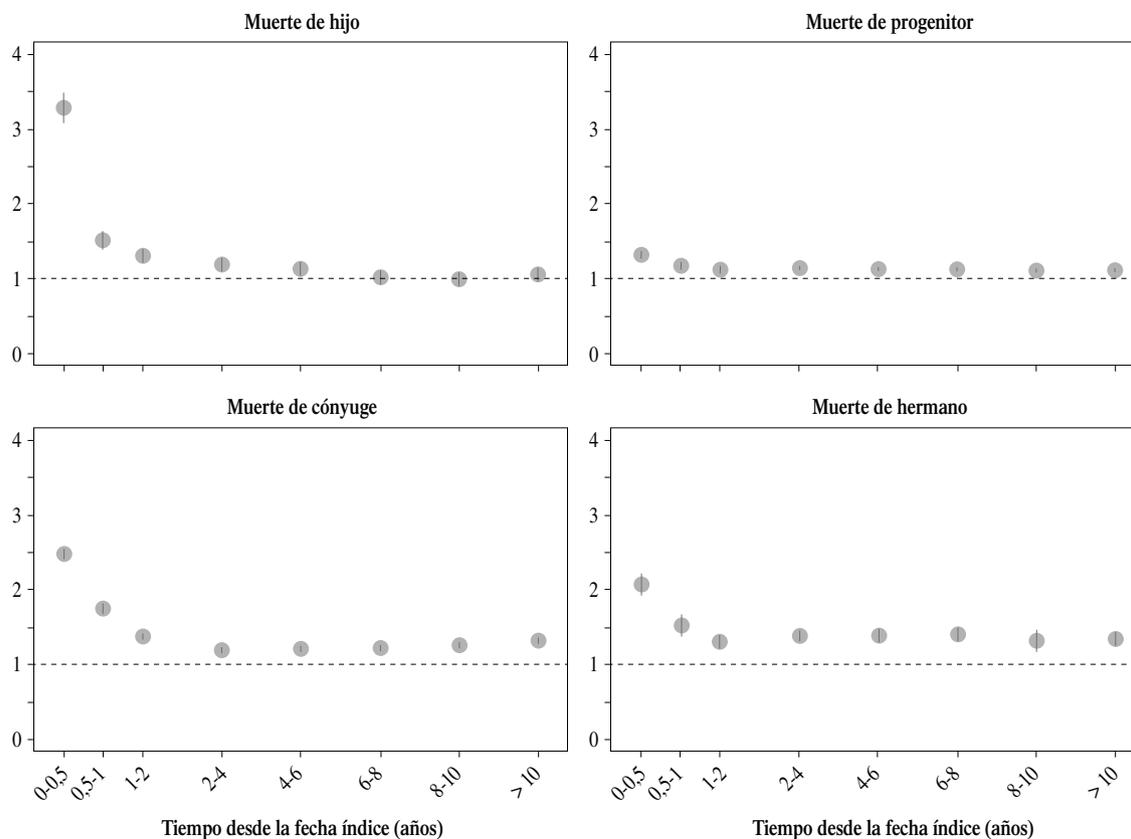


Figura 1. Cocientes de riesgos instantáneos (eje de las Y) para los desenlaces psiquiátricos importantes con base en el tiempo transcurrido desde el duelo (0-10 años).

y no natural se definió como suicidio, accidente u homicidio en el Registro Danés de Causas de Muerte²⁰. Una persona podía participar como expuesta en más de una subcohorte si en el periodo del estudio había experimentado más de un tipo de pérdida, pero incluimos únicamente la primera pérdida dentro de cada tipo.

Cada persona que experimentó una pérdida, fue equiparada con base en género sexual y día de nacimiento (± 70 días) con cinco personas de referencia no expuestas. Nos aseguramos que cada una de las personas de referencia tuviese un familiar del mismo tipo que el de la pérdida experimentada por la persona con duelo. Se aplicó el algoritmo de correspondencia con reemplazos entre estratos. Cada persona fue objeto de seguimiento hasta uno de los desenlaces estudiados, muerte, migración o final del periodo de estudio, lo que fuese primero.

Variables y fuentes de datos

El criterio principal de valoración fue un trastorno psiquiátrico importante definido como suicidio, autolesión deliberada o enfermedad psiquiátrica. Los tres sucesos fueron estudiados de manera individual y como una variable compuesta para los cuatro tipos de pérdida. Se identificó el suicidio a través del sistema de codificación de la ICD-10 (códigos X60-X-84) obtenido del Registro Danés de Causas de Muerte²⁰. Se definió la enfermedad psiquiátrica como cualquier hospitalización de paciente interno o externo, contacto con el servicio de urgencias psiquiátrico registrado en el Registro de Investigación Central Psiquiátrica Danés²¹. La autolesión deliberada se definió de acuerdo con los criterios del Registro Nacional Danés de Pacientes²² o el

Registro de Investigación Central Psiquiátrica, que previamente se ha utilizado en estudios de registro daneses²³.

Los posibles factores de confusión o modificadores de efecto incluidos en el análisis fueron: género, edad, periodo calendario, grado de urbanización, antecedente del diagnóstico psiquiátrico, hospitalización psiquiátrica previa de pacientes internos, autolesión deliberada previa, uso concomitante de medicación psicoactiva y antecedente de algunas enfermedades somáticas. La urbanización se clasificó de acuerdo con la variable DEGUR-BA²⁴ utilizada por la Unión Europea y Dinamarca en Estadísticas (población de densidad intermedia ≥ 40.000 , intermedia < 40.000 , escasa ≥ 15.000 o escasa < 15.000). Los diagnósticos psiquiátricos previos se clasificaron basándose en un antecedente en los últimos cinco años en el Registro de Investigación Central Psiquiátrica. Los diagnósticos considerados fueron: trastornos afectivos y por ansiedad (códigos F30-F48 de la ICD-10), esquizofrenia y trastornos afines (F20-F29) y consumo excesivo de alcohol o toxicomanías (F10-F19). El antecedente de hospitalización psiquiátrica se codificó identificando cualquier hospitalización en el registro de investigación central psiquiátrica durante los cinco años previos a la fecha de entrada. La autolesión deliberada previa también se consideró durante los cinco años previos a la fecha de entrada con base en los criterios definidos con anterioridad. El Registro de Prescripción Nacional²⁵ se utilizó para evaluar un antecedente de un año de medicación psicoactiva dispensada según los códigos Anatómicos Terapéuticos Clínicos para antipsicóticos (N05A), ansiolíticos (N05B), sedantes (N05C) o antidepresivos (N06A). Los datos sobre enfermedades somáticas se obtuvieron del Registro Nacional de Pacientes con base en los diagnósticos

Tabla 1. Diferencias en riesgo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedad psiquiátrica en el primer año después de la muerte del familiar por 1000 personas

	Dolientes		No dolientes		Diferencia (IC del 95%)
	Sucesos	CIP (IC del 95%)	Sucesos	CIP (IC del 95%)	
Muerte de un hijo (N = 501.954)					
Compuesto	2,762	33.0 (31.8-34.2)	5,920	14.2 (13.8-14.5)	18.9 (17.6-20.1)
Suicidio	30	0.36 (0.25-0.51)	66	0.16 (0.12-0.20)	0.20 (0.07-0.34)
Autolesión deliberada	1,007	12.0 (11.3-12.8)	2,641	6.3 (6.1-6.6)	5.7 (4.9-6.5)
Enfermedad psiquiátrica	2,447	29.3 (28.1-30.4)	4,912	11.7 (11.4-12.1)	17.5 (16.3-18.7)
Muerte de cónyuge (N = 2.242.464)					
Compuesto	11,002	29.5 (28.9-30.0)	25,110	13.4 (13.3-13.6)	16.0 (15.4-16.6)
Suicidio	279	0.74 (0.66-0.84)	204	0.11 (0.10-0.13)	0.64 (0.55-0.73)
Autolesión deliberada	3,612	12.3 (12.0-12.7)	10,324	5.5 (5.4-5.6)	6.8 (6.5-7.2)
Enfermedad psiquiátrica	9,124	24.4 (23.9-24.9)	20,355	10.9 (10.7-11.0)	13.5 (13.0-14.0)
Muerte de progenitor (N = 5.312.274)					
Compuesto	16,858	19.1 (18.8-19.3)	65,426	14.8 (14.7-14.9)	4.3 (4.0-4.6)
Suicidio	187	0.21 (0.18-0.24)	533	0.16 (0.16-0.17)	0.09 (0.06-0.12)
Autolesión deliberada	7,599	8.6 (8.4-8.8)	28,814	6.5 (6.4-6.6)	2.1 (1.9-2.3)
Enfermedad psiquiátrica	15,086	17.0 (16.8-17.3)	58,961	13.3 (13.2-13.4)	3.7 (3.4-4.0)
Muerte de hermano (N = 615.576)					
Compuesto	2,904	28.3 (27.3-29.3)	7,945	15.5 (15.2-15.8)	12.8 (11.8-13.9)
Suicidio	21	0.20 (0.13-0.31)	75	0.15 (0.12-0.18)	0.06 (20.04 to 0.15)
Autolesión deliberada	1,381	13.5 (12.8-14.2)	3,640	7.1 (6.9-7.3)	6.4 (5.6-7.1)
Enfermedad psiquiátrica	2,576	25.1 (24.2-26.1)	7,102	13.9 (13.5-14.2)	11.3 (10.3-12.3)

CIP, proporción de incidencias acumuladas

(códigos de ICD-8/ICD-10) de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (491-492/J41-J44), cáncer (140-209/C00-C97), trastorno raquídeo (728/M40-M54), asma (493/I60-I66), diabetes (249-250/E10-E14) y cardiopatía isquémica (410-414/I20-I25).

El estudio fue aprobado por la Agencia de Protección de Datos Danesa (2013-41-1719).

Análisis estadístico

Para evaluar el riesgo absoluto de un trastorno psiquiátrico importante, calculamos la proporción de incidencia acumulada para las cohortes con duelo y sin duelo tomando en cuenta a la vez la muerte competitiva. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos para suicidio, autolesión deliberada y enfermedades psiquiátricas, comparando a las personas con duelo y sin duelo mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificada, utilizando el tiempo transcurrido desde el duelo como la escala de tiempo subyacente para tomar en cuenta riesgos instantáneos iniciales separados en cada grupo equiparable (uno expuesto y cinco equiparados). Los cocientes de riesgos instantáneos se ajustaron con respecto a grado de urbanización, diagnósticos psiquiátricos previos, hospitalización psiquiátrica previa, autolesión deliberada previa, uso actual de medicación psicoactiva y antecedente de enfermedades somáticas. En los subanálisis se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos con base en las muertes súbitas y no naturales y las muertes relacionadas con enfermedad.

El manejo de todos los datos y los análisis estadísticos fueron realizados con SAS9 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) y Stata 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Dentro del periodo de estudio, 83.659 personas sufrieron la muerte de un hijo, 373.744 la muerte del cónyuge, 885.379, la

muerte de un progenitor y 102.596 la muerte de un hermano. Las cohortes equiparadas fueron cinco tantos mayor (N = 418.295, 1.868.720, 4.426.895 y 512.980, respectivamente). Durante los 76.621.128 años-persona de seguimiento (rango = 0-19 años), identificamos a 128.120 (8,9%) personas dolientes y 530.026 (7,3%) personas no dolientes ($p < 0,0001$) que sufrieron uno de los tres desenlaces: suicidio (0,1% frente a 0,06%, $p < 0,0001$), autolesión deliberada (3,5% frente a 2,8%, $p < 0,0001$) o enfermedad psiquiátrica (5,3% frente a 4,5%, $p < 0,0001$).

El cociente de riesgos instantáneos de un trastorno psiquiátrico importante se incrementó en las cohortes con duelo durante un mínimo de 10 años después de la muerte, sobre todo durante el primer año (Figura 1). En este primer año, la diferencia en el riesgo fue 18,9 sucesos en 1000 personas (IC del 95%: 17,6-20,1) después de la muerte de un hijo, 16,0 sucesos en 1000 (IC del 95%: 15,4-16,6) tras la muerte del cónyuge, 4,3 sucesos en 1000 personas (IC del 95%: 4,0-4,6) tras la muerte de un progenitor y 12,8 sucesos en 1000 personas (IC del 95%: 11,8-13,9) tras la muerte de un hermano, en comparación con las personas sin duelo (Tabla 1). La enfermedad psiquiátrica fue el desenlace más frecuente.

Al comparar a personas con duelo y sin duelo el cociente de riesgos instantáneos ajustado general a un año después de la pérdida fue 2,53 (IC del 95%: 2,39-2,67) para las personas que sufrieron la muerte de un hijo, 2,14 (IC del 95%: 2,08-2,19) para las personas que sufrieron la muerte del cónyuge, 1,27 (IC del 95%: 1,23-1,30) para las personas que sufrieron la muerte de un progenitor y 1,85 (IC del 95%: 1,74-1,97) para las personas que sufrieron la muerte de un hermano (Figuras 2 y 3).

El cociente de riesgos instantáneos de presentar un trastorno psiquiátrico importante en general fue más alto para las personas de 18 a 39 años tras la muerte del cónyuge (5,78; IC del 95%: 4,70-7,10) y para las personas de 40 a 49 años después de la muerte de un hijo (6,13; IC del 95%: 5,21-7,20). El riesgo general fue similar para hombres y mujeres, excepto tras la muerte de un hijo, en el que las familias tuvieron un riesgo más elevado (cociente de

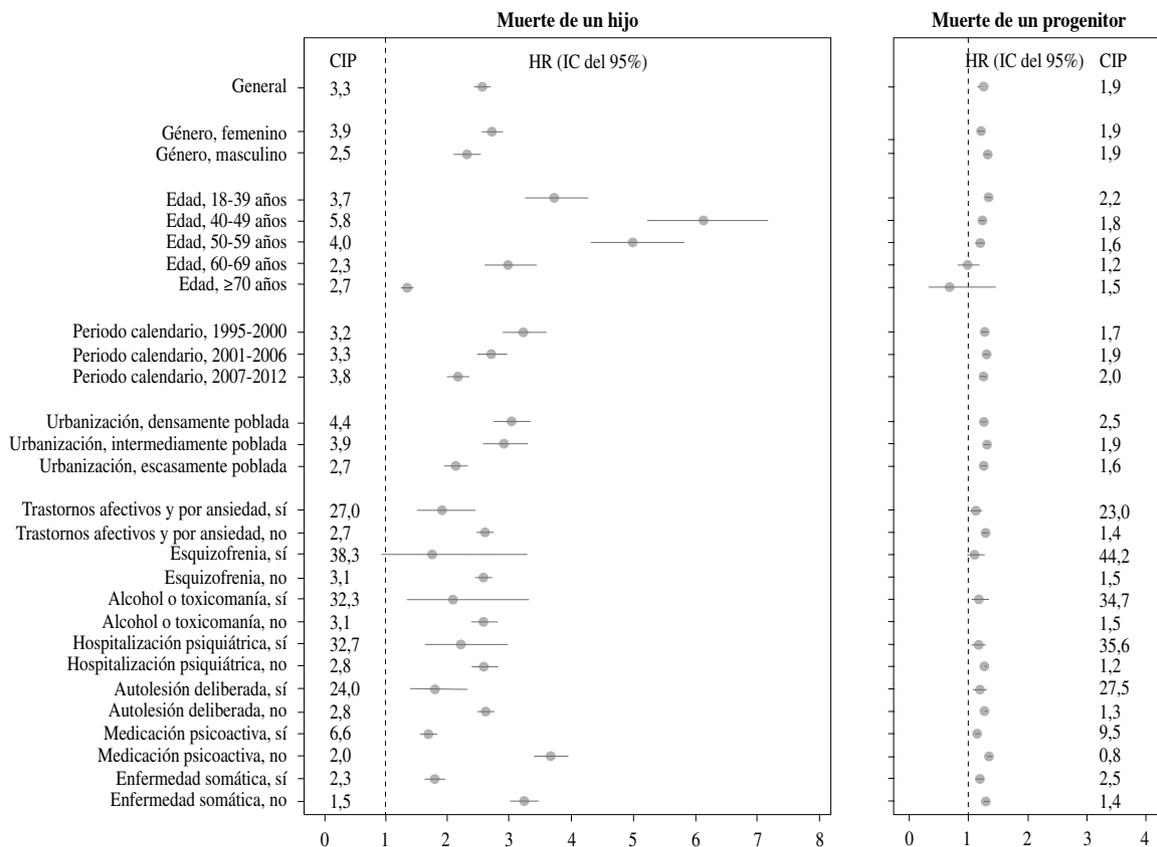


Figura 2. Cocientes de riesgos instantáneos (HR) ajustados y proporción de incidencia acumulada (CIP, %) al año de la muerte de un hijo o un progenitor de acuerdo con las variables demográficas y el estado de salud en la fecha de la pérdida.

riesgos instantáneos: 2,68; IC del 95%: 2,51-2,87) que los varones (cociente de riesgos instantáneos: 2,29; IC del 95%: 2,06-2,49).

La proporción de incidencia acumulada fue bastante más alta en personas con un diagnóstico psiquiátrico previo. En general, alrededor de un tercio de estas personas presentaron trastornos psiquiátricos importantes durante el duelo (es decir, un 37% de las personas con diagnóstico previo de alcoholismo o toxicomanía que sufrieron la muerte de un cónyuge; un 44% de las personas con un diagnóstico previo de esquizofrenia que sufrieron la muerte de un progenitor). Los subanálisis revelaron que la muerte no natural súbita dio lugar a un riesgo mucho más alto de un trastorno psiquiátrico importante durante el primer año después del duelo (para todos los tipos de muertes) en comparación con otros tipos de muerte (Figura 4).

DISCUSIÓN

En este estudio de cohortes exhaustivo a nivel nacional, la muerte de un familiar cercano se relacionó con más riesgo de suicidio, autolesión deliberada o enfermedad psiquiátrica hasta por 10 años después de la pérdida, pero sobre todo dentro del primer año. Los riesgos variaron de acuerdo con la relación que la persona con duelo tenía con el finado, la edad, el género sexual, el antecedente de enfermedad mental y la causa de la muerte. Por lo general observamos riesgos más altos para las personas que sufrieron la muerte de un hijo o del cónyuge, con una diferencia de riesgo de 18,9 en 1000 personas después de la muerte de un hijo y 16,0 en 1000 personas tras la muerte de un cónyuge. Los

cocientes de riesgos instantáneos fueron generalmente más altos en personas más jóvenes y después de una muerte súbita y no natural. Una de cada tres personas con un antecedente de trastornos psiquiátricos experimentó al menos uno de los tres desenlaces investigados dentro del primer año del duelo.

Nuestro hallazgo de un mayor riesgo de suicidio y enfermedad psiquiátrica tras la muerte de un familiar cercano es congruente con los de estudios previos, los cuales han demostrado que el riesgo es muy elevado dentro del primer año después de la pérdida^{3-6,26-29}. A nuestro entender, este es el primer estudio a gran escala en explorar la importancia del parentesco entre la persona con duelo y el finado y que toma en cuenta género sexual y edad. Durante muchos años la muerte del cónyuge ha sido el suceso vital que exige el reajuste más intenso cuando se mide mediante la Escala de Evaluación de Reajuste Social³⁰, pero estudios recientes con datos de poblaciones más jóvenes han señalado que la muerte de un hijo también se relaciona con un duelo intenso y persistente^{2,31}, enfermedad psiquiátrica y suicidio⁶. En nuestro estudio, la diferencia de riesgo más importante para la presentación de un trastorno psiquiátrico importante en realidad se observó en personas que sufrieron la muerte de un hijo.

El riesgo absoluto y relativo de un trastorno psiquiátrico grave aumentó con la edad joven en la época del duelo, excepto para las personas que sufrieron la muerte de un hijo, en quienes el riesgo alcanzó grados máximos a los 40 a 49 años de edad. Los hallazgos previos no han sido congruentes. En algunos estudios se ha informado que los cónyuges más jóvenes tienen máximo riesgo de consecuencias negativas para la salud^{27,28}, en tanto que otros han revelado que las personas de más de 60 años tienen el máximo

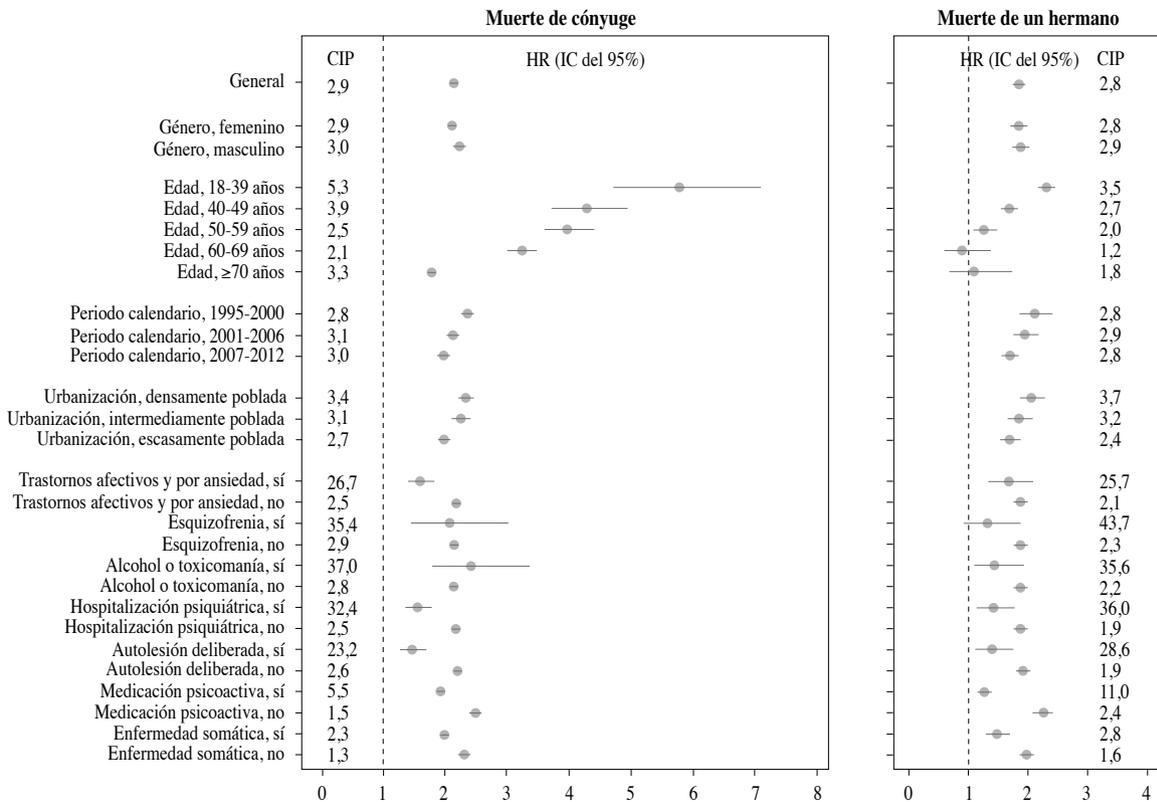


Figura 3. Cocientes de riesgos instantáneos (HR) ajustados y proporción de incidencia acumulada (CIP, %) al año de la muerte del cónyuge o de un hermano según las variables demográficas y el estado de salud en la fecha de la pérdida.

riesgo, sobre todo del duelo prolongado y complicado y suicidio^{3,13,26,32}. La proporción de muertes súbitas y no naturales fue más alta en grupos de edad más joven, en tanto que las muertes a una edad mayor más a menudo se debieron a enfermedad y muertes esperadas, lo cual puede contribuir a explicar las respuestas de duelo agudo más graves de las primeras. Las vulnerabilidades específicas de la edad también podrían ofrecer una explicación: las personas más jóvenes podrían carecer de la experiencia en la adaptación a la pérdida y al sufrimiento emocional, lo cual puede originar susceptibilidad a enfermedades mentales.

El riesgo de trastornos psiquiátricos importantes fue similar para hombres y mujeres, y sin embargo las mujeres tuvieron más riesgo después de la muerte de un hijo. El aumento del riesgo de mortalidad tras la muerte del cónyuge se ha documentado en varones^{26,27,33-35}, en tanto que el aumento de la morbilidad psiquiátrica tras la pérdida se ha observado sobre todo en las mujeres^{2,15,36}. Se han explicado diferentes perfiles de riesgo con base en diferencias en los patrones de apego, interacción social y estrategias de adaptación^{2,6,33,36}: los varones tienen menos tendencia a buscar ayuda y más probabilidades de padecer toxicomanías no bien tratadas y actuar impulsivamente, lo que incrementa el riesgo de autolesión deliberada y suicidio³³. Las mujeres tienden a ser más propensas a la cavilación y reaccionan con estrategias de adaptación emocional, por lo que son más susceptibles a ansiedad, depresión y estrés postraumático, lo cual podría complicar su respuesta al duelo.

Nuestro estudio también demostró que un antecedente de enfermedad psiquiátrica se asocia a un incremento considerable en el riesgo, lo mismo que la muerte súbita por suicidio, accidentes u homicidio. Estudios previos han establecido comorbilidad

entre enfermedades mentales, toxicomanías y duelo prolongado y complicado^{13,37-39}, entre suicidio y un antecedente familiar de conducta suicida^{40,41} y entre muertes violentas y un aumento del riesgo de duelo prolongado o complicado, enfermedad mental o suicidio durante el duelo^{13,42,43}. No obstante, en nuestro estudio, uno de cada tres personas con duelo que tenía un antecedente de enfermedad mental presentó un trastorno psiquiátrico importante después de la pérdida; esto nunca se ha establecido previamente ajustando también con respecto a edad y género. Nuestro hallazgo señala el rol de la vulnerabilidad personal en la adaptación a la pérdida.

El tamaño de la muestra de este estudio no tiene paralelo en otros estudios sobre el riesgo de consecuencias para la salud tras la pérdida y proporciona estimaciones con gran precisión estadística, a la vez que toma en cuenta varios factores de confusión, como antecedente de enfermedades mentales o físicas, que podían haberse compartido con el miembro finado de la familia y afectado la salud de la persona con duelo.

En el sistema de registro danés, la validez global y la completitud de los registros de muerte es cercana al 100%, lo que aseguró una clasificación precisa de personas expuestas a duelo. Efectuamos seguimiento de toda la población danesa hasta por 19 años sin pérdida de seguimiento; por consiguiente, el sesgo de selección no puede explicar los resultados. Sin embargo, no se incluyó la información sobre los motivos de los contactos con clínicas psiquiátricas de pacientes externos o unidades de atención de urgencia psiquiátricas. Dado que la gravedad de los problemas de salud mental puede variar en estos contactos, la adversidad podría haberse sobreestimado. No obstante, solo se registraron los contactos con una unidad psiquiátrica, en tanto

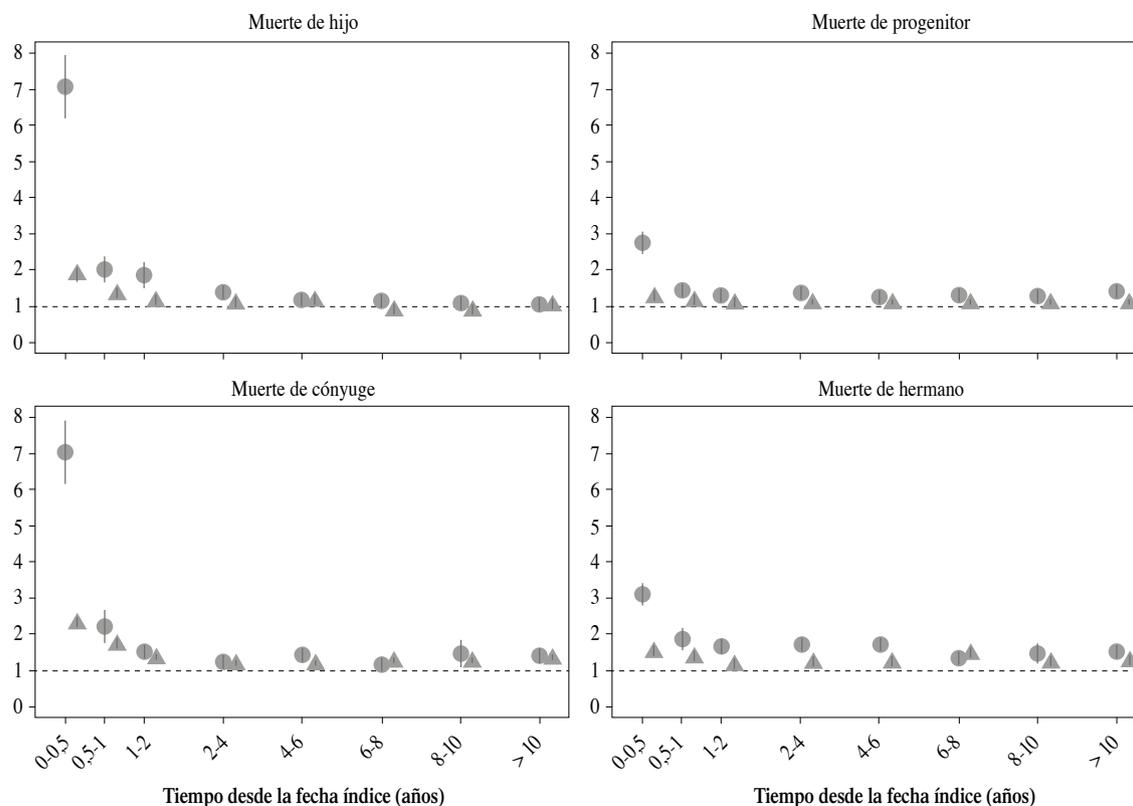


Figura 4. Cocientes de riesgos instantáneos de desenlaces psiquiátricos importantes en personas que sufrieron la muerte de un familiar a consecuencia de una enfermedad (triángulo) o por una causa de muerte no natural (brillantes) según el tiempo transcurrido desde el duelo 0-10 años.

que no se incluyó la información sobre personas que se trataron de trastornos mentales en atención primaria.

Aunque efectuamos el ajuste con respecto a varios posibles factores de confusión, no se puede descartar la confusión residual por factores no medidos. Lamentablemente, no se contó con datos sobre factores socioeconómicos, nivel educativo y factores relativos al estilo de vida. Sin embargo, los cambios en el estilo de vida inducidos por la muerte del familiar, como la ingesta de alcohol, la dieta o el patrón de sueño, se consideran como pasos intermedios en la vía causal y no se debiera hacer el ajuste con respecto a ellos. Por otra parte, nuestro estudio basado en registro no contó con información sobre factores posiblemente modificadores, como variables genéticas, patrón de apego a la familia, red social y angustia.

La posibilidad de generalizar nuestros hallazgos puede estar limitada a las sociedades occidentales similares, con conductas de salud y factores de riesgo equivalentes. Sin embargo, las estimaciones en este estudio proporcionan información importante sobre las consecuencias de gran alcance de la muerte de un familiar sobre la salud.

Los trastornos de la salud mental graves y el suicidio tras la muerte de un familiar cercano pueden ser evitables^{13,44}. La reducción temprana del riesgo puede tener efectos beneficiosos de gran alcance, sobre todo para grupos con alto riesgo distintivos. El suicidio y las enfermedades psiquiátricas después del duelo se pueden evitar mediante la identificación temprana de la gravedad de los síntomas y los problemas de ajuste. Futuras estrategias de salud pública debieran tomar en cuenta implicaciones de normativas en la difusión de conocimiento sobre los grupos con alto riesgo así como fortalecer las capacidades pro-

fesionales en la evaluación de la gravedad de los síntomas. De ahí que se necesiten más estudios sobre métodos de evaluación e identificación temprana de problemas de ajuste.

En conclusión, este estudio a nivel nacional proporciona la primera evaluación exhaustiva de la incidencia de trastornos de la salud mental importantes tras la muerte de un familiar cercano. Se demostró un incremento significativo en el riesgo de suicidio, autolesión deliberada y enfermedades psiquiátricas, sobre todo en el primer año después de la pérdida. La muerte de un niño o de un cónyuge dio lugar a un mayor riesgo, en tanto que la edad joven, un antecedente de enfermedad mental y muertes súbitas resultaron ser factores de riesgo específicos. Este estudio apunta a la identificación temprana de personas con alto riesgo que muestran problemas de adaptación con el fin de mitigar la angustia y reducir el riesgo de trastornos psiquiátricos importantes tras la muerte de un familiar cercano.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue respaldado por una beca irrestricta de la Lundbeck Foundation (no R155-2012-11280) TrygFonden y la Danish Cancer Society. J. Li fue apoyado por el Consejo de Investigación Europea (ERC-2010-StG 2010-260242-ProgEuro), el Consejo Danés para la Investigación Independiente (proyecto no. 6110-00019A) y la Unión Nórdica de Cáncer (2015-176673). Las organizaciones que proporcionaron el financiamiento no participaron en el diseño del estudio, la recolección y el análisis de los datos, la decisión para publicar o la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcox HC, Mittendorfer-Rutz E, Kjeldgard L et al. Functional impairment due to bereavement after the death of adolescent or young adult offspring in a national population study of 1,051,515 parents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1249-56.
2. Stroebe M, Schut H, Stroebe W. Health outcomes of bereavement. *Lancet* 2007;370:1960-73.
3. Christakis NA, Allison PD. Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 2006;354:719-30.
4. Elwert F, Christakis NA. The effect of widowhood on mortality by the causes of death of both spouses. *Am J Publ Health* 2008;98:2092-8.
5. Li J, Precht DH, Mortensen PB et al. Mortality in parents after death of a child in Denmark: a nationwide follow-up study. *Lancet* 2003;361:363-7.
6. Li J, Laursen TM, Precht DH et al. Hospitalization for mental illness among parents after the death of a child. *N Engl J Med* 2005;352:1190-6.
7. Qin P, Mortensen PB. The impact of parental status on the risk of completed suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:797-802.
8. Wilcox HC, Kuramoto SJ, Brent D et al. The interaction of parental history of suicidal behavior and exposure to adoptive parents' psychiatric disorders on adoptee suicide attempt hospitalizations. *Am J Psychiatry* 2012;169:309-15.
9. Bolton JM, Au W, Chateau D et al. Bereavement after sibling death: a population-based longitudinal case-control study. *World Psychiatry* 2016;15:59-66.
10. Bonanno GA, Neria Y, Mancini A et al. Is there more to complicated grief than depression and posttraumatic stress disorder? A test of incremental validity. *J Abnorm Psychol* 2007;116:342-51.
11. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
12. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC et al. Prolonged grief disorder: psychometric validation of criteria proposed for DSM-V and ICD-11. *PLoS Med* 2009;6:e1000121.
13. Shear MK. Complicated grief. *N Engl J Med* 2015;372:153-60.
14. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen PA et al. "Prolonged grief disorder" and "persistent complex bereavement disorder", but not "complicated grief", are one and the same diagnostic entity: an analysis of data from the Yale Bereavement Study. *World Psychiatry* 2016;15:266-75.
15. Kersting A, Braehler E, Glaesmer H et al. Prevalence of complicated grief in a representative population-based sample. *J Affect Disord* 2011;131:339-43.
16. Bonanno GA. Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol* 2004;59:20-8.
17. Stroebe W, Schut H, Stroebe MS. Grief work, disclosure and counseling: do they help the bereaved? *Clin Psychol Rev* 2005;25:395-414.
18. Erlangsen A, Fedyszyn I. Danish nationwide registers for public health and health-related research. *Scand J Publ Health* 2015;43:333-9.
19. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39:22-5.
20. Helweg-Larsen K. The Danish Register of causes of death. *Scand J Publ Health* 2011;39:26-9.
21. Munk-Jorgensen P, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Register. *Dan Med Bull* 1997;44:82-4.
22. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011;39:30-3.
23. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1058-64.
24. Statistics Denmark. Degree of urbanization. Copenhagen: Statistics Denmark, 2016.
25. Kildemoes HW, Sorensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Publ Health* 2011;39:38-41.
26. Erlangsen A, Jeune B, Bille-Brahe U et al. Loss of partner and suicide risks among oldest old: a population-based register study. *Age Ageing* 2004;33: 378-83.
27. Manor O, Eisenbach Z. Mortality after spousal loss: are there socio-demographic differences? *Soc Sci Med* 2003;56:405-13.
28. Schaefer C, Quesenberry CP Jr, Wi S. Mortality following conjugal bereavement and the effects of a shared environment. *Am J Epidemiol* 1995;141:1142-52.
29. Kaltman S, Bonanno GA. Trauma and bereavement: examining the impact of sudden and violent deaths. *J Anxiety Disord* 2003;17:131-47.
30. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213-8.
31. Zetumer S, Young I, Shear MK et al. The impact of losing a child on the clinical presentation of complicated grief. *J Affect Disord* 2015;170:15-21.
32. Elwert F, Christakis NA. Widowhood and race. *Am Sociol Rev* 2006;71:16-41.
33. Agerbo E. Midlife suicide risk, partner's psychiatric illness, spouse and child bereavement by suicide or other modes of death: a gender specific study. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:407-12.
34. Espinosa J, Evans WN. Heightened mortality after the death of a spouse: marriage protection or marriage selection? *J Health Econ* 2008;27:1326-42.
35. Li G. The interaction effect of bereavement and sex on the risk of suicide in the elderly: an historical cohort study. *Soc Sci Med* 1995;40:825-8.
36. Stroebe M. Gender differences in adjustment to bereavement: an empirical and theoretical review. *Rev Gen Psychol* 2001;5:62-83.
37. Lobb EA, Kristjanson LJ, Aoun SM et al. Predictors of complicated grief: a systematic review of empirical studies. *Death Stud* 2010;34:673-98.
38. Melhem NM, Rosales C, Karageorge J et al. Comorbidity of axis I disorders in patients with traumatic grief. *J Clin Psychiatry* 2001;62:884-7.
39. Simon NM, Pollack MH, Fischmann D et al. Complicated grief and its correlates in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1105-10.
40. Guldin MB, Li J, Pedersen HS et al. Incidence of suicide among persons who had a parent who died during their childhood: a population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1227-34.
41. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet* 2002;360:1126-30.
42. Tal Young I, Iglewicz A, Glorioso D et al. Suicide bereavement and complicated grief. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14:177-86.
43. van Denderen M, de Keijser J, Kleen M et al. Psychopathology among homicidally bereaved individuals: a systematic review. *Trauma Violence Abuse* 2015;16:70-80.
44. Nordentoft M, Madsen T, Fedyszyn I. Suicidal behavior and mortality in first-episode psychosis. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:387-92.

DOI:10.1002/wps.20422

Una crítica del paradigma de “riesgo ultraelevado” y “transición”

JIM VAN OS^{1,2}, SINAN GULOKSUZ^{1,3}

¹Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands; ²King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK; ³Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.

La expresión transdiagnóstica de experiencias psicóticas en el trastorno mental común (ansiedad/depresión/trastorno relacionado con sustancias) conlleva un pronóstico más desfavorable, y una pequeña minoría de las personas pueden, de hecho, presentar un cuadro clínico que cumple los criterios de esquizofrenia. Sin embargo, al parecer no es útil ni válido observar estados tempranos de psicopatología multidimensional en personas jóvenes a partir del prisma “esquizo” y aplicar conceptos binarios engañosamente simples, innecesarios e ineficientes de “riesgo” y “transición”. Un análisis de la literatura sobre el “riesgo ultraelevado” (UHR) o el “riesgo clínico elevado” (CHR) indica que las muestras de UHR/CHR son muy heterogéneas y representan individuos con diagnóstico de trastorno mental común (ansiedad/depresión/trastorno relacionado con sustancias) y un grado de experiencias psicóticas. La investigación epidemiológica ha demostrado que las experiencias psicóticas son un indicador (posiblemente no causal) de la gravedad de la psicopatología multidimensional que favorece un pronóstico desfavorable y, sin embargo, las nociones de “riesgo” y “transición” en la investigación de UHR/CHR están definidas de manera restrictiva con base sólo en fenómenos psicóticos positivos, ignorando cómo las diferencias iniciales en la psicopatología multidimensional pueden tener una repercusión diferente en la evolución y el pronóstico. Los conceptos de “riesgo” y “transición” en la investigación de UHR/CHR se miden en la misma escala dimensional y, no obstante, se utilizan para producir cambios diagnósticos artificiales. De hecho, la “transición” en la investigación de UHR/CHR ocurre principalmente como una función de estrategias de enriquecimiento de muestra variables, más que los propios “criterios” de UHR/CHR. Además, las tasas de transición en la investigación de UHR/CHR están infladas, de manera que no descartan positivos falsos relacionados con la fluctuación natural de la expresión dimensional de la psicosis. Por consiguiente, las interrelaciones biológicas con “transición” posiblemente representen hallazgos positivos falsos, como fue la afirmación inicial de los efectos intensos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en muestras de UHR. Un importante conjunto de investigación sobre intervenciones en UHR/CHR se ha enfocado en el desenlace cuestionable de “transición”, lo cual muestra una falta de correlación con el desenlace funcional. Es más productivo considerar toda la gama de la psicopatología específica de persona en todos los individuos jóvenes que buscan ayuda de problemas de salud mental que “realizar vigilancia policial” de los jóvenes para determinar la dimensión transdiagnóstica de la psicosis. En vez del enfoque médico de alto riesgo relativamente ineficiente, una perspectiva de la salud pública, enfocada en mejorar el acceso a un entorno con baja estigma, de gran esperanza, a pequeña escala y específico de jóvenes con un lenguaje aceptable e intervenciones, pueda representar una estrategia más útil y eficiente.

Palabras clave: Riesgo ultraelevado, transición, experiencias psicóticas, trastorno mental común, expresión transdiagnóstica de psicosis, perspectiva de salud pública.

(*World Psychiatry* 2017;15:200-206)

En las últimas dos décadas, se han publicado más de 1500 estudios que giran en torno al concepto de “riesgo ultraelevado” (UHR) o “riesgo clínico elevado” (CHR) para la “transición” a un trastorno psicótico. Las premisas básicas inherentes a estos estudios son las siguientes: en un grupo de personas jóvenes que buscan ayuda por problemas mentales se pueden aplicar los criterios para un diagnóstico de riesgo binario que pronostica un trastorno de la gama de la esquizofrenia, y los positivos verdaderos son personas que cumplen los criterios para la “transición” en el seguimiento.

Los análisis de estudios de UHR/CHR tienden a ser optimistas, adoptan la forma de “recomendaciones basadas en evidencia” o “guía”, afirmando que “el campo joven de la investigación preventiva en la psicosis ya ha dado lugar a suficiente evidencia para formular recomendaciones para una detección temprana de la psicosis en la práctica clínica”¹, y que “las intervenciones psicológicas, en particular cognitivo-conductuales, así como farmacológicas, pueden prevenir o al menos diferir un primer episodio psicótico en pacientes adultos con CHR”².

Sin embargo, surge la cuestión del grado en el cual ese optimismo está basado en razonamiento lógico y evidencia científica. Hay una literatura creciente sobre las complejidades subyacentes a la investigación de UHR/CHR que no están resueltas, lo que enturbia la interpretación de los datos³⁻¹¹. En este artículo, hacemos un análisis crítico de las premisas subyacentes a

la investigación de UHR/CHR. En particular, nos enfocamos en aspectos sobresalientes relacionados con la variabilidad del muestreo y los parámetros epidemiológicos básicos, la fijación en la psicosis a expensas de otros trastornos mentales y la falta de transparencia originada por el uso de dos conceptos binarios para el diagnóstico y el pronóstico que yacen en la misma escala unidimensional y ocultan la temporalidad y la dinámica de los estados psicopatológicos multidimensionales en personas jóvenes.

No deseamos disputar que sea mejor intervenir en una etapa temprana más que tardía. Más bien, deseamos plantear que es conceptualmente defectuoso enmarcar el tratamiento de la psicopatología precoz en individuos con búsqueda de ayuda diagnosticados como si fuese prevención del trastorno psicótico, sólo porque hay cierto grado de expresión transdiagnóstica de las experiencias psicóticas.

EL MUESTREO DE RIESGO CLÍNICO ELEVADO ES SELECTIVO Y NO EPIDEMIOLÓGICO

En la práctica, los estudios que desean aplicar el paradigma UHR/CHR tienen que realizar la búsqueda de individuos jóvenes que son levemente pero no muy psicóticos y también han expresado deseo de recibir ayuda. Las estrategias de muestreo

difieren ampliamente de un estudio a otro y se basan en una mezcla de publicidad, filtros de servicio y búsquedas activas y, en consecuencia, por definición dan lugar a muestras selectas no representativas que no fácilmente pueden compararse entre los estudios.

Por ejemplo, en el estudio multicéntrico norteamericano de predicción¹², se afirmó que “cada centro reclutaba a potenciales sujetos a través de derivaciones clínicas estimuladas por charlas con consejeros escolares y profesionales de la salud mental en contextos extrahospitalarios”. En el Estudio Europeo de Predicción de Psicosis (EPOS)¹³, el muestreo de UHR/CHR se describió de la manera siguiente: “el conocimiento sobre los signos de advertencia iniciales (por ejemplo, alteraciones de la concentración y atención, disminución funcional inexplicable) y los criterios de inclusión se difundieron (a través de talleres locales, artículos en revistas profesionales y boletines, folletos informativos y sitios web) a los profesionales de la salud mental, así como a los centros y personas que pudiesen contactar los individuos con riesgo en búsqueda de ayuda”.

De los dos estudios más extensos sobre psicoterapia en personas con CHR realizados hasta el presente, uno no proporcionó detalle sobre el procedimiento de muestreo —excepto que se requirió la detección de 5705 sujetos para incluir a 201 pacientes (3,5%) en el estudio¹⁴— y el otro describió el muestreo de la manera siguiente: “Nuestra estrategia de confirmación fue familiarizar a los servicios con nuestros criterios de entrada y con el enlace de manera constante; no se llevó a cabo ninguna detección sistemática de las poblaciones de los servicios”¹⁵.

Lo que resultó claro es que los estudios de CHR tienen que invertir una gran cantidad de recursos para detectar y muestrear sujetos que cumplen los criterios de inclusión. El costo de “encontrar” sujetos UHR/CHR infrecuentes es considerable, pero no se incluye en los análisis de rentabilidad en la investigación de UHR/CHR. Dada la rareza evidente de los estados UHR/CHR, a priori se vuelve improbable que la intervención temprana en el paradigma de UHR/CHR tenga repercusión en la salud pública. Un estudio reciente que investigó un servicio de intervención temprana en una zona de barrios pobres, reveló que sólo una proporción pequeñísima (4,1%) de los pacientes con un primer episodio de trastorno psicótico que acudían a los servicios de salud mental habían estado en contacto previo con el servicio prodrómico local, lo que indica que la repercusión de los servicios prodrómicos, en términos de salud pública, puede ser insignificante en relación con sus costos¹⁶. Tal falta de repercusión relacionada con el enfoque en el alto riesgo es un fenómeno bien conocido y se le designa como la “paradoja de la prevención”¹⁷.

Dada la carencia de un modelo de muestreo congruente, es improbable que las muestras de CHR sean fácilmente comparables de un estudio a otro. Por ejemplo, las muestras difieren ampliamente en criterios de exclusión por lo que respecta a la utilización previa de antipsicóticos y estabilizadores afectivos, episodios previos de manía y estados psicóticos previos provocados por drogas. Por consiguiente, remitir a los pacientes CHR como si fuesen una “clase” no está justificado. Aunque se han realizado muchos metanálisis de muestras UHR/CHR, se plantea la cuestión de si estos estudios son suficientemente similares.

No obstante, dos aspectos parecen ser congruentes en todas las muestras de UHR/CHR. El primero es que estas muestras,

en esencia, consisten en individuos con un diagnóstico actual principalmente de ansiedad, depresión o uso de sustancias^{18,19}. La segunda es que, de los diversos criterios de CHR, el “síntoma atenuado” define a la gran mayoría de los individuos²⁰, y los otros tienen mínima relevancia. En otras palabras, las muestras de CHR son individuos con trastorno mental común o un trastorno relacionado con sustancias que también presenta síntomas psicóticos leves.

RIESGO CLÍNICO ELEVADO = TRASTORNO MENTAL COMÚN CON MEZCLA DE PSICOSIS SUTIL

Es importante el hecho de que las muestras de UHR/CHR en realidad consistan en individuos con ansiedad/depresión/uso de sustancias con mezcla de psicosis sutil, ya que proporciona un vínculo crucial para la literatura epidemiológica con los hallazgos derivados de muestras representativas basadas en la población. Los síntomas psicóticos atenuados a nivel de la población están muy íntimamente relacionados con trastornos no psicóticos o psicopatología no psicótica subdiagnóstica que comprende ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno por estrés postraumático, trastorno relacionado con sustancias, trastorno alimentario y muchas otras formas de psicopatología²¹. En consecuencia, la psicosis suele considerarse como una dimensión transdiagnóstica de la psicopatología²².

Los estudios epidemiológicos demuestran que la presentación de síntomas psicóticos atenuados en los trastornos no psicóticos, se relaciona con mayor gravedad y una respuesta más deficiente al tratamiento²³⁻²⁶. De hecho, la investigación ha demostrado que una mayor exposición a factores de riesgo genéticos y ambientales se relaciona con un trastorno no psicótico más grave, que a su vez se asocia a una mayor probabilidad de que la persona también tenga algún grado de expresión de psicosis^{24,27,28}.

EXPERIENCIAS PSICÓTICAS EN TRASTORNO NO PSICÓTICO: ¿INDICADOR O CAUSA DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE?

Las experiencias psicóticas pueden entonces considerarse un marcador de la gravedad de estados no psicóticos. Sin embargo, puede ser válido verlas como causales de un pronóstico desfavorable, ya que la evidencia demuestra que la psicosis también puede considerarse como algo que resulta pasivamente como una función de la gravedad general de la psicopatología multidimensional²². Esto es esencial con respecto al modelo de UHR/CHR, en el que el enfoque clínico únicamente se basa en el concepto del riesgo binario de la psicosis (“riesgo” y “transición” medidos en la misma escala dimensional), en tanto que se ignora la gravedad multidimensional del contexto psicopatológico. En el modelo de UHR/CHR, la presentación binaria de experiencias psicóticas, bajo la suposición implícita de un resultado inminente, principalmente “esquizo”²⁹, “domina” a todas las demás expresiones dimensionales de la psicopatología.

Se ha analizado toda una generación de estudios de UHR/CHR desde la perspectiva de que el desenlace del trastorno men-

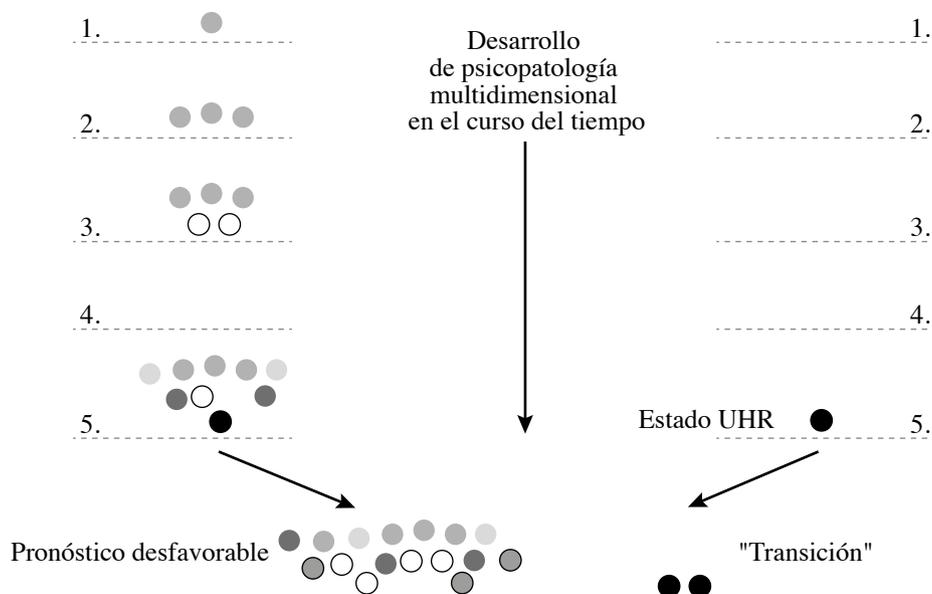


Figura 1. “Ceguera” relativa del paradigma de riesgo ultraelevado (UHR)/transición. A la izquierda, el desarrollo natural de la psicopatología multidimensional en el curso del tiempo. Los círculos negros indican síntomas psicóticos positivos (atenuados). Otros círculos de la escala gris indican otra psicopatología. Dado que el paradigma UHR ignora la psicopatología multidimensional, sigue siendo “ciego” y sólo “ve” los fenómenos psicóticos como precursores de la “transición” esquizo (es decir, psicosis más grave; abajo a la derecha), en tanto que estos fenómenos son en realidad el marcador de un pronóstico relativamente desfavorable de la psicopatología multidimensional (abajo a la izquierda). El enfoque restringido en los síntomas positivos en el paradigma UHR significa que se pasa por alto el considerable potencial para la prevención en las fases 1-4.

tal común con un grado de mezcla de psicosis se pronostica mejor con base en un criterio binario de “riesgo” de psicosis. Sin embargo, una hipótesis alternativa es que el desenlace en estos estados es de hecho una consecuencia de la gravedad inicial de la psicología multidimensional, más que un criterio binario de riesgo de psicosis (Fig. 1). Estudios que han analizado más allá de los criterios de UHR/CHR confirman esta predicción^{13,30-34}. En otras palabras, lo que se presenta como “riesgo” puede resumirse mejor como diferencias iniciales en la gravedad de la psicopatología multidimensional.

¿REPRESENTA EL CONCEPTO DE “TRANSICIÓN” UN CAMBIO CUALITATIVO?

En la investigación de UHR/CHR, “riesgo elevado” y “transición” suelen medirse en la misma frecuencia de evaluación de la escala dimensional/duración de síntomas psicóticos positivos atenuados, por lo general la Evaluación Exhaustiva de Estados Mentales de Riesgo (CAARMS)³⁵ o la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS)³⁶. Estas evaluaciones de frecuencia/duración parecen imposiblemente precisas (por ejemplo, “al menos una vez al mes a dos veces por semana –más de una hora por ocasión– o al menos tres a seis veces a la semana –menos de una hora por ocasión–”) o bastante amplias (por ejemplo “presente durante un mínimo de una semana y no más de cinco años”). Las escalas para los síntomas positivos fluctúan de 0 a 6, en las que 3-5 representa, por ejemplo, “riesgo de psicosis” y 6 representa “psicosis”. Se ignoran otros dominios de síntomas, independientemente de su gravedad. La “transición” puede presentarse con un cambio de un punto en la escala dimensional, representando

así un cambio cuantitativo, no cualitativo, de estado de “riesgo” a “de transición”.

Si bien los criterios de UHR/CHR en general están claramente descritos en la literatura, las descripciones de “transición” suelen mantenerse vagas. Por ejemplo, en un reciente estudio extenso de UHR/CHR¹⁵, se describió la transición como “operacionalmente definida en la CAARMS utilizando los criterios recomendados de una escala de evaluación general de 6 en contenido de pensamiento inusual, ideas no aberrantes o desorganización del lenguaje, o 5-6 en anomalías perceptuales, con una puntuación de frecuencia asociada de 4-6 y con estas experiencias con una duración de más de una semana”¹⁵. En otro estudio¹⁴, simplemente se afirmó que “la variable primaria de este estudio fue la transición a la psicosis; la transición es definida por los criterios de CAARMS”. Considerando la importancia de los resultados válidos en estudios aleatorizados controlados, estas descripciones son vagas y parecen basarse en cambios dimensionales pequeños. Sin embargo, estos cambios se transformaron después en un cambio diagnóstico cualitativo aparentemente importante: dado que los síntomas psicóticos atenuados en el estado UHR/CHR no se pueden considerar como un síntoma psicótico “completo” en el sistema diagnóstico del DSM y la ICD, el diagnóstico en el estado de “riesgo” de UHR/CHR sigue siendo por definición “no psicótico”. Sin embargo, con el cambio dimensional en la CAARMS/SIPS hacia la “transición”, el síntoma psicótico atenuado ahora se puede utilizar como un verdadero síntoma psicótico, dando por resultado automáticamente un diagnóstico de trastorno psicótico según el DSM y la ICD. En consecuencia, los cambios dimensionales se utilizan para evocar la noción de que “nace un diagnóstico”, creando la insinuación de una distinción cualitativa.

¿SE CONFUNDE LA “TRANSICIÓN” CON LA FLUCTUACIÓN NATURAL DE LA EXPRESIÓN DIMENSIONAL DE LA PSICOSIS?

Dado el hecho de que la “transición” en realidad representa un cambio dimensional, es probable que ocurran evaluaciones positivas falsas de la transición dada la fluctuación natural en la gravedad de la dimensión transdiagnóstica de la psicosis en los individuos y entre ellos²².

En el único estudio en que hasta ahora se ha tratado de reducir las evaluaciones positivas falsas de la transición mediante el examen serial de individuos, excluyendo a aquellos evaluados como UHR que en realidad se hallaban en un nivel “bajo” natural de un síndrome psicótico clínico, se informó una tasa de transición a dos años del 8%¹⁵, muy por debajo de la estimación meta-analítica del 19% en estudios que no trataron de excluir tales evaluaciones positivas falsas².

¿ES RELEVANTE EL CONCEPTO DE “TRANSICIÓN”?

Se carece de investigación sobre la relevancia clínica del desenlace de “transición”³⁷. Sin embargo, evidencia de estudios de seguimiento a largo plazo indica que el concepto de “transición” binaria no es muy relevante para pronosticar el desenlace clínico y funcional y que otros dominios de síntomas (afectivos, cognitivos, negativos –pero también cuán mixta y cuán grave sea la psicopatología grave–) tiene mayor repercusión en este sentido^{13,32,38,39}.

Esta observación está respaldada por el hecho de que los metanálisis de estudios de intervención de UHR/CHR, enfocados en la prevención de la “transición”, no logran demostrar un efecto sobre el desenlace funcional¹.

LA VERDADERA TASA DE TRANSICIÓN DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS ATENUADOS ES <1%: EL ROL DEL ENRIQUECIMIENTO DEL MUESTREO

Un malentendido común y persistente es que la función de “riesgo” en la investigación de UHR/CHR es causada por los propios criterios de UHR/CHR. Sin embargo, ya hace más de una década se señalaba que el riesgo elevado de transición no depende mucho de los criterios de UHR/CHR en sí, sino más bien de la forma en que los procedimientos de muestreo aseguran el enriquecimiento progresivo en riesgo⁴⁰. Por consiguiente, la verdadera tasa de transición anual de síntomas psicóticos atenuados en la población general establecida en un metanálisis de muestras representativas basadas en la población es inferior al 1%⁴¹. El hecho de que la tasa de transición sea mucho más alta en muestras de UHR/CHR, similarmente definidas por la presentación de síntomas psicóticos atenuados²⁰, tiene que ver con las estrategias de muestreo en la investigación de UHR/CHR. Un metanálisis reciente demostró que la estrategia de enriquecimiento de riesgo de muestreo de CHR ocasionaba una tasa de transición a tres años de un 15%⁴², contribuyendo por tanto a la mitad de la tasa de transición a 3 años metanalítica más reciente del 29% atribuida a los criterios de CHR2. Se describieron antes

otros motivos de las tasas de transición infladas en la investigación de UHR/CHR (por ejemplo, fluctuación natural).

La evidencia reciente de que la tasa de transición es causada por enriquecimiento de muestreo y no por criterios de CHR provino de un estudio en un servicio de atención a la psicosis temprana en personas jóvenes, que demostró que las personas jóvenes que acuden al servicio y cumplen los criterios de CHR tenían básicamente la misma tasa de transición a 10 años (17,3%) que las personas jóvenes que acudían al mismo servicio con trastornos no psicótico (14,6%)⁴³.

¿ES CONGRUENTE LA INVESTIGACIÓN BIOLÓGICA DE LA “TRANSICIÓN”?

Dado el desenlace binario atractivo de la transición, una serie de estudios biológicos ha tratado de encontrar diferencias entre los que tienen y no tienen una transición, semejándose al paradigma de casos y testigos característico que ha predominado en la investigación biológica sobre el diagnóstico de esquizofrenia. Estos estudios han comunicado una gama de relaciones biológicas con la “transición”, publicadas en las revistas académicas de gran impacto. Por ejemplo, algunos estudios han comunicado que la transición a la psicosis se relacionó con desconectividad talámica⁴⁴, reducción progresiva del espesor cortical⁴⁵ y un aumento de las concentraciones de glutamato en el cuerpo estriado asociativo⁴⁶.

Dado el estado de incertidumbre del concepto de transición, estos hallazgos no se pueden interpretar fácilmente y parecen ser positivos falsos, a menos que se intente la replicación verdadera, más que aproximada⁴⁷. De manera análoga, un estudio informó un efecto aparentemente muy intenso del aceite de pescado en la reducción de las tasas de reducción⁴⁸, lo cual se convirtió en un hallazgo nulo informativo en el estudio de replicación⁴⁹.

¿REPRESENTA UHR/CHR UN SUSTITUTIVO VÁLIDO Y ÚTIL DE UNA INTERVENCIÓN TEMPRANA?

Para sentar las bases para el constructo de UHR/CHR actual, los creadores del constructo comenzaron con el análisis de la literatura previa de la fase prodrómica: descripciones, ilustraciones tempranas, frecuencia y patrón de formación de signos y síntomas. Este análisis exhaustivo del periodo prodrómico claramente demostró que los síntomas no psicóticos –dificultades en la concentración, alteración motivacional, estado de ánimo deprimido, alteración del sueño y ansiedad– a menudo surgen antes del inicio de los síntomas psicóticos⁵⁰. Sin embargo, esos síntomas se consideraron no suficientemente específicos como para abordarse con una intervención terapéutica, pues el principal motivo del estudio fue reproducir modelos médicos satisfactorios de la prevención indicada para la esquizofrenia.

Esta es una iniciativa riesgosa por diversas causas. En primer lugar, la detección temprana y la intervención en psiquiatría no pueden adaptarse fácilmente al modelo de la medicina preventiva, debido a que: a) la evolución natural y los mecanismos biológicos fundamentales de los trastornos mentales aún no se han dilucidado; b) no hay herramientas de detección objetivas;

c) no hay un tratamiento específico. En segundo lugar, el criterio UHR/CHR se conceptuó después de la esquizofrenia, lo que es un caso característico de “la falacia de ningún auténtico escocés”, según la formularon Robins y Guze⁵¹: “la ‘esquizofrenia’ con buen pronóstico no es esquizofrenia leve, sino una enfermedad diferente”. Desde esta perspectiva, establecer la meta de prevenir la “transición” a la esquizofrenia mediante la intervención a nivel de UHR/CHR crea una paradoja, e incluso una profecía de fracaso que se cumple espontáneamente. En tercer lugar, existe un grado de tautología en la afirmación de que una intervención específica de síntomas positivos –el programa de investigación inicial de investigación prodrómica era estudios antipsicóticos en la población con UHR/CHR– debiera evitar la “transición” a la psicosis, al reducir los síntomas positivos en los estados de UHR/CHR que están definidos principalmente con base en síntomas positivos más leves. Esto puede equipararse a decir que el aumento del colesterol se reduciría mediante el tratamiento hipocolesterolemizante para evitar el colesterol elevado.

Tal vez no sea sorprendente que los hallazgos de estudios de UHR/CHR han confirmado lo que podría haberse esperado: el constructo UHR/CHR pragmático que pasa por alto la expresión temprana de la psicopatología no específica (Fig. 1) resulta en efecto contraproducente en la detección y la intervención tempranas. Una investigación retrospectiva⁵² de la población del registro de casos psiquiátricos en La Haya, Países Bajos, reveló que más de la mitad de los pacientes que presentaron psicosis habían recibido tratamiento por trastornos no psicóticos (estado de ánimo, ansiedad y trastornos relacionados con sustancias) durante la fase prodrómica, revelando mucho más potencial de prevención que el porcentaje insignificante del servicio prodrómico, que está limitado por la paradoja de la prevención^{16,17}. Asimismo, la gran mayoría de la cohorte de UHR/CHR norteamericana había recibido tratamiento psicológico o farmacológico mucho antes del inicio de los síntomas subumbral^{53,54}. Estos hallazgos cuestionan la utilidad del concepto UHR/CHR: ¿cuán temprana es la intervención temprana?

¿DEBIERA EL TRATAMIENTO ENFOCARSE EN LA “PREVENCIÓN” DE LA “TRANSICIÓN”?

No hay duda de que es útil ofrecer un tratamiento temprano a individuos jóvenes con ansiedad/depresión/trastorno relacionado con sustancias y un grado de mezcla de psicosis, y que es un marcador de un pronóstico relativamente desfavorable. Cabe esperar que las intervenciones psicoterapéuticas no específicas sean útiles, de un modo similar a los efectos no específicos de una gama de psicoterapias en la ansiedad y la depresión⁵⁵. Por ejemplo, hay evidencia de que las intervenciones simples como escuchar sin dar instrucciones, genera mejores resultados que la psicoterapia cognitiva conductual en individuos con UHR/CHR⁵⁶.

Se dispone de un conjunto de investigaciones de intervención, que consisten principalmente en estudios pequeños, muy heterogéneos y variablemente controlados, que se enfocan en el desenlace de la “transición” en individuos con UHR/CHR1. Sin embargo, dada la validez cuestionable y la relevancia clínica del concepto “transición”, así como al hecho de que tales intervenciones no repercuten en el funcionamiento1, parece haber una

necesidad urgente de reconceptuar y reorientar las estrategias de tratamiento en individuos con ansiedad/depresión/trastorno relacionado con sustancias y un grado de mezcla de psicosis como un marcador de un pronóstico relativamente desfavorable.

La evidencia disponible parece indicar que la tradición de observar estos estados a través del prisma “esquizo” puede no ser útil y éticamente cuestionable. En cambio, puede ser más productivo considerar toda la gama de la psicopatología específica de la persona en todos los individuos jóvenes con problemas de salud mental, y no fijarse desproporcionadamente en la manifestación transdiagnóstica de la psicosis. Aunque las experiencias psicóticas en el trastorno mental común pueden asociarse a un pronóstico más desfavorable, y una pequeña minoría de las personas puede de hecho desarrollar un cuadro clínico que cumple los criterios para la esquizofrenia, al parecer no es útil ni científicamente válido reducir la expresión transdiagnóstica de la psicosis en los estados precoces de psicopatología multidimensional a los conceptos binarios engañosamente simples de “riesgo” y “transición”, con la sugerencia implícita de que todas o la mayor parte de las psicosis conducen a esquizofrenia.

CONCLUSIONES

La intervención temprana es un movimiento progresivo y debiera apoyarse. Sin embargo, el concepto de transición CHR-cum es demasiado simplificado y se presenta de manera no crítica como “evidencia”. Las herramientas únicamente se basan en síntomas positivos y en un antecedente familiar de trastornos psicóticos. El paradigma implícito es tratar cualquier síntoma positivo subumbral como una vía hacia la esquizofrenia. En la actualidad, se pone menos énfasis en el tratamiento antipsicótico, lo cual es un buen punto. Sin embargo, el concepto “transición” no es sólo problemático, sino también de gran repercusión y no se debiera utilizar como una “variable” en la investigación o en el ejercicio clínico.

Cabe preguntarse por qué, si este es el estado de la evidencia, el concepto de CHR-cum-transición sigue siendo impulsado en la investigación y en la práctica clínica. En dos artículos diferentes, Schmidt et al¹ y Schultze-Lutter et al² parecen proporcionar “guía” sobre la investigación de CHR y el ejercicio clínico por parte de la Asociación Psiquiátrica Europea. En estos días, la percepción creciente del rol de no sólo la financiación comercial, sino también académica, así como otros intereses en la investigación⁵⁷, y las variables de la investigación en muestras pequeñas selectas, el metanálisis de lo cual no resuelve el problema de múltiples fuentes de sesgo^{58,59}, se esperaría una guía crítica y objetiva de los organismos profesionales. Puede ser más útil reservar el espacio en las revistas científicas para el debate académico, más que para perpetuar de manera no crítica nociones de investigación de moda y los intereses académicos que las acompañan.

En vez del enfoque de alto riesgo médico, relativamente ineficiente, una perspectiva de salud pública, enfocada en mejorar el acceso a un entorno con bajo estigma, grandes esperanzas, a pequeña escala y específico de jóvenes con lenguaje e intervenciones aceptables, según se integra en la reciente iniciativa Headspace⁶⁰, puede representar una estrategia más útil y más eficiente⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
- Kablinger AS, Freeman AM 3rd. Prodromal schizophrenia and atypical antipsychotic treatment. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:642-52.
- Van Os J, Delespaul P. Toward a world consensus on prevention of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:53-67.
- Lacluyse K, van Bouwel L, Demunter H et al. Clinical assessment of the ultra high risk of developing a psychotic disorder; review and critical reflection. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53:153-62.
- Amos A. Assessing the cost of early intervention in psychosis: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:719-34.
- Marshall C, Addington J, Epstein I et al. Treating young individuals at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:60-8.
- Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:248-52.
- Amos AJ. Evidence that treatment prevents transition to psychosis in ultra-high-risk patients remains questionable. *Schizophr Res* 2014;153:240.
- Simon AE, Umbricht D, Lang UE et al. Declining transition rates to psychosis: the role of diagnostic spectra and symptom overlaps in individuals with attenuated psychosis syndrome. *Schizophr Res* 2014;159: 292-8.
- Mittal VA, Dean DJ, Mittal J et al. Ethical, legal, and clinical considerations when disclosing a high-risk syndrome for psychosis. *Bioethics* 2015;29:543-56.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
- Salokangas RK, Heinimaa M, From T et al. Short-term functional outcome and premorbid adjustment in clinical high-risk patients. Results of the EPOS project. *Eur Psychiatry* 2014;29:371-80.
- van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2012;38:1180-8.
- Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
- Ajnakina O. First episode psychosis: looking backwards and forwards. <https://kclpure.kcl.ac.uk>.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
- Addington J, Case N, Saleem MM et al. Substance use in clinical high risk for psychosis: a review of the literature. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:104-12.
- Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
- Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
- van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
- Perlis RH, Uher R, Ostacher Met al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:351-60.
- Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
- Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultrahigh risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
- Wigman JT, van Os J, Abidi L et al. Subclinical psychotic experiences and bipolar spectrum features in depression: association with outcome of psychotherapy. *Psychol Med* 2014;44:325-36.
- Guloksuz S, van Nierop M, Lieb R et al. Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychol Med* 2015;45:2389-401.
- van Nierop M, Viechtbauer W, Gunther N et al. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol Med* 2015;45:1277-88.
- Woods SW, Addington J, Cadenhead KS et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009;35:894-908.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
- Velthorst E, Nieman DH, Becker HE et al. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr Res* 2009;109:60-5.
- Carrion RE, McLaughlin D, Goldberg TE et al. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1133-42.
- Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
- Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-15.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002;159:863-5.
- Simon AE, Velthorst E, Nieman DH et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res* 2011;132:8-17.
- Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011;132:1-7.
- Brandizzi M, Valmaggia L, Byrne M et al. Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. *J Psychiatr Res* 2015;65:115-23.
- Simon AE, Roth B, Zmilacher S et al. Developing services for the early detection of psychosis: a critical consideration of the current state of the art. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:96-103.
- Kaymaz N, Drukker M, Lieb R et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking

- population based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42:2239-53.
42. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
 43. Conrad AM, Lewin TJ, Sly KA et al. Utility of risk-status for predicting psychosis and related outcomes: evaluation of a 10-year cohort of presenters to a specialised early psychosis community mental health service. *Psychiatry Res* 2017;247:336-44.
 44. Anticevic A, Haut K, Murray JD et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:882-91.
 45. Cannon TD, Chung Y, He G et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-57.
 46. de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Azcarraga M et al. Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:471-5.
 47. Maxwell SE. The persistence of underpowered studies in psychological research: causes, consequences, and remedies. *Psychol Methods* 2004;9:147-63.
 48. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
 49. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
 50. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
 51. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
 52. Rietdijk J, Hogerzeil SJ, van Hemert AM et al. Pathways to psychosis: helpseeking behavior in the prodromal phase. *Schizophr Res* 2011;132:213-9.
 53. Woods SW, Addington J, Bearden CE et al. Psychotropic medication use in youth at high risk for psychosis: comparison of baseline data from two research cohorts 1998-2005 and 2008-2011. *Schizophr Res* 2013;148:99-104.
 54. Woodberry KA, Seidman LJ, Bryant C et al. Treatment precedes positive symptoms in North American adolescent and young adult clinical high risk cohort. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016;5:1-10.
 55. Cuijpers P, Donker T, van Straten A et al. Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis of comparative outcome studies. *Psychol Med* 2010;40:1943-57.
 56. Stain HJ, Bucci S, Baker AL et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: the detection and evaluation of psychological therapy (DEPTH) trial. *Schizophr Res* 2016;176:212-9.
 57. Smith R, Feachem R, Feachem NS et al. The fallacy of impartiality: competing interest bias in academic publications. *J R Soc Med* 2009;102:44-5.
 58. Open Science Collaboration. An open, large-scale, collaborative effort to estimate the reproducibility of psychological science. *Perspect Psychol Sci* 2012;7:657-60.
 59. van Assen MA, van Aert RC, Nuijten MB et al. Why publishing everything is more effective than selective publishing of statistically significant results. *PLoS One* 2014;9:e84896.
 60. McGorry PD, Tanti C, Stokes R et al. Headspace: Australia's National Youth Mental Health Foundation – where young minds come first. *Med J Aust* 2007;187:S68-70.
 61. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P et al. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* 2014;44:17-24.

DOI:10.1002/wps.20423

Tratamiento de personas con riesgo ultraelevado para psicosis

Los criterios de riesgo ultraelevado (UHR) se definieron para identificar a las personas jóvenes con riesgo elevado e inminente de presentar un primer episodio de psicosis¹. Los criterios se han estado ahora utilizando en todo el mundo durante más de 20 años y han demostrado validez predictora de trastornos psicóticos en diferentes países y contextos de servicios. Los individuos con UHR tienen riesgo de un 15% a un 30% de presentar un trastorno psicótico completo al cabo de 12 meses, y de más del 36% al cabo de tres años². Estas “tasas de transición” son varios centenares de veces mayores que las de la población general. La mayoría de los individuos que presentan un trastorno psicótico tienen un diagnóstico de esquizofrenia o de un trastorno de la gama de la esquizofrenia. Por consiguiente, la identificación de personas con UHR plantea la oportunidad de evitar el inicio de un trastorno psicótico completo, o al menos reducir la discapacidad y retrasar el inicio de la psicosis de primer episodio.

El tratamiento de individuos con UHR tiene dos propósitos: tratar los síntomas y problemas presentes y disminuir el riesgo de que se ocurra un trastorno psicótico¹. Los estudios de intervención tienden a tener como criterio principal de valoración la “transición hacia la psicosis”, y a veces se incluyen como criterios secundarios de valoración los síntomas, el grado de funcionamiento y la ansiedad. En un metanálisis reciente se estudiaron 10 estudios aleatorizados que comunicaban efectos sobre las tasas de transición de medicación antipsicótica a dosis bajas, psicoterapia conductiva conductual (CBT), ácidos grasos omega 3 y tratamiento integrado, como terapia familiar, terapia cognitiva, aleccionamiento en habilidades sociales y CBT³. Este estudio reveló que recibir alguna intervención específica disminuiría significativamente el riesgo de que se presentase un primer episodio de psicosis tanto a los 12 meses como a más largo plazo (2-4 años), aunque con menores efectos con el tiempo. El efecto reducido en el seguimiento a largo plazo parece indicar que al menos algunos individuos con UHR persisten con riesgo y que las intervenciones podrían retrasar, más que prevenir, el inicio de la psicosis. Aun así, tal retraso podría ser útil y permitir a las personas, por ejemplo, terminar su formación educativa y desarrollar redes de apoyo fuera de la familia de origen. Asimismo, los individuos que presentan un primer episodio de psicosis después de haberse tratado en la fase prodrómica tienen mejores resultados en comparación con sus homólogos que no recibieron tal intervención tan temprana⁴.

En tiempos recientes, también se han iniciado algunos tratamientos novedosos a manera de prueba en el grupo con UHR. Estos han tenido variables más dirigidas, con base en los mecanismos de acción hipotetizados de la intervención más que en los objetivos globales de reducir el riesgo de transición. Por ejemplo, un pequeño estudio sobre el litio postuló que puede tener un efecto neuroprotector y analizó el tiempo de relajación T2 a nivel del hipocampo así como espectroscopia mediante resonancia magnética protónica como pruebas de resultados para esta hipótesis⁵. Se ha evaluado la glicina en dos pequeños estudios preliminares con variables de síntomas y funcionamiento neurocognitivo⁶. En un estudio de biorrealimentación se midió la ansiedad y la angustia como criterios de valoración⁷ y un estudio de aleccionamiento en la velocidad de procesamiento analizó la mejora en la velocidad de procesamiento y su correlación con el funcionamiento social⁸. Un estudio de intervención en la familia midió la calidez del cuidador, la comunicación familiar y el funcionamiento social

como variables⁹. Todos los estudios demostraron factibilidad y resultados significativos o tendencias hacia la significación, lo que indica vías futuras de investigación.

Los métodos antes señalados están avanzando hacia el desarrollo de intervenciones que estén más adaptadas a la fisiopatología subyacente. Dada la heterogeneidad del grupo con UHR y nuestro conocimiento de que los resultados deficientes comprenden el desarrollo o la persistencia de trastornos no psicóticos y la discapacidad social crónica, este es un movimiento que debiera ser bienvenido. Un ejemplo es que carecemos de la comprensión de factores que predicen estos desenlaces diferentes, incluidos los mecanismos biológicos subyacentes. Esto significa que no podemos individualizar tratamientos. En consecuencia, algunos individuos con UHR están recibiendo tratamiento innecesario y otros están recibiendo intervenciones ineficaces que pueden retrasar el inicio del tratamiento eficaz. Por consiguiente, existe la necesidad de investigar factores que pronostiquen diferentes trayectorias y desenlaces. El objetivo es estratificar al grupo con UHR de acuerdo con sus procesos patológicos subyacentes y dirigir el tratamiento en forma acorde.

Claramente también necesitamos comprender mejor los mecanismos de acción de las intervenciones. Los ejemplos comprenden determinar si un subtipo del grupo con UHR tiene altos grados de lesión oxidativa y utilizar un compuesto farmacológico que reduzca la lesión oxidativa como su mecanismo de acción. Por ejemplo, la N-acetilcisteína (NAC) es un antioxidante y puede estar indicado en tales individuos. Se necesitarán estudios para medir tanto la reducción de la lesión oxidativa como su correlación con la mejoría de los síntomas y el funcionamiento como criterios de valoración. Necesitaremos investigar si el mecanismo de acción de NAC en el grupo con UHR es a través de la reducción de la lesión oxidativa o a través de algún otro proceso (como la reducción en la inflamación o el efecto sobre los neurotransmisores). Asimismo, algunos individuos con UHR pueden tener altos grados de creencias metacognitivas disfuncionales que conducen a malinterpretar sucesos y dificultades para hacer frente a situaciones estresantes. Estos individuos se podrían beneficiar del tratamiento metacognitivo. La reducción de las creencias metacognitivas disfuncionales debiera medirse como una variable así como los síntomas y la ansiedad¹⁰. La transición a la psicosis también será una variable relevante en ambas situaciones.

Otro problema en el tratamiento de individuos con UHR es si están indicados los servicios especializados y en tal caso dónde debieran ubicarse. Recientemente se ha implantado en Inglaterra una reforma importante de la intervención temprana en los servicios de atención a la psicosis. Ahora es obligatorio que todos estos servicios evalúen la existencia del estado UHR (ahí se le llama “estado mental de riesgo”) y proporcionen tratamiento a los individuos con UHR. Los pacientes que se detectan a través de esta vía es probable que tengan altos grados de síntomas ya que se habrán derivado originalmente como posibles portadores de psicosis de primer episodio. Probablemente se parecerán a la cohorte original de pacientes con UHR identificados sobre todo a través de esta vía hace dos décadas¹. Por tanto, es posible que la tasa de transición en este grupo también sea más alta que las cohortes detectadas a través de vías más generalistas como los servicios de atención a adolescentes. Así, podría ser que estén indicadas la integración de UHR y la intervención temprana en

los servicios de psicosis, facilitando el tratamiento oportuno de la psicosis en caso de que ocurra.

Por otra parte, ahora sabemos que personas jóvenes con trastornos depresivos y por ansiedad a menudo experimentan síntomas psicóticos y pueden cumplir criterios para el estado UHR. En estos individuos, que muy probablemente acudirán a los servicios de atención primaria o de adolescentes, es posible que el tratamiento sea óptimo en un servicio de mejora de atención primaria a los jóvenes, como Headspace en Australia. En condiciones ideales necesitamos saber más sobre los diferentes subtipos de individuos con UHR y desplazarlos hacia las vías estratificadas de atención dependiendo de la necesidad, el perfil de riesgo y posiblemente la fisiopatología subyacente.

Alison R. Yung

Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester and Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

1. Yung A, McGorry PD, McFarlane CA et al. *Schizophr Bull* 1996;22:283-303.
2. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
3. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
4. Valmaggia L, Byrne M, Day F et al. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
5. Berger GE, Wood SJ, Ross Met al. *Curr Pharm Des* 2012;18:570-5.
6. Woods SW, Walsh B, Hawkins K et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:931-40.
7. McAusland L, Addington J. *Early Interv Psychiatry* (in press).
8. Choi J, Corcoran CM, Fiszdon JM et al. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:33-42.
9. O'Brien MP, Gordon JL, Bearden CE et al. *Schizophr Res* 2006;81:269-75.
10. Cotter J, Yung AR, Carney R et al. *Behav Res Ther* 2017;90:25-31.

DOI:10.1002/wps.20424

Delirios de persecución persistentes: espíritu, estilo y contenido del tratamiento dirigido

Consideramos que los tratamientos de delirios de persecución pueden ser sustancialmente mejores. Los tratamientos psicológicos y farmacológicos habituales en la actualidad tienen efectos pequeños a moderados^{1,2}. La gravedad de los problemas relacionados con la paranoia suele ser considerable, pero los tratamientos son menos eficaces que los de problemas como trastornos por ansiedad. El aislamiento, los sentimientos de desesperanza y las oportunidades pasadas por alto para los pacientes con delirios de persecución exigen un cambio gradual en los desenlaces del tratamiento.

Este es un campo clínico que está comenzando a recibir un grado de atención. Hay innovaciones en la comprensión y están surgiendo tratamientos³⁻⁵. Central a nuestra propia estrategia de mejorar el tratamiento han sido tres elementos interconectados: un enfoque específico y sostenido en los delirios de persecución; el desarrollo de un modelo teórico preciso con elementos causales susceptibles de intervención; y un estilo y contenido de intervención que se derive de nuestra comprensión de los delirios. Nuestro objetivo ha sido lograr una tasa de restablecimiento mucho más alta para los delirios de persecución.

La estrategia inherente a formular un nuevo tratamiento ha sido orientarse a las intervenciones diferentes de cada factor causal clave identificado en nuestro modelo teórico, demostrar que cada uno reduce el delirio y luego integrar en un modelo coherente los componentes individuales evaluados –el llamado Programa Sentirse Seguro– que se puede personalizar para los pacientes.

Los delirios de persecución son conceptualizados como creencias de amenaza desarrolladas en el contexto de un riesgo genético y ambiental, que son mantenidas por varios procesos psicológicos, tales como preocupación excesiva, poca confianza en sí mismo, intolerancia al afecto ansioso (y otras experiencias internas anómalas), sesgos de razonamiento y el empleo de estrategias de defensa⁶. Por consiguiente, la estrategia clínica radica primero en limitar los factores de mantenimiento uno a uno, luego hacer que los pacientes entren en sus situaciones temidas, a fin de aprender que ahora son seguras. El aprendizaje de la seguridad contrarresta la paranoia. El aprendizaje fundamental es que la dificultad radica en tolerar gran ansiedad, y no en que existe una amenaza externa.

El espíritu, estilo y contenido del Programa Sentirse Seguro de 20 sesiones ha surgido de la comprensión teórica, retroalimen-

tación del paciente y nuestra propia experiencia clínica⁷. Para comenzar, las tres metas generales del tratamiento, compartidas con los pacientes, son sencillas: sentirse más seguro, más feliz y hacer que las personas vuelvan a hacer más de lo que quieren hacer. Estos modelos positivamente enmarcados son muy aceptados por los pacientes, mejoran el involucramiento e incorporan el mecanismo de cambio –desarrollar sentimientos de seguridad– desde el inicio. Las metas también orientan la intervención al futuro. Somos explícitos de que ningún periodo significativo se invierte en repasar el pasado, a menos que lo pida un paciente.

En segundo lugar, nuestra perspectiva de que existen múltiples factores causales, y el desarrollo subsiguiente de múltiples módulos de tratamiento, permite tanto el ajuste individual de la intervención como la preferencia del paciente. Una evaluación breve, que combina entrevistas clínicas y cuestionarios, identifica con los pacientes los factores que contribuyen a sus dificultades, y da lugar a la presentación de un menú de tratamiento. Los pacientes escogen cuáles intervenciones les gustaría y en qué orden. Esto brinda a los pacientes un verdadero control desde el inicio.

En tercer lugar, dirigirse a cada factor de mantenimiento, enfocándose en uno a la vez, proporciona un método para abordar la complejidad indudable (y a menudo los sentimientos asociados de desesperanza) de presentar problemas. Reconocemos la complejidad con los pacientes, pero explicamos que una forma de abordarlo es atacar un problema, luego pasar al siguiente, comenzando con el más controlable. Esto reduce la influencia de los factores de mantenimiento pero también aumenta la capacidad y confianza de los pacientes para enfrentar las exigencias de aprender directamente la seguridad in vivo.

En cuarto lugar, durante todo el programa, vigilamos el mecanismo causal abordado en un módulo, así como las tres metas generales de la intervención. Esto nos permite rastrear y demostrar cambio con los pacientes. Las puntuaciones también se utilizan en la supervisión regular y frecuente, sobre todo para identificar rápidamente casos que exigen un mayor análisis.

En quinto lugar, el estilo que ha evolucionado a partir de este enfoque sistemático por pasos es parecido a la capacitación de intervalo: descargas de actividad e intensidad seguidas por periodos de reflexión e integración. Desde luego, dentro de este

enfoque, el ritmo absoluto de la intervención sigue ajustándose a las necesidades y preferencias del individuo. El tiempo está predominantemente dedicado a la implementación de estrategias en la vida cotidiana. Se espera un contacto adicional sustancial (por ejemplo, llamadas telefónicas) entre sesiones semanales. Esto no es trabajo de “baja intensidad”.

Por último, la claridad del modelo, y la base de evidencia sólida de cada elemento, permite que el estilo terapéutico sea alentador y optimista, conservando a menudo la esperanza cuando el paciente se esfuerza (por ejemplo, muchos pacientes con delirios persistentes, desde un principio, no están esperando mejoría). La transparencia, que ofrece respuestas directas a las preguntas y brinda opinión de experto (que es exacta), en tándem con la vigilancia del progreso y el estilo colaborativo, ayuda a sustanciar este optimismo para los pacientes. Todos los materiales escritos son compartidos entre terapeuta y paciente. No hay un manual del terapeuta separado. Los folletos de terapia proporcionan el marco de referencia y los mensajes clave de la intervención, pero no son prescriptivos. A menudo se fomenta la creatividad tanto del terapeuta como del paciente, garantizando el significado personal y la integración satisfactoria de las estrategias para el cambio.

En la actualidad estamos evaluando el Programa Sentirse Seguro completo en un estudio aleatorizado controlado⁸. Desde luego, hay desventajas. El método no beneficia a todos los pacientes: nuestro objetivo en esta etapa es el restablecimiento en la mitad de los pacientes con delirios persistentes. Si se logra esto, habrá entonces un problema de accesibilidad. Hemos desarrollado el programa en una forma muy manualizada para ayudar a la difusión ulterior, pero las soluciones tecnológicas también pueden resultar importantes. Por ejemplo, hemos observado que la realidad virtual inmersiva puede ayudar a los pacientes a aprender seguridad⁹. Las

aplicaciones móviles y los programas basados en la red también ofrecen métodos de aplicación alternativos¹⁰.

Nuevos tratamientos para delirios de persecución obviamente exigen pruebas empíricas en estudios rigurosos. Diferentes formas de tratamiento no deben considerarse como una sola clase, dadas las variadas dianas mecanicistas, métodos de administración y desenlace perseguidos. Consideramos que el concepto de especificidad, inherente a nuestro enfoque, debiera retenerse al evaluar los avances en el tratamiento. De esta manera, no se oscurecerán las vías a mejores resultados en pacientes con delirios persistentes.

Daniel Freeman, Felicity Waite

Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester and Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

1. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. *Lancet* 2013;382:951-62.
2. Van der Gaag M, Valmaggia LR, Smit F. *Schizophr Res* 2014;156:30-7.
3. Moritz S, Pfuhl G, L€udtke T et al. *J Behav Ther Exp Psychiatry* (in press).
4. Lincoln TM, Hartmann M, K€other U et al. *Psychiatry Res* 2015;228:216-22.
5. Wickham S, Taylor P, Shevlin Met al. *PLoS One* 2014;9:e105140.
6. Freeman D. *Lancet Psychiatry* 2016;3:685-92.
7. Freeman D, Bradley J, Waite F et al. *Behav Cogn Psychother* 2016;44:539-52.
8. Freeman D, Waite F, Emsley R et al. *Trials* 2016;17:134.
9. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.
10. Hardy A, Garety P, Freeman D et al. *Front Public Health* 2016;4.

DOI:10.1002/wps.20425

¿Desempeñan las neuroimágenes un papel en pronosticar los desenlaces en la psicosis?

Una dificultad clave en el tratamiento de los trastornos psicóticos es que los desenlaces clínicos son difíciles de prever con base en las manifestaciones clínicas del paciente. En consecuencia, las personas con psicosis por lo general se tratan de manera similar, aun cuando pueda haber diferencias marcadas en la evolución de su enfermedad o su respuesta a la medicación. Sin embargo, investigación reciente en que se han utilizado neuroimágenes parece indicar que dentro de una muestra de pacientes con psicosis el patrón de anomalías puede variar en relación con diferentes desenlaces clínicos. Esto plantea la posibilidad de que se puedan utilizar las neuroimágenes para estratificar a pacientes de acuerdo con el desenlace clínico; a los subgrupos de pacientes se les podrían entonces ofrecer diferentes formas de tratamiento.

Datos de una serie de estudios de imágenes de resonancia magnética (RM) estructural señalan que los pacientes con desenlaces relativamente desfavorables, en comparación con los que tienen desenlaces satisfactorios, presentan reducciones más acentuadas en el volumen total y regional de la sustancia gris y un mayor crecimiento ventricular¹. Sin embargo, otros estudios no han revelado una relación entre las alteraciones de la estructura cerebral y los desenlaces clínicos². Esta incongruencia puede reflejar el empleo de muestras de pacientes que eran pequeñas y heterogéneas para edad, etapa de enfermedad y tratamiento farmacológico, todo lo

cual puede afectar los hallazgos en las neuroimágenes. Asimismo, a menudo se han determinado en forma retrospectiva los desenlaces clínicos con base en registros clínicos.

Estudios recientes con neuroimágenes neuroquímicas han señalado que la respuesta a la medicación antipsicótica en pacientes con psicosis está relacionada con la función de la dopamina subcortical, según se determina utilizando tomografía por emisión de positrones, y con las concentraciones de glutamato en regiones del cerebro, según se evalúa utilizando espectroscopia mediante resonancia magnética. Una buena respuesta terapéutica se ha asociado a un incremento de la función de la dopamina y a concentraciones de glutamato relativamente normales, en tanto que una respuesta desfavorable se ha vinculado a una función normal de la dopamina y a un aumento de las concentraciones de glutamato³. Investigación independiente también ha vinculado la respuesta a la medicación antipsicótica con diferencias en la formación de circunvoluciones corticales (girificación)⁴ y con medidas de la integridad de la sustancia blanca mediante imágenes de tensor de difusión⁵. Sin embargo, de nuevo, estos estudios han implicado muestras relativamente pequeñas y a los pacientes se les efectuó exploración después que se les había tratado con medicación antipsicótica: por tanto, no está claro si los hallazgos en las neuroimágenes antecedieron al tratamiento o fueron secundarios al mismo.

Casi todos los estudios hasta ahora han relacionado los desenlaces

clínicos con una sola medida de neuroimágenes transversal. Las mediciones de neuroimágenes seriales proporcionan datos sobre cómo se modifica el cerebro en el curso del tiempo en el mismo paciente, y estudios recientes que implican la exploración longitudinal de los pacientes parecen indicar que medir la progresión de los hallazgos facilita pronosticar el resultado⁶. Por ejemplo, datos longitudinales de pacientes con psicosis de primer episodio y de pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia indican que las reducciones en el volumen del hipocampo en los primeros años de la enfermedad se asocian a un funcionamiento más deficiente en el seguimiento⁷.

Todos los estudios antes mencionados comunicaron diferencias entre grupos de pacientes. Sin embargo, para que sean útiles las neuroimágenes en un contexto clínico, deben poder facilitar la predicción del resultado utilizando datos de un paciente individual. Los enfoques estadísticos multifactoriales como el aprendizaje automático proporcionan un medio de abordar este problema. Por ejemplo, la aplicación de los análisis de aprendizaje automatizado a los datos de RM de pacientes con psicosis de primer episodio demostró que los datos de neuroimágenes iniciales pronostican una evolución de la enfermedad sin remisiones en los seis años subsiguientes con una precisión del 72%⁸.

Estudios realizados en este campo están tratando de abordar los problemas metodológicos que pueden haber iniciado las investigaciones previas. Los tamaños de las muestras pueden aumentarse a través de la participación de múltiples centros de investigación. Aunque los estudios multicéntricos son difíciles desde el punto de vista logístico y existen factores de confusión importantes asociados a la adquisición de datos con diversos escáneres diferentes, estas desventajas probablemente son superadas por la mayor potencia estadística que resulta de contar con muestras mucho más grandes. Asimismo, los estudios de neuroimágenes seriales son más difíciles de llevar a cabo que los que implican una sola exploración, pero pueden proporcionar una potencia más predictora. Los estudios que se están realizando también han tratado de incorporar muestras de pacientes que sean homogéneas con respecto a etapa de la enfermedad y tratamiento previo, y que sean tratados en una forma normalizada después del escaneo. Un buen ejemplo de esto es el estudio OPTIMIZE (Optimización del Tratamiento y el Manejo de la Esquizofrenia en Europa), un extenso estudio multicéntrico financiado por la Comisión Europea I. Este implica una evaluación de neuroimágenes de una extensa muestra multicéntrica de pacientes con primer episodio sin medicación previa o mínimamente tratados, todos los cuales luego se tratan con amisulprida tras un protocolo estandarizado. Sus desenlaces clínicos se evalúan en forma prospectiva.

Los estudios futuros también pueden beneficiarse del empleo de más de una modalidad de neuroimágenes; se dispone de ciertos datos de que esto puede mejorar la predicción de los desenlaces⁹, aunque otros datos no respaldan esto¹⁰. Asimismo, la integración de datos de neuroimágenes con medidas que no son de imágenes y

que de manera independiente se han vinculado a alteración de los resultados en la psicosis, como una puntuación de riesgo poligénico, toxicomanías, marcadores inflamatorios y autoanticuerpos del sistema nervioso central, pueden intensificar la potencia. Sin embargo, aunque esto puede tener una expectativa aceptable, aún no se ha evaluado.

Aun cuando se estableciera una medida de neuroimágenes como un predictor estadístico riguroso de los resultados clínicos, no necesariamente significa que pueda transferirse al ejercicio clínico tradicional. Se aplicarán consideraciones económicas y prácticas, como el costo de las pruebas y la disponibilidad del escáner. El desarrollo de herramientas que se puedan utilizar en un contexto clínico probablemente necesitará medidas de neuroimágenes que se puedan adquirir sin la necesidad de capacitación o equipo muy especializado. Algunos estudios en curso están enfocados explícitamente en desarrollar tales herramientas para la psicosis (véase por ejemplo, www.psyscan.eu).

Dado que los trastornos psicóticos son heterogéneos desde el punto de vista fisiopatológico, es razonable esperar que las técnicas de neuroimágenes que puedan identificar diferencias fisiopatológicas en muestras de pacientes puedan ser útiles para pronosticar los desenlaces clínicos. Sin embargo, en la actualidad no está claro cuáles medidas de neuroimágenes específicas serán las más útiles, y si combinar éstas con biomarcadores que no son de imágenes mejorará su capacidad para facilitar la predicción de los desenlaces en la psicosis.

Philip McGuire, Paola Dazzan

Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London; National Institute for Health Research (NIHR) Mental Health Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

1. Dazzan P, Arango C, Fleischhacker W et al. *Schizophr Bull* 2015;41:574-83.
2. Sharma T, Kerwin R. *Br J Psychiatry* 1996;169(Suppl. 31):5-9.
3. Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. *Biol Psychiatry* 2014;75:e11-3.
4. Palaniyappan L, Marques TR, Taylor H et al. *JAMA Psychiatry* 2013;23:1031-40.
5. Reis Marques T, Taylor H, Chaddock C et al. *Brain* 2014;137:172-82.
6. Cahn W, van Haren NE, Hulshoff Pol HE et al. *Br J Psychiatry* 2006;189:381-2.
7. Lappin JM, Morgan C, Chalavi S et al. *Psychol Med* 2014;44:1279-91.
8. Mourao-Miranda J, Reinders AA, Rocha-Rego V et al. *Psychol Med* 2012;42:1037-47.
9. Suckling J, Barnes A, Job D et al. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1183-95.
10. Reig S, Sanchez-Gonzalez J, Arango C et al. *Hum Brain Mapp* 2009;30:355-68.

DOI:10.1002/wps.20426

El rol de las expectativas en los trastornos mentales y su tratamiento

Se definen las expectativas como las cogniciones que están dirigidas al futuro y enfocadas en que ocurra o no ocurra un suceso o experiencia específicos¹. En el tratamiento de los trastornos mentales, analizar y modificar las expectativas de los pacientes se describe como un mecanismo central de cambio^{2,3}. Este enfoque en las expectativas no descarta experiencias previas, sino que las

considera únicamente de relevancia si determinan predicciones en torno a los sucesos futuros.

La relevancia de las expectativas para los trastornos clínicos y su tratamiento puede ilustrarse mediante el siguiente ejemplo: los acúfenos transitorios no representan un problema para la mayoría de las personas, siempre y cuando esperen que se desvanezcan

con rapidez. Sin embargo, la misma experiencia es difícil de soportar si la persona con la afección espera que duren por siempre. De un modo análogo, puede no ser el estado de ánimo negativo, la estimulación desagradable, el suceso vital adverso en sí lo que determinen si las personas expuestas desarrollan un trastorno mental o psicosomático, sino la expectativa sobre curso cronológico de la condición aversiva, las amenazas futuras esperadas, la curabilidad esperada y la competencia esperada para hacer frente a las experiencias desagradables.

La neurobiología y las subdisciplinas psicológicas como la psicología del desarrollo y la psicología social se han enfocado en las expectativas durante décadas. Nos proporcionan un conocimiento detallado de cómo se forman las expectativas, bajo qué circunstancias se modifican o cuándo persisten pese a experiencias contradictorias.

Las expectativas conducen a actividades del cerebro que sensibilizan a la experiencia esperada⁴, y están íntimamente ligadas a las reacciones afectivas⁵. Los paradigmas de “error de predicción” y su relación con la activación dopaminérgica, la activación de la amígdala durante la codificación aversiva y el rol de la información contextual en la generación de expectativas son sólo algunos ejemplos neurofisiológicos de cómo se ha investigado el tema.

El aprendizaje asociativo influye a través de normas de grupos y los medios y el fenómeno de apegarse a las expectativas a pesar de las violaciones de la expectativa (“inmunización” cognitiva) son conceptos psicológicamente relevantes para comprender mejor por qué existen las expectativas específicas.

En la actualidad afrontamos el reto de investigar el error de las expectativas desde una perspectiva clínica y transferir este conocimiento a la práctica psicoterapéutica y psicofarmacológica. Este enfoque nos podrá permitir una mejor comprensión de la dinámica de los trastornos mentales y psicosomáticos, guiar el desarrollo de intervenciones individualizadas con base en mecanismos muy eficaces. Además, enfocarse en las expectativas y su persistencia ayuda a explicar por qué algunos tratamientos fracasan.

Algunos trastornos mentales son “trastornos de la expectativa” por definición. Este es el caso sobre todo de los trastornos por ansiedad, como las fobias, el trastorno por pánico y el trastorno por ansiedad generalizada. En estos casos, los pacientes esperan consecuencias adversas cuando están expuestos a estímulos, situaciones o experiencias específicas (por ejemplo, el estímulo fóbico, la experiencia de palpitations). En el trastorno obsesivo-compulsivo, el paciente espera consecuencias atemorizantes si están prohibidas las conductas compulsivas.

El rol de las expectativas en el trastorno por estrés posttraumático (PTSD) al parecer es más complejo. Aunque la mayoría de las personas se siente segura y no espera sucesos terribles, su confianza básica en las situaciones de la vida cotidiana es violada cuando las personas sufren de trauma⁶. Algunos pacientes con PTSD no desean hablar sobre el trauma en virtud de que no esperan poder soportar las emociones que se originarán.

En otros trastornos mentales, las expectativas no son parte de los criterios diagnósticos, pero también tienen relevancia. Por ejemplo, los individuos que sufren de depresión muestran más expectativas negativas específicas de la depresión⁷. Incluso en trastornos médicos generales, las expectativas y los conceptos asociados a las expectativas (por ejemplo, evitar el temor en el dolor crónico) han mostrado pronosticar la persistencia y la supervivencia⁸.

Las expectativas sobre el éxito del tratamiento son el indicador más prominente del desenlace, tanto en las intervenciones psicofarmacológicas como en las psicológicas y se considera que son

un factor importante que determina los efectos placebo⁹. En casi todos los estudios psicofarmacológicos, las respuestas placebo representan una proporción considerable del efecto del tratamiento global. Optimizar las expectativas del tratamiento puede originar un mejor desenlace y prevención de los efectos secundarios del tratamiento, en tanto que la inducción de las expectativas negativas puede abolir los efectos de medicación muy eficaz¹⁰.

Si las expectativas son uno de los indicadores más potentes del resultado, las intervenciones deben modificar al máximo las expectativas específicas de enfermedad y las expectativas de desenlaces positivos debieran establecerse en grado suficiente antes de iniciar el tratamiento. Una de las intervenciones psicológicas tradicionales que se puede considerar una herramienta potente para modificar las expectativas es la terapia de exposición. Sin embargo, la terapia de exposición tradicional debe reformularse para enfocarse mejor en el cambio de las expectativas (por ejemplo, comparación explícita entre las expectativas previas a la exposición y las experiencias postexposición)³.

Las intervenciones psicológicas enfocadas en la expectativa (EFPI)⁷ se centran en alto grado en analizar y resumir las expectativas específicas del trastorno del paciente, desarrollar pruebas circunstanciales para verificar la credibilidad de estas expectativas y reevaluar las expectativas comparando las expectativas preexistentes con la experiencia durante la exposición.

Además de las expectativas específicas del trastorno, las expectativas iniciales en torno a los efectos positivos y negativos de las intervenciones debieran desempeñar un rol importante en la planificación del tratamiento. Si los pacientes tienen actitudes negativas en torno a la farmacoterapia, estas actitudes debieran abordarse antes de iniciar la medicación. En las psicoterapias, las expectativas de resultados positivos debieran establecerse antes de recomendar intervenciones más difíciles.

Tomando en cuenta los considerables efectos que se deben atribuir a los mecanismos de placebo en psiquiatría, las expectativas y su modificación pueden considerarse el mecanismo más potente para el tratamiento satisfactorio. Por consiguiente, hay la necesidad urgente de utilizar el conocimiento sobre las expectativas para mejorar los desenlaces del tratamiento.

Winfried Rief, Julia Anna Glombiewski

Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps-University of Marburg, Marburg, Germany

1. Rief W, Glombiewski JA, Gollwitzer M et al. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:378-85.
2. Craske MG, Treanor M, Conway CC et al. *Behav Res Ther* 2014;58:10-23.
3. Craske MG. *Verhaltenstherapie* 2015;25:134-44.
4. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ et al. *PNAS* 2005;102:12950-5.
5. Schwarz KA, Pfister R, Buchel C. *Trends Cogn Sci* 2016;20:469-80.
6. Janoff-Bulman R. *Soc Cogn* 1989;7:113-36.
7. Rief W, Glombiewski JA. *Verhaltenstherapie* 2016;26:47-54.
8. Barefoot JC, Brummett BH, Williams RB et al. *Arch Intern Med* 2011;171:929-35.
9. Schedlowski M, Enck P, Rief W et al. *Pharmacol Rev* 2015;67:697-730.
10. Enck P, Bingel U, Schedlowski M et al. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:191-204.

DOI:10.1002/wps.20427

Porqué que los criterios de riesgo ultraelevado para la predicción de la psicosis no funcionan bien fuera de las muestras clínicas y qué hacer al respecto

La utilización de criterios de riesgo ultraelevado (UHR) en algunas muestras de pacientes que buscan ayuda es la única posibilidad clínica de modificar la evolución de la psicosis previniendo su inicio. El paradigma UHR también puede reducir la duración de la psicosis no tratada¹ y proporcionar más ventajas a los pacientes que están experimentando un primer periodo de psicosis².

Debido a estas posibilidades, hay un gran interés en la utilización de UHR fuera de muestras clínicas, como en la población general. El primer estudio epidemiológico en que se investiga la significación de los criterios UHR en la población general de 8 a 40 años de edad que no busca ayuda fue publicado en esta revista científica³. Indicaba que solo 1,3% de la población general cumplía los criterios de UHR de la Entrevista Estructurada para los Síndromes de Riesgo de Psicosis (SIPS)³. Se acaba de dar a conocer los resultados del seguimiento longitudinal de estos individuos⁴: 143 UHR y 131 controles fueron objeto de seguimiento durante un promedio de 2,5 años y hubo tres transiciones a la psicosis en el grupo UHR (riesgo de psicosis = 2,09%) y ninguna transición en el grupo de control.

Estos resultados tienen gran interés, ya que pueden respaldar la validez epidemiológica del paradigma UHR, aunque es posible que no tengan la suficiente potencia (suponiendo un riesgo de 0,001% en el grupo de control como corrección de la continuidad y una $\alpha = 0,05$, la potencia resultante sería de solo un 38%). Más allá de estas limitaciones, tiene relevancia clínica crucial el hallazgo clave del riesgo de psicosis del 2,09% (a los 2,5 años) en las personas de la población general que cumplen el criterio de UHR. Es notablemente inferior al 20% a 2 años anualizado (IC del 95%: 17%-25%)⁵ como riesgo de transición en las muestras de UHR que buscan ayuda, que se caracterizan por frecuentes trastornos afectivos y alteraciones funcionales concomitantes⁶.

Estos hallazgos claramente confirman que la precisión de los criterios de UHR para el pronóstico depende estrictamente de la muestra a la cual se apliquen. De hecho, las muestras de individuos que buscan ayuda clínica que son objeto de evaluación del UHR se caracterizan por un enriquecimiento del riesgo previo a la prueba considerable (riesgo de psicosis antes de la prueba)⁷ de hasta un 15% a los 38 meses⁸. Según se demostró en un artículo previo en esta revista⁹, el uso de la evaluación de UHR se relaciona con un cociente de probabilidades positivo pequeño de 1,82 a los 38 meses y una capacidad moderada para descartar psicosis⁹. Por consiguiente, para llegar a cierta precisión en el pronóstico de utilidad clínica en individuos que cumplen los criterios de UHR, es necesario aplicarlos a muestras que ya están enriquecidas en el riesgo de psicosis, es decir, con un riesgo previo a la prueba significativo. Por ejemplo, un estudio reciente publicado en esta revista¹⁰ demostró que el cumplimiento de los criterios UHR en un síndrome de deleción 22q11.2 subyacente, un trastorno que se caracteriza por un riesgo de psicosis previo a la prueba sustancial, se relaciona con un riesgo de psicosis del 27,3% a los 32 meses.

Estas consideraciones limitan claramente la utilidad práctica del UHR fuera de muestras clínicas, como se reconoció recientemente por la recomendación número 4 de la Asociación Psiquiátrica Europea, que indica que la evaluación de UHR debiera

ofrecerse principalmente a muestras seleccionadas de sujetos “ya afectados por problemas mentales y que buscan ayuda por ellos”.

Al mismo tiempo, dados los posibles beneficios generados por el paradigma UHR, parece importante continuar explorando la utilidad de una aplicación extendida de la evaluación UHR en varias muestras diferentes. Un primer enfoque pragmático para la precisión que en el pronóstico tiene la evaluación de UHR en varios escenarios sería utilizar el nomograma metanalítico de Fagan que presentamos en un artículo previo en esta revista⁹. Este nomograma se basa en las propiedades intrínsecas de la evaluación de UHR (como los cocientes de probabilidades positivas y negativas⁷) y se puede aplicar a diferentes poblaciones con un determinado riesgo previo a la prueba de inicio de psicosis para estimar su riesgo de psicosis posterior a la prueba a los 38 meses.

Es importante destacar que nuestro nomograma ahora ha sido validado externamente. De hecho, con este nomograma, habíamos estimado un riesgo posterior de psicosis posterior a la prueba pequeño (menos del 5% a los 38 meses) en la población general, un valor que es similar al valor real observado en el estudio epidemiológico antes señalado⁴. Así mismo, con nuestro nomograma, habíamos estimado un riesgo de psicosis posterior a la prueba del 26% para los pacientes afectados con el síndrome de deleción 22q11.29, lo que exactamente se corresponde con el valor real recientemente comunicado en esta revista¹⁰.

La utilización de nuestro nomograma puede entonces proporcionar estimaciones fiables (junto con IC del 95%) para el riesgo de psicosis posterior a la prueba en individuos que cumplen los criterios UHR, dado un determinado riesgo previo a la prueba. Los investigadores que utilicen el nomograma pueden simular la precisión del pronóstico esperada y estimar el tamaño de muestra necesario para evaluar sus hipótesis.

Dado que el empleo de la evaluación de UHR fuera de muestras clínicas posiblemente se asocia a una baja potencia predictiva, es fundamental llevar a cabo cálculos de la potencia exactos. En este escenario y considerando la posibilidad de sucesos infrecuentes, un segundo enfoque podría implicar el empleo de métodos de prueba secuenciales¹¹, por ejemplo, utilizando la SIPS en muestras ya enriquecidas para riesgo de psicosis, según se muestra en esta revista¹². Las pruebas secuenciales tradicionalmente son adoptadas en medicina para enriquecer el riesgo de muestras que son seleccionadas para someterse a diferentes pruebas de diagnóstico o pronóstico.

Un tercer enfoque práctico podría consistir en investigar mejor los factores que modulan el enriquecimiento de riesgo previo a la prueba en muestras sujetas a una evaluación de UHR. Recientemente hemos demostrado que es posible estratificar a los individuos que buscan ayuda que se someten a evaluación de UHR a través del empleo de variables sociodemográficas y clínicas simples¹³. El modelo predictivo se ha validado externamente y se puede utilizar para informar la investigación futura en el campo, con la perspectiva de mejorar la precisión de la predicción de la psicosis.

Paolo Fusar-Poli

King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience; OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

1. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
2. Fusar-Poli P, Diaz-Caneja CM, Patel R et al. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:76-85.
3. Schimmelmann BG, Michel C, Martz-Irngartinger A et al. *World Psychiatry* 2015;14:189-97.
4. Michel C, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. *Early Interv Psychiatry* 2016;10(Suppl. 1):129.
5. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
6. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
7. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. *Evid Based Ment Health* 2016;19:10-5.
8. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
9. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
10. Schneider M, Armando M, Pontillo M et al. *World Psychiatry* 2016;15:259-65.
11. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. *Schizophr Bull* (in press).
12. Calkins ME, Moore TM, Satterthwaite TD et al. *World Psychiatry* 2017;16:62-76.
13. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.

DOI:10.1002/wps.20405

Trastornos relacionados con drogas: repercusión de un enfoque en la salud pública más que en la justicia penal

El Documento Final de La Sesión Especial de la Asamblea General de las Naciones Unidas de 2016 (UNGASS 2016) sobre drogas, de manera unánime aprobada por los 193 Estados Miembros ha reconocido “la adicción a las drogas como un trastorno de la salud multifactorial complejo caracterizado por una naturaleza crónica y con recaídas” que es evitable y tratable y no el resultado de una deficiencia moral o una conducta delictiva. Teóricamente, la mayor parte de las estrategias de las naciones para abordar los trastornos relacionados con sustancias se han centrado en el castigo y de ahí que el reconocimiento de la necesidad de un cambio desde un enfoque de justicia penal a un enfoque de salud pública representa un cambio importante en la mentalidad por los Estados Miembros de las Naciones Unidas.

El logro fue resultado de un diálogo continuo entre autoridades sanitarias y la comunidad científica durante sesiones recientes en la Comisión de las Naciones Unidas sobre Drogas Narcóticas. En 2015, la Oficina de Drogas y Delitos de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud crearon una Red Científica Internacional Informal integrada por expertos en ciencia de la adicción para que asesoraran a la comisión. Los miembros de la red fueron asignados por los Estados Miembros y representaron regiones geográficas, culturas y sistemas políticos muy diversos.

La representación de la red para la preparación de la UNGASS 2016 por la comisión proporcionó el apoyo científico para el concepto de que los trastornos relacionados con sustancias son trastornos cerebrales¹; que se pueden tratar; que las personas que tienen incluso las formas más graves pueden restablecerse con acceso a tratamiento basado en evidencia y apoyos sociales²; y que las sanciones penales son ineficaces para prevenir o resolver estos trastornos. También resaltó enfoques basados en evidencia en la normativa sobre drogas con base en principios de salud pública, resaltando la protección social y la atención sanitaria en vez de la condena y el castigo.

La red emitió ocho recomendaciones, que fueron adoptadas de manera unánime por todos los países miembros de las Naciones Unidas en UNGASS 2016 y resumidas en el Documento Final de ese congreso. Estas recomendaciones son un testimonio de un cambio oportuno en la mentalidad, al cual han contribuido la ciencia y la red.

Las recomendaciones son las siguientes:

- *Eliminar el estigma y la discriminación en individuos con trastornos relacionados con sustancias.* La percepción creciente del público en torno a la adicción y la dependencia como un trastorno crónico pero tratable es necesaria para su-

perar el estigma y promover un cambio desde la exclusión y la culpa hacia el apoyo y la compasión. Esto debiera incluir normativas nacionales que aborden los trastornos relacionados con sustancias como trastornos neurobiológicos que tienen fundamentos sociales y del desarrollo complejos.

- *Abordar los trastornos relacionados con sustancias como problemas de salud pública más que como problemas de justicia penal.* Un enfoque de salud pública exhaustivo debiera ofrecer opciones de prevención, tratamiento y restablecimiento basadas en evidencia accesibles para los usuarios de drogas, y lograr el involucramiento de quienes cometen ofensas delictivas en el tratamiento basado en evidencia durante y después, o en lugar de, encarcelamiento, para evitar las recaídas y la recidiva. También incluye la distribución de naloxona para la prevención de sobredosis³, y la integración del tratamiento de los trastornos relacionados con sustancias a la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas (VIH y hepatitis C)⁴ y de trastornos psiquiátricos concomitantes⁵.
- *Implementar programas de prevención basados en evidencia.* Los trastornos relacionados con sustancias son completamente evitables. La aplicación de programas de prevención basados en evidencia, tanto universales como dirigidos a individuos con alto riesgo, ha demostrado resultados positivos en reducir el inicio y el incremento de uso de drogas. Dado que los programas de prevención abordan factores de riesgo y protectores que son comunes a una gama de problemas de la conducta, producen resultados positivos no sólo en el uso de drogas sino también en reducir la agresividad, los embarazos precoces y la conducción en estado intoxicado y mejora los resultados en salud mental y educativos. Se debe dar la máxima prioridad a intervenciones orientadas a niños y jóvenes, ya que cuanto más pronto se inicie el uso de drogas tanto mayor es el riesgo de trastornos relacionados con sustancias y tanto mayor su gravedad⁶.
- *Implementar tratamientos de trastornos relacionados con sustancias basados en evidencia.* Investigación abundante demuestra que estos trastornos son tratables y las personas se restablecen cuando reciben atención basada en evidencia, incluidas las terapias conductuales para todos estos trastornos y los tratamientos asistidos con medicación para los trastornos por alcoholismo y uso de opioides y para el cese del tabaquismo^{7,8}. Sin embargo, debido a que los cambios en la función cerebral en estos trastornos pueden ser duraderos, un individuo puede tener más riesgo de recaídas incluso después de años

de abstinencia. En consecuencia, el tratamiento eficaz exige un modelo de atención crónica según se utiliza para otros trastornos crónicos como las enfermedades cardiovasculares o la diabetes, que junto con la evaluación sistemática debieran integrarse en el sistema de atención general a la salud y ser asequibles y accesibles.

- *Recolectar y utilizar datos científicos e involucrar a expertos científicos en el establecimiento de normativas.* Se deben recolectar datos epidemiológicos fiables sobre los factores económicos y sociales que contribuyen al uso de drogas y a los trastornos relacionados con sustancias, y analizarse para favorecer la planificación y la evaluación de las intervenciones de normativa de drogas y toma de decisiones. La comunidad científica debe proporcionar el conocimiento de las intervenciones de prevención y tratamiento eficaces así como capacitación en su implementación y evaluación constante. Los Estados Miembros debieran establecer sistemas de advertencia temprana nacionales para vigilar las tendencias cambiantes en las drogas e identificar las amenazas emergentes para la seguridad pública y la salud.
- *Involucrar a diversos interesados en el establecimiento coordinado de normativas.* Dada la complejidad de los problemas de salud y de seguridad relacionados con los trastornos relacionados con sustancias, las autoridades deben involucrar a diversos interesados, entre ellos, los sistemas de salud pública, educación, de cumplimiento de la ley, las ciencias y la atención sanitaria y también solicitar la participación de los países con diferentes culturas, recursos y experiencias. Los interesados debieran cooperar en la planificación, la implementación y la evaluación de las intervenciones informadas por la ciencia y las políticas que abordan la demanda así como el suministro de drogas. Esto incluiría desviar a los agresores hacia el tratamiento, combatir la producción y el tráfico de drogas, crear oportunidades alternativas para las comunidades dependientes del comercio de drogas y garantizar la seguridad y la protección de los más vulnerables por lo que respecta al uso de drogas pero también al tráfico de drogas.
- *Apoyar la investigación relacionada con las drogas.* La investigación constante debe abordar los efectos de las drogas (sobre todo las nuevas drogas sintéticas emergentes) sobre el cerebro y la conducta; la repercusión social y en la salud pública de diferentes políticas en torno a las drogas; las mejores formas de ajustar la prevención y las modalidades de tratamiento a diferentes contextos culturales; y el potencial terapéutico de las sustancias controladas (por ejemplo, cannabinoides). Los impedimentos reglamentarios para realizar investigación sobre las drogas controladas debieran minimizarse y las políticas que faciliten la investigación en estas áreas debieran implementarse.
- *Garantizar el acceso a medicamentos controlados para uso terapéutico.* Algunos fármacos psicoactivos controlados y productores de dependencia son medicamentos necesarios para tratar trastornos de la salud importantes. Las convenciones internacionales sobre drogas están concebidas para garantizar el acceso médico legítimo a tales medicamentos, bajo la supervisión apropiada, a través de una cadena de distribución que evite y combata fabricación ilícita, venta y desviación. Se han de tomar los pasos necesarios para eliminar los obstáculos al acceso a fármacos controlados para necesidades médicas legítimas, como los analgésicos en los más de 150 países en los que no se trata bien el dolor⁹.

La meta de salud pública de reducir los problemas de salud en el mundo no puede lograrse sin abordar los trastornos relacionados con sustancias con el mismo rigor científico, compasión y compromiso que otros problemas de salud física y mental. Los trastornos relacionados con sustancias son trastornos psiquiátricos comunes y el acceso a la atención a la salud de calidad, asequible, para estos trastornos, se ha declarado como un derecho inherente para todos los ciudadanos de los Estados Miembros de las Naciones Unidas.

El fuerte consenso al que llegó la red –científicos que representan muy diferentes países que tienen políticas, puntos de vista políticos y estados de desarrollo muy variables– es un paso sin precedente y positivo hacia un mundo donde la ciencia guía el enfoque de los países en el mal uso de drogas y conlleva consecuencias para la salud y la seguridad. Adoptar estas recomendaciones será crucial para cumplir el compromiso conjunto de los Estados Miembros de abordar con eficacia y contrarrestar el problema mundial de las drogas.

Nora D. Volkow¹, Vladimir Poznyak², Shekhar Saxena², Gilberto Gerra³ y la Red Científica Internacional Informal de UNODC-WHO

¹National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; ²Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ³Drug Prevention and Health Branch, United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, Austria.

Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en este artículo y no necesariamente representan los puntos de vista, decisiones o políticas de las instituciones a las cuales están afiliados. Los autores agradecen a E.M. Wargo por su valioso trabajo editorial. Los miembros de la red son C.F. Damin, G. Fischer, T. Mota Ronzani, S.T. Zhenkova, M. Zhao, Z. Liu, O. Scopetta Díaz Granados, M. Mahfouz, P. Arwidson, T. Pfeiffer-Gerschel, E. Adjei-Acquah, R. Lal, S. Ben Ezra, P. Rosca, C. Leonardi, I. Maremmanni, M.T. Matar, J.A. Villatoro Velazquez, J. Toufiq, I. Obot, J.G. Bramness, K.M. Ostaszewski, M. J. Rodrigues Dias, S.N. Al-Emadi, E.A. Bryun, G. Korchagina, E. Krupitskiy, O.A. Alibrahim, T. Hernandez Fernandez, N. Stenström, M.P. Shaub, M. Boyle, I. Grant, S. Gust, A.T. McLellan, N.D. Volkow, S. Weiss, G. Campello, E. Mattfeld, E. Saenz, A. Busse y N. Clark.

1. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. *N Engl J Med* 2016;374:363-71.
2. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. *JAMA* 2009;301:183-90.
3. World Health Organization. Community management of opioid overdose. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. World Health Organization. WHO, UNODC, UNAIDS technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. Geneva: World Health Organization, 2012.
5. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization, 2010.
6. Robins LN, Przybeck TR. Age of onset of drug use as a factor in drug and other disorders. Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 1985.
7. National Institute on Drug Abuse. Principles of drug addiction treatment: a research-based guide (3rd ed). Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2012.
8. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization, 2009.
9. Berterame S, Erthal J, Thomas J et al. *Lancet* 2016;387:1644-56.

DOI:10.1002/wps.20428

Prevención e intervención temprana para el trastorno límite de la personalidad: una nueva prioridad en salud pública

Hay en la actualidad un amplio consenso basado en evidencia de que el trastorno límite de la personalidad (BPD) es un trastorno mental fiable, válido, frecuente y tratable¹. Las consecuencias adversas personales, sociales y económicas del BPD son graves. Comprenden discapacidad funcional persistente², una alta carga para la familia y los cuidadores³, formación educativa incompleta con menos cualificaciones y desempleo desproporcionadamente elevado⁴, enfermedades físicas⁵, mayor morbilidad de trastornos mentales, autolesión recurrente y una tasa de suicidio del orden aproximado del 8%¹. Los altos costos económicos del BPD (estimados en €16,852 por paciente por año en Países Bajos) son atribuibles a los altos costos de tratamiento directo y altos costos indirectos, principalmente discapacidad relacionada con el trabajo¹. El BPD es un predictor más potente de estar en apoyo por discapacidad que cualquiera de los trastornos depresivos o por ansiedad⁶.

Aunque el BPD por lo general tiene su inicio en el periodo entre la pubertad y la adultez emergente (personas jóvenes)⁷, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento es la norma, y la discriminación para las personas con BPD es generalizada. El tratamiento específico suele ofrecerse sólo en una etapa tardía de la evolución del trastorno a un número relativamente bajo de individuos y a menudo en forma de servicios inaccesibles, muy especializados y costosos⁴. La evidencia acumulada indica que tal “intervención tardía” a menudo refuerza la alteración funcional, la discapacidad y el nihilismo terapéutico.

La proliferación de conocimiento en torno al BPD en adolescentes y adultos emergentes (“jóvenes”) en las últimas dos décadas^{8,9} ha proporcionado una sólida base para establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento (“intervención temprana”) para el BPD y para los trastornos límite subumbral de la personalidad⁷. En esta literatura surgen varios aspectos destacados. En primer lugar, el trastorno de la personalidad comienza en la infancia y la adolescencia y se puede diagnosticar en personas jóvenes. En segundo lugar, el BPD según el DSM-5 es un diagnóstico tan válido y fiable en la adolescencia como lo es en la edad adulta con base en la similitud de la prevalencia, fenomenología, estabilidad y los factores de riesgo, la separación marcada de la evolución y el pronóstico con respecto a otros trastornos y la eficacia del tratamiento específico del trastorno. En tercer lugar, el BPD es común en personas jóvenes: la prevalencia estimada es de 1-3% en la población, aumentando a 11-22% en pacientes externos y 33-49% en pacientes hospitalizados^{7,8}. En cuarto lugar, cuando el BPD se compara con otros trastornos mentales, figura entre las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en personas jóvenes⁹. El BPD también es una carga económica sustancial para las familias de personas jóvenes, y se estiman costos promedio por año en Estados Unidos de \$14.606 dólares desembolsados directamente, más \$45.573 dólares pagados por seguro¹⁰. En quinto lugar, la “primera tanda” de tratamiento basado en evidencia ha demostrado que los tratamientos estructurados para BPD en personas jóvenes son eficaces⁴. Por último, el peso de la evidencia empírica ha dado lugar a que el DSM-5 y las directrices de tratamiento nacionales del Reino Unido y de Australia “legitimen” el diagnóstico de BPD antes de los 18 años de edad.

La Alianza Global para la Prevención y la Intervención Temprana en el BPD tuvo sus orígenes en un congreso concertado bajo los auspicios de la Alianza Nacional para la Educación en

torno al BPD en Nueva York en mayo de 2014. La Alianza exhortó la acción a través de una serie de estrategias y recomendaciones clínicas, de investigación y de política social de base científica.

Las prioridades clínicas son: a) la intervención temprana (es decir, diagnóstico y tratamiento de BPD cuando un individuo cumple los criterios del DSM-5 para el trastorno, independientemente de su edad) debiera ser una parte sistemática de la práctica de salud mental de niños y jóvenes; b) se debe priorizar el aleccionamiento de profesionales de salud mental en intervenciones tempranas basadas en evidencia; c) la prevención indicada (prevención del inicio de nuevos “casos” dirigiendo medidas específicas a los individuos que muestran manifestaciones subumbral de BPD) en la actualidad representa el mejor punto de partida para el desarrollo de una estrategia de prevención exhaustiva para el BPD; d) la identificación temprana debe alentarse a través de estrategias para el desarrollo de la fuerza de trabajo (el conocimiento en torno al BPD como un trastorno mental grave que afecta a personas jóvenes debe difundirse entre residentes y profesionales clínicos en las profesiones relacionadas con la salud mental de niños y jóvenes; los programas debieran abordar la incomodidad centrada en el profesional clínico con el estigma, las creencias erróneas y las actitudes de prejuicio y discriminatorias así como la conducta); e) el diagnóstico de BPD no se debiera retrasar (la falta de diagnóstico de BPD es discriminatoria porque niega a los individuos la oportunidad de tomar decisiones de tratamiento informadas y basadas en evidencia, y excluye al BPD de la planificación de la asistencia sanitaria y la implementación de normativas y servicios, perjudicando finalmente las expectativas de personas jóvenes; f) se deben desalentar términos engañosos o el uso intencional de diagnósticos sustitutivos (cuando hay BPD subumbral, se prefieren los términos como “manifestaciones de BPD” o “trastorno limitrofe”); g) la familia y los amigos debieran participar activamente como colaboradores en la prevención y la intervención temprana (por lo general, la familia y los amigos son la “línea del frente” para las personas jóvenes con BPD y debe reconocerse y apoyarse su rol central).

Las prioridades de investigación son las siguientes: a) la prevención e intervención tempranas para el BPD se deben integrar con esfuerzos similares para otros trastornos mentales graves, como los trastornos afectivos y psicóticos, reconociendo las vías “equifinales” y “multifinales” para el desarrollo de la psicopatología; b) construir una base de conocimiento para una respuesta del sistema de atención sanitaria a la prevención y la intervención temprana para el BPD puede adoptar dos enfoques (para la prevención indicada y la intervención temprana, una tarea decisiva es identificar los factores de riesgo para la persistencia o el agravamiento de los problemas, más que el “inicio” o la incidencia del trastorno en sí; o el desarrollo del tratamiento puede basarse en mecanismos causales que subyacen al riesgo, como las adversidades ambientales); c) las intervenciones preventivas nuevas de bajo costo que pueden difundirse ampliamente debieran desarrollarse y evaluarse (tales intervenciones deben ser apropiadas para el desarrollo y específicas de etapa y fase, e incorporar modelos de servicio de atención escalonados); d) los programas de educación y desarrollo de habilidades para las familias con una persona joven con BPD son una prioridad clave para la investigación del tratamiento; e) la investigación debe cuantificar completamente los resultados educativos, vocacionales y sociales para las personas

jóvenes con BPD; f) se necesita más desarrollo y validación de herramientas de evaluación breves y “simplificadas” para promover el uso sistemático de la evaluación normalizada en los contextos de investigación y clínicos; g) se necesitan datos de economía sanitaria detallados para respaldar la prevención y programas de intervención temprana para BPD y se debieran incluir en todos los estudios clínicos; h) métodos de identificación e investigación para mejorar el acceso a tratamientos basados en evidencia y reducir la deserción del tratamiento son una prioridad (esto debiera incluir nuevas ubicaciones y formatos para la utilización de tratamientos, como en las escuelas, atención fuera del domicilio o contextos forenses para jóvenes).

Las prioridades sociales y de normativas comprenden lo siguiente: a) el BPD debe reconocerse como un trastorno mental grave en todos los niveles del sistema de salud; b) se necesita una normativa basada en evidencia para abordar el BPD desde la atención primaria hasta la especializada, con el propósito de construir una respuesta en el sistema de atención sanitaria a la prevención y la intervención temprana en la cual se centre la atención en personas jóvenes y las que los atienden, e incluyendo a personas jóvenes y familias como socios en la concepción de tales sistemas; c) deben eliminarse prácticas discriminativas en los sistemas de atención sanitaria, sobre todo en lo que respecta al BPD como un “diagnóstico de exclusión” de servicios y la renuencia a la cobertura de seguros de salud para las personas con BPD.

Andrew M. Chanen¹, Carla Sharp², Perry Hoffman³ y la Global Alliance for Prevention and Early Intervention for Borderline Personality Disorder

¹Oygen National Centre of Excellence in Youth Mental Health & Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ²University of Houston, Houston, TX, USA; ³National Education Alliance for Borderline Personality Disorder, USA

A. Chanen y C. Sharp son primeros autores conjuntos de esta carta. La Global Alliance for Prevention and Early Intervention for Borderline Personality Disorder incluye: B. Aguirre, G. Andersen, R. Barkaus-

kiene, A. Bateman, E. Bleiberg, M. Bohus, R. Brunner, A. Chanen, L. Courey, S. Crowell, F. de Fruyt, M.P. De Valdivia, M. Debbané, B. de Clercq, K. Ensink, D. Flynn, P. Fonagy, A. Fossati, A. Fruzzetti, I. Gervinskaite-Paulaitiene, M. Goodman, K. Goth, K. Gratz, J. Gunderson, K. Hall, S.B. Hansen, S. Herpertz, H. Herrman, C. Hessels, P. Hoffman, J. Hutsebaut, M. Jacobsen, M. Kaess, C. Kaplan, C. Kempinsky, R. Kissell, M. Kongerslev, B. Krueger, P. Luyten, K. Lyons-Ruth, J. Mazza, I. McCutcheon, P. McGorry, I. Mehlum, A. Miller, C. Mirapeix, A. New, J. Oldham, J. Paris, J. Rathus, M.E. Ridolfi, T. Rossoouw, S. Schlüter-Müller, C. Schmahl, K. Schmeck, C. Sharp, R. Shiner, E. Simonsen, M. Speranza, B. Stanley, S. Stepp, J. Tackett, Ø. Urnes, R. Verheul, M. Wells, C. Winsper, S. Yen, M. Zanarini; la International Society for the Study of Personality Disorders, la European Society for the Study of Personality Disorders, la North American Society for the Study of Personality Disorders, la National Education Alliance for Borderline Personality Disorder USA, la National Education Alliance for Borderline Personality Disorder Australia, la National Education Alliance for Borderline Personality Disorder Israel, la National Education Alliance for Borderline Personality Disorder Italy, y la Sashbear Foundation.

1. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J et al. *Lancet* 2011;377:74-84.
2. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:827-37.
3. Bailey RC, Grenyer BF. *Harv Rev Psychiatry* 2013;21:248-58.
4. Chanen AM. *J Clin Psychol* 2015;71:778-91.
5. El-Gabalawy R, Katz LY, Sareen J. *Psychosom Med* 2010;72:641-7.
6. Ostby KA, Czajkowski N, Knudsen GP et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:2003-11.
7. Chanen AM, McCutcheon LK. *Br J Psychiatry* 2013;202:s24-9.
8. Sharp C, Fonagy P. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:1266-88.
9. The Public Health Group. *The Victorian burden of disease study*. Melbourne: Victorian Government Department of Human Services, 2005.
10. Goodman M, Patil U, Triebwasser J et al. *J Person Disord* 2011;25:59-74.

DOI:10.1002/wps.20429

Atención integrada para los trastornos mentales, neurológicos y relacionados con sustancias en contextos de salud no especializados: preparándose para el reto

Los trastornos mentales, neurológicos y relacionados con sustancias (MNS) a nivel mundial contribuyen en grado importante a la morbilidad global de las enfermedades según se estima por los años de vida ajustados a discapacidad, y esto está aumentando sobre todo en los países con ingresos bajos y medianos (LMIC)¹. Los trastornos MNS suelen presentarse simultáneamente a otros trastornos crónicos de la salud, tanto los transmisibles (por ejemplo, VIH/SIDA) como los no transmisibles (por ejemplo, diabetes, enfermedades cardiovasculares) y, si no se tratan, agravan el pronóstico de estos trastornos. Las personas con trastornos MNS y sus familias tienen el doble reto del estigma que agrava más su calidad de vida, afecta la aceptabilidad social, la posibilidad de empleo e interfiere en la búsqueda de ayuda.

Los recursos económicos para desarrollar y mantener los servicios de salud mental en los LMIC son muy bajos. El nivel de gasto público en salud mental es inferior a 2 dólares per cápita. Además, el número de trabajadores de la salud mental está por debajo de 1 por 100.000 en los LMIC en comparación con más de 50 en los países con altos ingresos². La escasez y la distribución

desigual de los servicios significan que un 76% a un 85% de las personas con trastornos MNS en los LMIC no reciben la atención que necesitan.

Reconociendo la prioridad urgente de aumentar los servicios para los trastornos MNS, las iniciativas globales han ejercido presión para que se establezcan reformas que garanticen que las personas con estos trastornos reciban atención que sea eficaz y sustentable y respete sus derechos y dignidad^{3,4}. En congruencia con el liderazgo de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en el campo de la salud pública global, se inició el Programa de Acción contra la Brecha en Salud Mental (mhGAP)⁵, con los objetivos de aumentar los servicios y mejorar la cobertura. A través de sus objetivos, la mhGAP está contribuyendo a lograr las metas del Plan de Acción Integral para la Salud Mental 2013-2020, sobre todo para proporcionar servicios de atención a la salud mental y social exhaustivos, integrados y responsivos en contextos basados en la población. El principio fundamental de la mhGAP es fortalecer los sistemas de atención a la salud primaria no especializada y a los profesionales de la salud para que presten los

servicios de MNS, facilitando así el vínculo vital para integrar la salud mental y física⁶.

A fin de respaldar a los países que fortalecen la atención MNS por personal sanitario no especializado, se desarrolló la Guía para la Intervención de mhGAP (mhGAP-IG) en 2010 utilizando directrices basadas en evidencia y consulta extensa en interesados. La mhGAP-IG se tradujo a más de 20 idiomas y ha tenido una aplicación generalizada por una gama de interesados en más de 90 países para el tratamiento integrado de los trastornos MNS prioritarios. Se ha utilizado como una herramienta clave en el enfoque por fases para incrementar los servicios psiquiátricos y reducir la brecha de tratamiento a un nivel regional-nacional-subnacional, como una herramienta para fortalecer la capacidad de una amplia gama de profesionales sanitarios y para profesionales, y para desarrollar y actualizar los programas académicos de estudiantes de pregrado y posgrado para profesionales de la salud. También se ha utilizado para escalar la respuesta en salud mental en contextos de urgencias^{7,8}.

La WHO ha incorporado retroalimentación y recomendaciones de expertos internacionales así como la última evidencia en el campo para actualizar la mhGAP-IG y ahora han dado a conocer la versión 2.0 de la mhGAP-IG⁹. Los avances clave comprenden: actualización del contenido en diversas secciones con base en nueva evidencia; cambios de diseño para mejorar la facilidad de consulta; una evaluación clínica simplificada que incluye un algoritmo para seguimiento; inclusión de dos nuevos módulos (tratamiento y práctica esenciales e implementación) y módulos revisados para psicosis, trastornos mentales de la conducta de niños y adolescentes y trastornos debidos a uso de sustancias. En la actualidad se está elaborando una versión electrónica interactiva de mhGAP-IG y tendrá ventajas por lo que respecta a mayor facilidad de uso, funcionalidad añadida y ahorro de costos.

La inclusión de la salud mental y el abuso de sustancias en las Metas de Desarrollo Sostenible (SDG) en la 70ª Sesión de la Asamblea General de las Naciones Unidas en septiembre de 2015 ha allanado el camino para que la salud mental se integre en los planes de desarrollo más amplio de los países en los próximos 15 años. Hay ahora un impulso nuevo para que los países proporcionen suficientes recursos económicos y humanos para la atención a la salud mental; mejoren el acceso al tratamiento para las personas con enfermedades mentales y sus familias; e integren la atención psiquiátrica en diferentes sectores como social,

educación y empleo, e implementen programas en la población. A fin de iniciar un compromiso multisectorial colaborativo que integre el programa de salud mental en el centro de las prioridades de salud global y desarrollo, el Grupo del Banco Mundial y la WHO fueron anfitriones del Congreso Out of Shadows: Making Mental Health a Global Priority en abril de 2016, que resaltó la naturaleza intersectorial de los problemas de salud mental y la necesidad de integrar los servicios de salud mental en los sistemas de salud general¹⁰.

Para lograr el objetivo de la cobertura de salud universal, es esencial que los profesionales sanitarios y las autoridades maximicen los esfuerzos para aumentar la atención a las personas con trastornos MNS, y la mgGAP-IG versión 2.0 será una herramienta valiosa para facilitar este proceso.

Tarun Dua¹, Allie Sharma², Archana Patel³, Fahmy Hanna¹, Neerja Chowdhary¹, Shekhar Saxena¹

¹World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²Mental Health Service Corps, New York, NY, USA; ³Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

T. Dua, F. Hanna, N. Chowdhary y S. Saxena son miembros del personal de la WHO. Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en esta carta y no necesariamente representan las decisiones, las políticas o los puntos de vista de la WHO.

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. *Lancet* 2013;382:1575-86.
2. World Health Organization. *Mental health atlas 2014*. Geneva: World Health Organization, 2015.
3. Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. *Nature* 2011;475:27-30.
4. Patel V, Collins PY, Copeland J et al. *Br J Psychiatry* 2011;198:88-90.
5. World Health Organization. *mhGAP: Mental Health Gap Action Programme*. Geneva: World Health Organization, 2008.
6. Saxena S, Funk M, Chisholm D. *Lancet* 2013;381:1970-1.
7. World Health Organization. *mhGAP: supporting Ebola survivors in Guinea*. Geneva: World Health Organization, 2016.
8. Budosan B, O'Hanlon KP, Mahoney J et al. *Int J Med Med Sci* 2016;8:112-9.
9. World Health Organization. *mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings –Version 2.0*. Geneva: World Health Organization, 2016.
10. Kleinman A, Estrin GL, Usmani S et al. *Lancet* 2016;387:2274-5.

DOI:10.1002/wps.20430

Causas y factores predictores de muerte prematura en los trastornos de la gama de la esquizofrenia de primer episodio

Según se resaltó en el Fórum del número de febrero de 2017 de esta revista¹, los pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia tienen un incremento significativo en el riesgo de muerte prematura a consecuencia de suicidio y enfermedades físicas; su reducción estimada en la esperanza de vida es de 10 a 20 años²⁻⁴. Dado que los trastornos afectan al 2-3% de la población, con inicios máximos en la adultez temprana, es considerable su repercusión en la salud pública⁵.

Informamos los hallazgos de un estudio prospectivo a 10 años de 281 pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia según el DSM-IV reclutados en forma consecutiva durante el primer tratamiento en cuatro ámbitos geográficos nórdicos en el curso de 4 años. Fueron valorados durante su primera semana de tratamiento con seguimientos después de uno, dos, cinco y diez

años^{6,7}. Los datos se vincularon a los registros centrales de personas y causas de muerte en Statistics Norway y Statistics Denmark. Se utilizó información sobre las mortalidades específicas de edad promedio a los dos y a los diez años para calcular las cifras de muertes específicas de causa. Se calcularon los cocientes de mortalidad estandarizados brutos (SMR) como muertes observadas/muertes esperadas.

Treinta y un participantes (11%) habían fallecido en el seguimiento (SMR 11,56; IC del 95%: 7,86-16,42). Dieciséis (6%) fallecieron por suicidio (SMR 46,50; IC del 95%: 26,58-75,51); siete (2,5%) por sobredosis accidentales y otros accidentes, y ocho (2,8%) por enfermedades físicas, incluidos tres (1%) por enfermedades cardiovasculares. El tiempo transcurrido hasta la muerte fue significativamente más breve en quienes cometieron

suicidio en comparación con los otros dos grupos (media: 1.274 ± 1.032 días frente a 2.706 ± 1.046 días para accidentados y 3.000 ± 792 días para las muertes naturales, $p < 0,001$). Seis (37,5%) de los que fallecieron por suicidio murieron en los primeros dos años (estimación de SMR a dos años 81,91; IC del 95%: 30,05 – 178,28). Solo un accidente y ninguna muerte natural ocurrieron en este periodo.

La mortalidad por todas las causas fue más elevada para los hombres que para las mujeres. Los análisis unifactoriales demostraron que quienes estaban vivos en el seguimiento a diez años eran significativamente mayores al inicio en comparación con los que fallecieron por suicidio, y significativamente más jóvenes que los que murieron por otros motivos. Los que estaban vivos tuvieron una duración significativamente más breve de psicosis no tratada (DUP), tasas iniciales más bajas de uso inadecuado de drogas y alcohol, educación más prolongada y mayor empleo que los que tuvieron muertes por todas las causas.

No hubo relaciones significativas con los síntomas clínicos iniciales o las medidas en el curso de la vida o actuales de depresión o conducta suicida y no hubo diferencias intergrupales significativas en el tiempo transcurrido hasta la primera remisión o la duración de la psicosis o del tratamiento durante los primeros dos años (lo que incluye la duración/dosis de medicación antipsicótica y número/duración de ingresos hospitalarios). Las medidas de depresión y de conducta suicida en el último seguimiento, no obstante, fueron significativamente más altas en los que fallecieron por suicidio.

Un análisis de regresión logística multinomial indicó influencias significativas de una menor edad, DUP más prolongada y uso inadecuado de alcohol inicial sobre el incremento de muerte por suicidio; y de una edad mayor, una DUP más prolongada y uso inadecuado de drogas inicial sobre el incremento de riesgo de muerte por otros motivos. Los análisis de sobrevida de Kaplan-Meier demostraron que la DUP prolongada y el mal uso de sustancias inicial (alcohol más drogas) estaban aumentando significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (χ^2 de Mantel-Cox (3)=36,98, $p < 0,001$), con una contribución significativa del uso inadecuado de sustancias también después de excluir las muertes por sobredosis.

Nuestros resultados confirman hallazgos previos de elevadas tasas de mortalidad en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Claramente demostramos por primera vez que la DUP prolongada es un factor de riesgo importante para la mortalidad por todas las causas, entre ellas suicidios, accidentes y enfermedades físicas. La DUP prolongada en este contexto puede considerarse mejor como un marcador de conductas de búsqueda de ayuda problemáticas, en congruencia con los estudios de registros recientes que notifican que los pacientes con esquizofrenia que mueren por enfermedades físicas reciben tratamiento en una etapa tardía⁸.

Se ha demostrado con anterioridad que los diagnósticos de uso de sustancias aumentan el riesgo de muerte prematura en pacientes con trastornos mentales graves⁹. Aquí demostramos que también el uso de sustancias por debajo del umbral diagnóstico para trastornos por uso de sustancias representa un factor de riesgo. La fuerte relación entre el uso inadecuado de sustancias inicial y la mortalidad por todas las causas es notable. Esto puede deberse a factores de riesgo subyacentes compartidos para el suicidio, tales como impulsividad, dificultades para la regulación de las emociones y problemas interpersonales. Los efectos de sustancias durante la intoxicación también pueden incrementar la conducta

impulsiva y la falta de autocuidado, aumentando los riesgos de accidentes o enfermedades físicas.

La estimación de SMR a dos años para el suicidio fue >80. Estudios previos han demostrado un riesgo de suicidio muy alto antes o durante los primeros meses de tratamiento¹⁰. Nuestros participantes fueron reclutados a través de un estudio de tratamiento temprano e intervención y por consiguiente en una etapa muy temprana en comparación con estudios que reclutan al alta tras el primer tratamiento intrahospitalario o más tarde. En consecuencia, los hallazgos pueden verse como una ilustración del riesgo muy elevado de suicidio en esta temprana, y subrayan que las estimaciones de mortalidad basadas en muestras de pacientes con múltiples episodios subestiman significativamente el riesgo de suicidio en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. El número de muertes por trastornos cardiovasculares fue bajo. Sin embargo, los participantes todavía se hallaban a finales de sus treinta y aun no llegaban al principal periodo de riesgo cardiovascular.

En conclusión, encontramos una elevada tasa de mortalidad durante los primeros diez años de tratamiento, y el riesgo de fallecimiento por suicidio fue muy elevado durante los primeros dos años. La DUP prolongada y el uso inadecuado de sustancias al inicio fueron factores predictores significativos de mortalidad por todas las causas. Esto tiene importancia clínica, ya que las conductas de búsqueda de ayuda y el consumo de sustancias pueden responder a intervenciones.

Ingrid Melle¹, Jan Olav Johannesen^{2,3}, Ulrik H. Haahr^{4,5}, Wenche ten Velden Hegelstad², Inge Joa^{2,3}, Johannes Langefeld², Tor K. Larsen^{2,6}, Stein Ilnér Opjordsmoen^{7,8}, Ping Qin⁹, Jan Ivar Røssberg^{7,8}, Bjørn Rishovd Rund^{10,11}, Erik Simonsen^{5,12}, Per J.W. Vaglum¹³, Thomas H. McGlashan¹⁴, Svein Friis^{7,8}

¹NORMENT K.G. Jebsen Centre for Psychosis Research, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ²Division of Psychiatry, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway; ³Faculty of Social Sciences, University of Stavanger, Stavanger, Norway; ⁴Early Psychosis Intervention Center, Roskilde, Denmark; ⁵Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ⁷Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ⁸Division of Mental Health and Addiction, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; ⁹National Center for Suicide Research and Prevention, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; ¹⁰Department of Psychology, University of Oslo, Oslo, Norway; ¹¹Vestre Viken Hospital Trust, Drammen, Norway; ¹²Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Roskilde, Denmark; ¹³Department of Behavioural Sciences in Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; ¹⁴Department of Social and Behavioral Health, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

Este estudio fue respaldado por becas del Consejo de Investigación de Noruega, el Departamento Noruego de Salud y Asuntos Sociales; el Consejo Nacional para Salud Mental/Salud y Rehabilitación; Condado de Rogaland; Condado de Oslo; la Fundación Theodore y Vada Stanley; la Fundación de Investigación de Salud Regional para la Región Oriental, Dinamarca; el Condado Roskilde; Lundbeck Pharma, Eli Lilly y Janssen-Cilag Pharmaceuticals, Dinamarca; la Alianza Nacional para la Investigación sobre la Esquizofrenia y la Depresión; el US National Institute of Mental Health; la Regional Health Authority in Western Norway; y la Regional Health Authority in South-Eastern Norway.

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
2. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.

3. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Arch Gen Psychiatry 2011;68: 1058-64.
4. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. Lancet 2009;374:620-7.
5. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Lancet 2013;382:1575-86.
6. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B et al. Am J Psychiatry 2012; 169:374-80.
7. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Arch Gen Psychiatry 2004;61:143-50.
8. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Am J Psychiatry 2013;170:324-33.
9. Hjorthoj C, Ostergaard ML, Benros ME et al. Lancet Psychiatry 2015;2:801-8.
10. Fedyszyn IE, Robinson J, Harris MG et al. Early Interv Psychiatry 2014;8: 387-95.

DOI:10.1002/wps.20431

Una reevaluación de la relación entre la depresión y la mortalidad por todas las causas en 3.604.005 participantes de 293 estudios

Según se informó en el número de febrero de esta revista¹, más de tres décadas de investigación indican que la depresión se relaciona con un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas, aunque algunos estudios recientes extensos han revelado interrelaciones negativas o nulas^{2,3}. Es decisivo resolver esta discrepancia para sustentar mejor la toma de decisiones clínicas y la prestación de servicios basada en evidencia.

Aquí resumimos los principales hallazgos de la investigación más extensa que se haya realizado hasta ahora sobre la relación entre la depresión y la mortalidad por todas las causas, que comprende 3.604.005 participantes y más de 417.901 fallecimientos, con base en una reevaluación de 293 estudios derivados de 15 análisis sistemáticos. Observamos que varios factores moderan la relación entre la depresión y la mortalidad y no hallamos evidencia de ninguna relación al revisar el ajuste con respecto a trastornos mentales concomitantes y conductas relacionadas con la salud (véase <https://osf.io/svywu/> para un informe completo y los datos extraídos).

El propósito de esta reevaluación fue comprender mejor las características de estudios que han tratado de abordar la relación de la depresión y la mortalidad para delimitar algunos motivos metodológicos de la heterogeneidad entre los estudios (tamaño y características de la muestra, número de muertes y periodo de seguimiento, y ajuste con respecto a trastornos mentales y conductas relacionadas con la salud), y explorar si las estimaciones de la relación entre la depresión y la mortalidad con base en los estudios metodológicamente más rigurosos diferían de las de metanálisis previos. Los tres principales resultados del estudio son los siguientes.

En primer lugar, hubo un acentuado sesgo de publicación⁴, según lo indica la intersección positiva (1,02; IC del 95%: 0,72 - 1,31) de las estimaciones de efecto sobre sus errores estándar que favorecen estudios imprecisos con relaciones positivas considerables. Las estimaciones más extensas provienen constantemente de estudios con muestras pequeñas, cifras bajas de muerte y periodos de seguimiento breves.

En segundo lugar, sólo 16 (~ 5%) de los estudios incluidos realizaron el ajuste para al menos un trastorno mental concomitante. Esto es sorprendente, dado que más de la mitad de los individuos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor padecen como mínimo un trastorno mental concomitante adicional en el curso de su vida⁵. El riesgo relativo (RR) combinado de estas 16 estimaciones (1,08; IC del 95%: 0,98-1,18) fue más

pequeño que el RR de las 266 estimaciones que no se ajustaron con respecto a trastornos mentales concomitantes (1,33; IC del 95%: 1,29-1,37). Además, no hubo indicios de una relación entre la depresión y la mortalidad por todas las causas en la fracción de ocho de estas estimaciones que también efectuaron el ajuste con respecto a conductas relacionadas con la salud (tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas o inactividad física) (1,04; IC del 95%: 0,87-1,21).

En tercer lugar, aparte del tamaño de la muestra, la duración del seguimiento y la falta de ajuste para variables importantes, surgieron otras fuentes sustanciales de heterogeneidad entre los estudios. Más de dos tercios de las estimaciones comprendían informantes que fueron preseleccionados con base en trastornos médicos. Esto es problemático, pues muchos síntomas de depresión mayor (por ejemplo, insomnio, fatiga) son comunes a diversos trastornos físicos⁶ o pueden surgir como efectos secundarios de medicamentos utilizados para tratar las enfermedades existentes. La preselección de participantes con base en trastornos médicos podría por tanto dar lugar a factores de confusión por la causalidad intensa en aquellos con problemas físicos al inicio. Dado que los síntomas somáticos que no se confunden con trastornos físicos son integrales a un diagnóstico de depresión mayor, los estudios basados en muestras médicas que utilizan escalas de evaluación (en vez de entrevistas diagnósticas que indagan la fuente de estos síntomas somáticos) muy probablemente pueden clasificar de manera incorrecta a individuos que tienen una salud relativamente más deficiente cuando están deprimidos. Además, vimos que se utilizaron más de 40 instrumentos diferentes para medir los síntomas depresivos, lo cual es problemático debido a la considerable heterogeneidad de contenido entre los instrumentos que se suelen utilizar⁷. Incluso los estudios que utilizaron el mismo cuestionario a menudo adoptaron diferentes puntuaciones umbral para un diagnóstico probable de trastorno depresivo mayor. La interacción de tres de los puntos antes señalados —el empleo de escalas que abarcan síntomas físicos que pueden indicar trastornos médicos concomitantes; el uso de muestras preseleccionadas con base en trastornos médicos; y la falta de ajuste para los trastornos concomitantes al estimar el efecto del trastorno depresivo mayor sobre la mortalidad— apunta a las debilidades significativas en la literatura.

Por consiguiente estimamos la relación de la depresión y la mortalidad entre los estudios que utilizaron entrevistas estructuradas basadas en el DSM que exigían la presentación de sín-

tomas depresivos centrales (ánimo triste o anhedonia) antes de evaluar síntomas físicos, somáticos y cognitivos más generales en muestras basadas en la población y basadas en la metodología de análisis de la supervivencia. Sólo cuatro estimaciones (1% de todos los estudios) cumplieron estos criterios, entre los cuales el cociente de riesgos instantáneos combinado fue 1,17 (IC del 95%: 0,75-1,60).

Dada la calidad deficiente general de la evidencia disponible, no podemos llegar a conclusiones firmes en torno a la relación entre la depresión y la mortalidad. Se necesitan sobre todo estudios con muestras extensas, periodos de seguimiento prolongado, ajuste con respecto a trastornos mentales y conductas relacionadas con la salud y variables de tiempo a evento evaluadas utilizando la metodología de análisis de supervivencia.

También se necesita más investigación de más calidad para analizar cuáles variables relacionadas con la depresión y la mortalidad pueden modificar la relación. Por ejemplo, el inicio subsiguiente de conductas relacionadas con la salud como tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas e inactividad física al parecer desempeña un rol importante en la mediación del riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos en individuos deprimidos⁸. Esto podría explicar diversos desenlaces adversos en la salud que no están limitados a los trastornos cardiovasculares. Además, el riesgo de depresión y mortalidad está sujeto a la influencia de una subserie de variables comunes. Por ejemplo, el tabaquismo al inicio se asocia a un incremento en el riesgo

de inicio de depresión en el seguimiento⁹ y el tabaquismo se relaciona con muchas causas de muerte¹⁰.

Se necesita investigación más rigurosa para comprender mejor si la depresión en efecto plantea un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas. Esperamos que nuestra investigación fomente tales esfuerzos.

Beyon Miloyan^{1,2}, Eiko Fried³

¹Department of Mental Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ²Faculty of Health, Department of Psychology, Federation University, Mount Hellen, VIC, Australia; ³Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

1. Liu NH, Daumit GL, Dua Tet et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
2. Chwastiak LA, Rosenheck RA, Desai R et al. *Psychosom Med* 2010;72:817-22.
3. Eaton WW, Roth KB, Bruce Met et al. *Am J Epidemiol* 2013;178:1366-77.
4. Egger M, Smith GD, Schneider Met et al. *BMJ* 1997;315:629-34.
5. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1097-106.
6. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB et al. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:893-7.
7. Fried EI. *J Affect Disord* 2017;208:191-7.
8. Whooley MA, Wong JM. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327-54.
9. Mojtabai R, Crum RM. *Am J Publ Health* 2013;103:1656-65.
10. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D et al. *N Engl J Med* 2015;372:631-40.

DOI:10.1002/wps.20439

Corrección

Se nos ha informado que la sección Agradecimientos del artículo “Trastornos relacionados con la sexualidad y la identidad de género en la ICD-11: revisión de la clasificación de la ICD-10 con base en la evidencia científica actual, los mejores procedimientos clínicos y consideraciones de derechos humanos” de Reed et al, publicado en el número de octubre de 2016 de *World Psychiatry*, debe contener la siguiente declaración adicional: “Los autores agradecen a los demás miembros del Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y de Salud Sexual, R. Coates, J. Cottingham, S. Krishnamurti, A. Marais, E. Meloni Vieira, S. Winter y A. Giami, por sus contribuciones a las propuestas descritas en este artículo”

Informes sobre las actividades de la WPA en el trienio 2014-2017

La WPA ha deliberado en casi todos los aspectos del Plan de Acción 2014-2107 según se había acordado y aprobado por la Asamblea General en Madrid en septiembre de 2014.

- *Salud mental pública.* Se ha producido un programa y declaraciones de normativas sobre los siguientes temas: a) violencia interpersonal de género y salud mental (dirigido por P. Chandra y D. Stewart); b) abuso físico, emocional y sexual infantil (dirigido por G. Milovic y B. Leventhal); c) lesbianas, homosexuales, bisexuales e individuos transgénero (LGBT) (dirigido por P. Levounis y K. Eckstrand); d) salud mental de migrantes (dirigido por M. Schouler-Ocak y M. Kastrup)¹; e) individuos con discapacidad intelectual y su salud mental (dirigido por S. Bhaumik)²; f) salud mental de prisioneros (dirigido por A. Forrester y M. Piper); g) promoción de la salud mental (varios filmes breves sobre la salud mental han sido dirigidos por A. Sharma). Todos estos documentos y films están disponibles en el sitio web de la WPA.
- *Día Mundial de la Mente.* El 5 de septiembre de cada año se ha identificado como el Día Mundial de la Mente. En el 2015, la WPA inició declaraciones sobre la salud mental de migrantes. Esto tuvo repercusiones importantes ya que a nivel mundial hay varios millones de migrantes, refugiados y solicitantes de asilo. En el segundo Día Mundial de la Mente en 2016 se dieron a conocer nuestros hallazgos de una encuesta mundial que abarcó 193 países (que son Estados Miembros de las Naciones Unidas) sobre la discriminación contra las personas con enfermedades mentales en cuatro campos: político, social, económico y personal en las leyes de cada país. Los niveles de discriminación siguen siendo una causa de preocupación en todo el mundo. Casi un tercio de los países no permiten a las personas con enfermedades mentales casarse. Menos países proporcionan apoyo

al empleo o derecho a votar. Como resultado de estos hallazgos, la WPA produjo un acta de derechos. Más de 60 organizaciones en todo el mundo han firmado su apoyo a ésta. Esta Acta de Derechos fue aprobada en la Cámara de los Lores en Londres en Octubre de 2016. El logo de la mariposa azul es el símbolo de la campaña de justicia social para las personas con enfermedades mentales³. Un número especial de la *International Review of Psychiatry*⁴ ha publicado estos hallazgos con detalle junto con ejemplos de normas mínimas de servicio así como un buen ejercicio clínico⁵.

- *Reuniones de mesas redondas.* Hemos tenido una reunión de mesa redonda exitosa sobre la radicalización violenta cuyo anfitrión fue el Centro Colaborador de la WPA en Londres en octubre de 2016 y otra sobre intervenciones tempranas de psiquiatría cuyo anfitrión fue el Hong Kong College of Psychiatrists en diciembre de 2016. Ha habido además reuniones de mesa redonda en Colombia, República Dominicana, Costa Rica, México y Guatemala⁶. Hubo una mesa redonda de seguimiento sobre salud mental en migrantes en Oslo en marzo de 2017.
- *Declaraciones de postura.* La WPA ha dado a conocer varias declaraciones de postura que están disponibles en el sitio web de la WPA. Estas corresponden a salud mental de migrantes en Europa (con Careif), salud mental en Latinoamérica (con la Asociación Psiquiátrica Latinoamericana, APAL), sobre la capacitación de gran calidad en psiquiatría, sobre cinco motivos para hacer un psiquiatra, sobre la identidad de género y orientación, atracción y conducta relacionadas con el mismo sexo⁷, sobre sustentabilidad ambiental, sobre reclutamiento en psiquiatría, sobre prevención del suicidio, sobre psiquiatría preventiva y sobre espiritualidad y religión en psiquiatría⁸. Declaraciones conjuntas sobre la salud mental de migrantes fueron dadas a conocer después de los

congresos de mesa redonda en Costa Rica, Guatemala, México y República Dominicana. Otras declaraciones fueron la declaración de Bucarest sobre la salud mental en la atención primaria (2015), la Declaración de Manila sobre la Promoción de la Salud Mental (2016), la Declaración Kochi sobre la atención colaborativa (2015) y la Declaración de Tbilisi sobre la Atención Integrada y Colaborativa (2016). En el Día Internacional de los Niños en 2016, la WPA hizo pública un Acta de Derechos de Niños y Jóvenes. En el Día Internacional de la Mujer en 2017, la WPA publicó una declaración de postura sobre la salud mental perinatal.

- *Traducciones.* Como parte del plan de acción, se acordó que los artículos en otros idiomas debían traducirse al inglés. Artículos del español y portugués se han traducido en números especiales de la *International Review of Psychiatry* que fueron publicados o están en fase de publicación^{9,10}. Se están traduciendo artículos del italiano, mandarín y ruso.
- *Comisión de WPA-Lancet sobre psiquiatría.* Esta comisión ha concluido su análisis de datos y se establecieron seis grupos de redacción para explorar y describir estos hallazgos. El primer borrador del informe estará listo para septiembre de 2017 y el informe completo se publicará a tiempo para el Congreso Mundial en Psiquiatría en octubre 2017.
- *Diplomas en medicina psicológica y en salud mental.* Esta iniciativa, en asociación con la Universidad de Melbourne, dirigida a psiquiatras y otros profesionales de la salud mental, sigue avanzando y esperamos tener la lista más adelante este año.
- *Centros de colaboración de la WPA.* Se han establecido estos centros en Londres (K. S. Bhui), Nápoles (M. Maj), Nairobi (D. Ndeti), Cape Town (D. Stein), Cairo (T. Okasha), Hong Kong (L. Lam) y Bangalore (S. Chaturvedi). Cada centro se está

enfocando en capacitación, investigación o normativa y también actuará como reserva de información para la región¹¹.

- *Embajadores de buena voluntad de la WPA.* Se han identificado los embajadores de buena voluntad de la WPA en India y tres grandes figuras han acordado asumir este rol que se enfoca en difundir mensajes sobre la promoción de la salud mental. M. Agashe (psiquiatra y actor y director de películas), M. Shivani (un líder religioso) y S. Oberoi (un actor de Bollywood) han acordado asumir este rol. Estamos

a la búsqueda de embajadores de buena voluntad en otros países.

Dinesh Bhugra

Presidente, World Psychiatric Association

1. Schouler-Ocak M, Wintrob R, Mousaoui D et al. *Int J Cult Ment Health* 2016;9:216-32.
2. Bhaumik S, Kiani R, Dasari MM et al. *Int J Cult Ment Health* 2016;9:417-29.
3. Bhugra D. *World Psychiatry* 2015;14:254.
4. Bhugra D. *Int Rev Psychiatry* 2016;28:335-419.
5. Bhugra D. *Int Rev Psychiatry* 2016;28:342-74.

6. Javed A. *World Psychiatry* 2016;15:191-2.
7. Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P et al. *World Psychiatry* 2016;15:299-300.
8. Moreira-Almeida A, Sharma A, Janse van Rensburg B et al. *World Psychiatry* 2016;15:87-8.
9. Villaseñor-Bayardo S, Rojas-Malpica C, Romero A. *Int Rev Psychiatry* 2016;28:129-230.
10. Moreira-Almeida A, Oliveira e Oliveira F. *Int Rev Psychiatry* (in press).
11. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.

DOI:10.1002/wps.20435

Noticias de las Secciones Científicas de la WPA

En el trienio actual ha aumentado la notoriedad de las Secciones Científicas como componentes importantes e integrales de la WPA, especialmente en apoyar la promoción y difusión del conocimiento científico por la Asociación en todo el mundo. Ahora contamos con 72 Secciones y todavía hay un interés en que un mayor número de ellas cubran otras subespecialidades científicas.

Durante el trienio ha habido un incremento notable en el número de congresos copatrocinados por la WPA, actividades interseccionales conjuntas y otros logros interseccionales relacionados^{1,2}. La participación de las Secciones en el Congreso Internacional de la WPA en Cape Town que tuvo lugar recientemente ha sido sobresaliente, y hubo más de 26 sesiones en el programa. Las Secciones también organizaron talleres de capacitación, discusiones en mesas redondas y actividades educativas en el congreso bien concurrido.

Las secciones científicas han seguido produciendo declaraciones de postura y análisis de documentos sobre temas importantes que corresponden a su conocimiento. Añadir estos documentos al sitio web de la WPA generó mucho interés entre los miembros de la WPA^{3,4}. Se han publicado varias de estas declaraciones de postura en *World Psychiatry*, como las correspondientes a espiritualidad y religión en psiquiatría⁵; identidad de género y orientación, atracción y conducta relativas al mismo sexo⁶; y reclutamiento en psiquiatría⁷. Las secciones sobre educación y psiquiatras en fase temprana de sus carreras han preparado un documento de-

cisivo para promover la psiquiatría como una especialidad médica inspiradora y como una especialidad prospectiva para los estudiantes de medicina. Este trabajo fue presentado en el congreso de actividades de las Secciones en Cape Town. Cabe esperar que las Secciones prepararan más materiales para promoción de la psiquiatría en la educación médica de pregrado y explorarán formas innovadoras de lograr la participación de los estudiantes de medicina para incrementar su interés en la especialidad.

Siempre ha habido un valor añadido de las contribuciones de las Secciones recién establecidas. El interés actual en la promoción del trabajo intersectorial es igualmente evidente en las actividades de muchas de las nuevas Secciones. Por otra parte, varias Secciones –incluidas aquellas sobre psiquiatras en fase temprana de sus carreras profesionales, educación en psiquiatría y psiquiatría transcultural– están activamente involucradas en organizar talleres de enseñanza y capacitación dirigidos a desarrollar las habilidades de liderazgo de psiquiatras jóvenes.

El Plan de Acción para 2014-2017 de la WPA⁸ ha continuado siendo un punto de acción focal para muchas actividades de las secciones. Las secciones se han adaptado el tema de la promoción de la salud mental como una prioridad en su trabajo junto con el inicio de diversos programas en los campos de la psiquiatría preventiva al producir materiales educativos para el sitio web de la WPA³.

Si bien las secciones gozan de un considerable grado de independencia dentro

del marco de los estatutos y los reglamentos de la WPA, el comité operativo relevante está considerando algunas revisiones en los reglamentos que harán que el trabajo de las secciones esté más alineado a las necesidades actuales y expectativas. Así mismo, ha habido algunas discusiones iniciales sobre el agrupamiento de las secciones con base en intereses y actividades comunes. Cabe esperar que esto favorecerá la colaboración adicional y los vínculos entre las diversas secciones.

A medida que nos acercamos a nuestro próximo Congreso Mundial, las secciones también están preparando sus informes de actividad del trienio para la asamblea general junto con los planes para sus nuevas elecciones. Estamos recomendando a todas las secciones que involucren a miembros más jóvenes en los puestos de directivos y de comité, para intensificar su entusiasmo por contribuciones futuras hacia el trabajo de la WPA.

Los directivos y miembros de la sección también están contribuyendo ampliamente a la revista oficial de la WPA *World Psychiatry*⁹⁻¹¹. Su interés y participación en el desarrollo del capítulo de trastornos mentales de la ICD-11 es otro esfuerzo constante para mejorar la clasificación y la nosología en la práctica psiquiátrica¹²⁻¹⁵.

Es de esperar que el entusiasmo actual de los líderes de las secciones y su trabajo comprometido continuarán contribuyendo a mejorar la calidad del conocimiento científico en diferentes campos de la psiquiatría. Si bien esto exige un conocimiento dedicado, cabe prever que las sec-

ciones ofrecerán adiciones valiosas a las perspectivas cambiantes de la profesión. Se confía en que las Secciones Científicas continuarán con su contribución actual al desarrollo de los métodos pioneros en la práctica psiquiátrica.

Afzal Javed

WPA Secretary for Sections

1. Javed A. *World Psychiatry* 2015;14:255-6.
2. Javed A. *World Psychiatry* 5:191-2.

3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2015; 14:374-5.
4. Riba M. *World Psychiatry* 2016;15:88.
5. Moreira-Almeida A, Sharma A, Janse van Rensburg B et al. *World Psychiatry* 2016;15:87-8.
6. Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P et al. *World Psychiatry* 2016;15:299-300.
7. Shields G, Ng R, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:113-4.
8. Bhugra D. *World Psychiatry* 2014;13:328.
9. Wahlbeck K. *World Psychiatry* 2015; 14:36-42.

10. Kasper S, Dold M. *World Psychiatry* 2015;14:107-8.
11. Young A, Colasanti A. *World Psychiatry* 2016;15:239-41.
12. Luciano M. *World Psychiatry* 2015;14: 375-6.
13. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15: 291-2.
14. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15: 26-31.
15. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:1-2.

DOI:10.1002/wps.20434

Programa Internacional de la WPA para proveedores de salud mental sobre violencia de pareja íntima y violencia sexual contra las mujeres basado en competencias

La violencia de pareja íntima (VPI) y la violencia sexual (VS) son problemas de salud pública y de derechos humanos en todo el mundo que tienen efectos profundos en la salud y el bienestar de individuos, familias y sociedades¹.

La Organización Mundial de la Salud (WHO) define la VPI como “el comportamiento por una pareja íntima que produce daño físico, sexual o psíquico, incluidos actos de agresión física, coerción sexual, abuso psíquico o conductas controladoras”². Puede ser perpetuado por una pareja íntima actual o previa, ocurre en relaciones heterosexuales o del mismo género sexual y comprenden el hostigamiento. En su esencia, es un medio de controlar y dominar a la pareja de la que se abusa.

La VS es definida por la WHO como “cualquier acto sexual, intento de obtener un acto sexual, comentarios sexuales indeseables o actos para traficar o por lo demás dirigidos contra la sexualidad de una persona utilizando coerción, por cualquier persona independientemente de su relación con la víctima, en cualquier contexto, lo que incluye pero no está limitado al hogar y al trabajo”^{2,3}. Comprende relaciones conyugales, de citas, con extraños y con conocidos, esclavitud sexual, matrimonio o cohabitación forzados y heredar la esposa y puede ocurrir durante la paz o la guerra^{2,3}. También puede tener lugar cuando alguien no puede dar su consentimiento informado (por ejemplo, un niño o una persona que está intoxicada, drogada, adormilada o física o mentalmente

incapacitada).

Si bien la VPI o VS pueden ocurrir tanto a mujeres como a hombres, las formas más graves abrumadoramente ocurren a las mujeres a manos de hombres^{2,3}.

Las tasas de prevalencia de VPI/VS variaron desde un 15% hasta un 71% (en el curso de la vida) o un 4% a un 54% (los últimos 12 meses) en un estudio realizado en 10 países por la WHO⁴. La prevalencia tiene una considerable infranotificación a consecuencia de culpa, vergüenza, estigma social, apoyo social inadecuado, dependencia económica o emocional en el perpetrador o temores a la seguridad, custodia de hijos, situación migratoria u otras repercusiones³. Un modelo ecológico de salud pública de los factores de riesgo para VPI/VS comprende los relacionados con el individuo, la pareja, la familia y la comunidad (incluida social y cultural) todos los cuales pueden contribuir⁵.

Tanto la VPI como la VS pueden dar origen a múltiples secuelas físicas (como la muerte) y en la salud mental, por lo que es indispensable que los profesionales de la atención a la salud conozcan los factores de riesgo, como ayudar a revelar y responder de una manera segura⁶. Las secuelas en la salud mental pueden consistir en depresión, ansiedad, trastorno por estrés postraumático, psicosis, autolesión, problemas sexuales, incapacidad para confiar en otros y una serie de trastornos psicosomáticos y conductas riesgosas que pueden referirse. Por consiguiente, los psiquiatras deben estar familiarizados con

el manejo a corto y a largo plazo, basado en la mejor evidencia, de las secuelas en la salud mental de la VPI y la VS para ayudar mejor a las víctimas⁶.

La evidencia demuestra que un 30% o más (dependiendo de la ubicación y de los síntomas de presentación) de los pacientes psiquiátricos han estado expuestos a VPI o SV⁷. Dado que a menudo no se revela la VPI y la VS, o no es indagada por los psiquiatras, esto puede afectar al diagnóstico, al tratamiento y al pronóstico. Las evaluaciones de las necesidades han indicado que la VPI y la VS son determinantes clave de la salud mental de las mujeres, pero un 60% de los profesionales de la salud mental informan que carecen del conocimiento adecuado y desean más educación sobre estos temas⁸.

El plan de acción de la WPA para 2014-2017 formulado por su Presidente D. Bhugra enumeró la VPI y la VS como prioridades para un artículo de postura y un programa. Bajo el liderazgo de D.E Stewart (Canadá) y P.S. Chandra (India) y un grupo directivo de seis expertos de diferentes partes del mundo (tres de la WHO), más dos consultores educativos, se desarrolló un programa académico basado en competencias para estudiantes de medicina, residentes en psiquiatría y psiquiatras en ejercicio clínico. Este comprende recomendaciones de cómo evaluar nueve competencias centrales y sus subtemas relacionados (definiciones, prevalencia, conceptos erróneos, secuelas en la salud, evaluación, primeros auxilios psi-

cológicos, recursos, documentación y tratamiento psiquiátrico de los traumas en la salud mental relacionados). El programa de tratamiento psiquiátrico incluye el inicio y la vigilancia de los métodos de primera opción indicados para el tratamiento del trauma psicológico de VPI/VS, como la psicoterapia cognitiva conductual con un enfoque en el trauma, la terapia de exposición, la desensibilización al movimiento de los ojos y el reprocesamiento, las intervenciones farmacológicas y la atención exhaustiva para el trastorno por estrés postraumático complejo.

Se utilizan diferentes tipos de herramientas educativas en el programa para mejorar el conocimiento, cambio en las actitudes y destrezas y de esta manera proporcionar competencias en la vida real. El programa vincula las directrices clínicas y de normativa de la WHO⁹, un manual clínico de la WHO², resúmenes de artículos por escrito, una lista de libros, manuales y herramientas, y una serie didáctica de documentos acerca de VPI y VS en PowerPoint. Proporciona 12 viñetas de casos internacionales con puntos de enseñanza y dos viñetas de aprendizaje basadas en video en las cuales dos psiquiatras experimentados entrevistan a una mujer que ha experimentado VPI.

Un modelo de atención con información sobre trauma recomendado por

la WHO utiliza el acrónimo inglés “LIVES” en el que “L” significa escuchar (de manera empática y sin criticar), “I” significa indagar (sobre necesidades e inquietudes), “V” significa validar (creer y comprender a la víctima), “E” significa intensificar la seguridad (ayudar a proteger contra daño adicional) y “S” significa soporte (ayudar a conectar con los servicios y el apoyo social)².

También el grupo directivo de expertos preparó un artículo de postura de la WPA sobre VPI/VS.

El programa académico y el artículo de postura fueron aprobados por el Comité Ejecutivo de la WPA en julio de 2016 y se publicó en el sitio web de la WPA (www.wpanet.org). La respuesta inicial ha sido alentadora, y varias universidades, escuelas de medicina y organizaciones no gubernamentales en cinco continentes han solicitado permiso para utilizar el programa académico en su totalidad o en parte. El programa ha sido presentado en varios congresos anuales de asociaciones psiquiátricas nacionales (con más planeados) y se ha presentado en artículos de noticias. Recibimos con beneplácito comentarios sobre el programa y opiniones sobre su aplicación en donna.stewart@uhn.ca.

**Donna E. Stewart¹,
Prabha S. Chandra²**

¹University Health Network Centre for Mental Health, University of Toronto, Toronto, Canada;
²Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India.

1. Stewart DE, Vigod S, Riazantseva E. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:4.
2. World Health Organization. Health care for women subjected to intimate partner violence or sexual violence. A clinical handbook. Geneva: World Health Organization, 2014.
3. World Health Organization/London School of Hygiene and Tropical Medicine. Preventing intimate partner and sexual violence against women: taking action and generating evidence. Geneva: World Health Organization, 2010.
4. Ellsberg M, Jansen HAFM, Heise L et al. *Lancet* 2008;371:1165-72.
5. World Health Organization. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002.
6. Stewart DE, MacMillan H, Wathen N. *Can J Psychiatry* 2013;58:1-15.
7. Oram S, Trevillion K, Feder G et al. *Br J Psychiatry* 2013;202:94-9.
8. Nyame S, Howard LM, Feder G et al. *J Ment Health* 2013;22:536-43.
9. World Health Organization. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization, 2013.

DOI:10.1002/wps.20432

