

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 11, Número 2



2013

EDITORIAL

El «criterio clínico» y el diagnóstico de depresión mayor según el DSM-5
M. MAJ

ARTÍCULOS ESPECIALES

El DSM-5: cambios en la clasificación y los criterios
D.A. REGIER, E.A. KUHL, D.J. KUPFER

Perspectivas para el futuro del tratamiento de las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos de la esquizofrenia
D.C. GOFF

PERSPECTIVAS

Factores cognitivos y sociales que influyen en el criterio clínico en el ejercicio de la psiquiatría
H.N. GARB

El pasado, el presente y el futuro del diagnóstico psiquiátrico
A. FRANCES

Más allá del DSM y la ICD: planteamiento de un «diagnóstico de precisión» en psiquiatría mediante técnicas de valoración momentánea
J. VAN OS, P. DELESPAUL, J. WIGMAN, I. MYIN-GERMEYS, M. WICHERS

FORUM: PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA: ¿DEMASIADO O MUY POCO?

Psicofarmacología pediátrica ¿demasiado o muy poco?
J.L. RAPOPORT

Comentarios

Psicofarmacología pediátrica: demasiado y muy poco
E. TAYLOR

¿Cuál es el siguiente paso para la psiquiatría del desarrollo?
J.F. LECKMAN

La prescripción de psicoactivos a niños y adolescentes: ¿*quo vadis*?
C.U. CORRELL, T. GERHARD, M. OLFSON

Neuropsicofarmacología infantil: buenas noticias... el vaso está medio lleno
C. ARANGO

De lo demasiado y muy poco hacia la psiquiatría estratificada y la fisiopatología
F.X. CASTELLANOS

Una perspectiva europea de la farmacoepidemiología psiquiátrica pediátrica
H.-C. STEINHAUSEN

89 ¿Estamos ante el mismo dilema en torno a la psicofarmacología pediátrica en los países con ingresos bajos y medianos?
L.A. ROHDE

92 Psicofarmacología pediátrica: ¿Cuánto hemos avanzado?
S. GROVER, N. KATE

99 Tratamiento psicofarmacológico en los niños y en los adolescentes. ¿Uso adecuado o abuso?
H. REMSCHMIDT

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

108 La eficacia de la psicoterapia y la farmacoterapia en el tratamiento de los trastornos depresivos y por ansiedad: un metanálisis de comparaciones directas
P. CUIJPERS, M. SIJBRANDIJ, S.L. KOOLE, G. ANDERSSON, A.T. BEEKMAN Y COL.

111 El abuso sexual en la infancia temprana aumenta la tentativa de suicidio
J. LOPEZ-CASTROMAN, N. MELHEM, B. BIRMAHER, L. GREENHILL, D. KOLKO Y COLS.

113 Estigma personal en los trastornos de la gama de la esquizofrenia: un análisis sistemático de las tasas de prevalencia, correlaciones, repercusión e intervención
G. GERLINGER, M. HAUSER, M. DE HERT, K. LACLUYSE, M. WAMPERS Y COL.

118 Prioridades para la investigación de la salud mental en Europa: una encuesta entre las asociaciones nacionales de interesados que integran el proyecto ROAMER
A. FIORILLO, M. LUCIANO, V. DEL VECCHIO, G. SAMPOGNA, C. OBRADORS-TARRAGÓ Y COL.

CARTAS AL EDITOR

NOTICIAS DE LA WPA

181 El estudio internacional sobre la selección de la especialidad en psiquiatría: un informe preliminar
D. BHUGRA, POR PARTE DEL GRUPO DIRECTIVO (K. FAROOQ, G. LYDALL, A. MALIK, R. HOWARD)

181 Actividades educativas de la WPA
E. BELFORT

182 Congresos científicos de la WPA
T. OKASHA

183 Contribución de la WPA a la elaboración del capítulo sobre trastornos mentales de la ICD-11: una actualización
U. VOLPE

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 11, Número 2



2013

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)

Associate Editor: P. Ruiz (USA)

Editorial Board – D. Bhugra (UK), L. Küey (Turkey), T. Akiyama (Japan), T. Okasha (Egypt), E. Belfort (Venezuela), M. Riba (USA), A. Javed (UK).

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

EDICIÓN EN ESPAÑOL

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)

Periodicidad: 3 números al año

ergon

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

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

Publicidad: Ergon Creación S. A.

Calle Arboleda, 1. • 28221 Majadahonda, Madrid • Tel. (34) 916 362 930 • Fax (34) 916 362 931
Plaza Josep Pallach 12 • 08035 Barcelona • Tel. (34) 934 285 500 • Fax (34) 934 285 660

© Copyright World Psychiatric Association

Publicado por Ergon Creación S.A.

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN: 1697-0683

Composición y compaginación: Ergon Creación S.A.

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.

Traducido por Ergon Creación S.A., del original en lengua inglesa (Volumen 12, Número 2, 2013). La responsabilidad de la traducción recae sólo en Ergon Creación S.A., y no es responsabilidad de la World Psychiatric Association (WPA). Translated by Ergon Creación S.A., from the original English language version (Volumen 12, Número 2, 2013). Responsibility for the accuracy of the Spanish language rests solely with Ergon Creación S.A., and is not the responsibility of the World Psychiatric Association (WPA).

Traducido por: Dr. José Luis González Hernández

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

LOPD: Informamos a los lectores que, según la ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de Ergon Creación S.A. Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito a: Ergon Creación S.A. Plaza Josep Pallach 12, 08035 Barcelona.

El «criterio clínico» y el diagnóstico de depresión mayor según el DSM-5

MARIO MAJ

Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy

La introducción de los «criterios diagnósticos explícitos» en psiquiatría —al principio sólo con fines de investigación y después, tras el DSM-III, también para su aplicación en el ejercicio clínico ordinario— tuvo un objetivo principal: resolver la «vaguedad y subjetividad inherentes al proceso diagnóstico tradicional» (1, p. 85) y, en concreto, la variabilidad de los criterios de inclusión y exclusión utilizados por los profesionales clínicos al resumir los datos del paciente en diagnósticos psiquiátricos («varianza de criterio»), lo que se consideró como el principal origen de una escasa fiabilidad de tales diagnósticos (2).

Sin embargo, desde un principio hubo cierta ambivalencia en la psiquiatría estadounidense tradicional con respecto a las limitaciones que plantearía la utilización de criterios diagnósticos fijos en la aplicación del criterio clínico. Spitzer et al (3), en uno de los artículos iniciales en que informaron sobre la elaboración del DSM-III, reconocieron que «el empleo de criterios específicos, naturalmente, no excluye al criterio clínico». Matizaron esta declaración añadiendo que «la aplicación apropiada de tales criterios exige un grado considerable de experiencia clínica y conocimiento de la psicopatología», por lo que dieron la impresión de que el criterio clínico se consideraba exclusivamente como instrumental para la utilización apropiada de los criterios diagnósticos explícitos. Sin embargo, también señalaron que «en todo caso, los criterios que se enumeran en el DSM-III sólo se “recomendaban”, y que todo profesional clínico tendría la libertad de utilizarlos o ignorarlos según lo considerase oportuno» (3, p. 1191).

La predicción de Spitzer et al de que los criterios operacionales aparecerían en el DSM-III «bajo el encabezamiento» de «criterio recomendado» (3, p. 1190) no llegó a ser realidad. Sin embargo, en la introducción del DSM-III se resaltaba que estos criterios se proporcionaban como «guías para establecer cada diagnóstico», a fin de no dejar que el profesional clínico «por sí solo definiese el contenido y los límites de las categorías diagnósticas» (4, p. 8). Como Spitzer comentó más adelante (5, p. 403), los criterios diagnósticos del DSM-III tenían como finalidad ser «guías, no reglas inflexibles».

Esto se aclara más en la introducción del DSM-IV, donde se señala que los criterios diagnósticos explícitos «tienen como propósito hacer las veces de guías sujetas a la influencia del criterio clínico y no para utilizarse como un recetario» (6, p. xxiii). Se proporciona el ejemplo de un diagnóstico que se establece mediante la aplicación del criterio clínico aunque el cuadro clínico no alcanza a cumplir todos los criterios. Así que el criterio clínico no sólo aporta información para aplicar los criterios explícitos, también puede llevar al psiquiatra a «forzar», en cierta medida, tales criterios si le resulta apropiado.

En el texto del DSM-IV también se menciona que es necesario el criterio clínico, en lo que a la valoración de la importan-

cia clínica se refiere, para el diagnóstico de varios trastornos: «el valorar si se cumple este criterio, sobre todo en lo referente a la función de rol, es un criterio clínico intrínsecamente difícil» (6, p. 7). El titular de la Comisión del DSM-IV, A. Frances, resaltó que «esta apelación al criterio clínico es un recordatorio para valorar no sólo la presentación de los síntomas en la serie de criterios, sino también si son tan graves que constituyan un trastorno mental», aunque reconoció que una estimación de la importancia clínica mediante la aplicación del criterio clínico «contiene las simientes de la tautología» (7, p. 119).

Como lo señalaron Spitzer y Wakefield (8), en el DSM-IV no se hace alusión a la aplicación del criterio clínico en el diagnóstico diferencial de la depresión y la respuesta «normal» a la pérdida significativa. El texto muy claramente señala que el diagnóstico de depresión mayor se debiera establecer siempre que se cumplan los criterios de gravedad, duración y ansiedad/alteración para ese trastorno, aun cuando el estado depresivo sea la respuesta comprensible a un factor psicosocial estresante (6, p. 326). La única excepción es el duelo: si el estado de depresión es consecutivo a la pérdida de un ser querido, no se debe establecer el diagnóstico de depresión mayor aun cuando se cumplan los criterios diagnósticos, a menos que estén presentes algunos elementos más (que los síntomas persistan por más de dos meses o se caractericen por una alteración funcional notable, preocupación mórbida por la inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor). Así que, en cualquier caso —sea que la depresión se relacione o no con el duelo— se proporcionan criterios explícitos y no menciona la aplicación del criterio clínico.

De hecho, cuando J. Wakefield propuso excluir del diagnóstico de depresión mayor las respuestas «normales» a los factores psicosociales estresantes, dejando al profesional clínico la decisión respecto a si la respuesta depresiva era proporcional o no al factor estresante precedente (8,9), la refutación por K. Kendler, un protagonista de la psiquiatría estadounidense tradicional (y del proceso de elaboración del DSM-5), fue directa: este retorno a lo que «fundamentalmente serán los criterios subjetivos propuestos por Jaspers en su antigua idea de «comprensibilidad» representaría «más un paso hacia atrás que hacia delante en nuestro campo» (10, p. 140-150).

Este «paso hacia atrás» en cierta medida se ha dado en el DSM-5 (11). Una nota incluida en los criterios del DSM-5 para el trastorno depresivo mayor señala que «las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas por un desastre natural, una enfermedad médica grave o discapacidad) pueden consistir en los sentimientos de lamentación de tristeza intensa por la pérdida, insomnio, apetito deficiente y pérdida de peso señalados en el Criterio A, que pueden ser parecidos a un episodio depresivo», y que el determinar si exis-

te un episodio depresivo mayor (o sólo una respuesta normal a la pérdida) «inevitablemente exige la aplicación de un criterio clínico basado en los antecedentes del individuo y las normas culturales en torno la expresión del sufrimiento en el contexto de la pérdida» (11, p. 161).

Esta solución adoptada por la Comisión del DSM-5 debiera considerarse en el contexto del debate que tiene lugar tanto en la prensa científica como en la laica (12,13), con respecto a la eliminación del duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico de depresión mayor. Esta situación anunciada de la página Web del DSM-5 en una etapa muy temprana del proceso (14), planteó inquietudes en torno a una posible trivialización del concepto de depresión y en consecuencia del trastorno mental, ya que una respuesta depresiva a la muerte de un ser querido significativo es normativa en varias culturas (p. ej., 15). También se señaló que, contrario a lo comunicado en la página Web del DSM-5, la ICD-10 no excluye del diagnóstico de depresión «las reacciones al duelo apropiadas a la cultura del individuo afectado», y esta exclusión posiblemente se mantendrá en la ICD-11 (16). Por lo tanto la introducción de una nota que resalta el papel del criterio clínico en el diagnóstico diferencial entre la depresión y una respuesta «normal» a una pérdida significativa se ha considerado como una forma de mitigar las consecuencias de la eliminación del duelo como criterio de exclusión y facilitar la armonización entre el DSM-5 y la ICD-11.

De hecho, este nuevo énfasis en el criterio clínico posiblemente sea recibido con beneplácito por muchos profesionales clínicos en todo el mundo, pues se percibe como un reconocimiento notable de las limitaciones del enfoque operacional, el cual seguramente «no refleja la complejidad del pensamiento inherente a las decisiones que se toman en el ejercicio psiquiátrico» (17, p. 182). En realidad, en una encuesta internacional llevada a cabo por la WPA y la Organización Mundial de la Salud (WHO) entre psiquiatras clínicos (18), más de dos tercios de los informantes expresaron la opinión de que, para que tuviesen máxima utilidad en el contexto clínico, los manuales diagnósticos debieran contener una guía flexible que tomase en cuenta el criterio clínico más que criterios diagnósticos rígidos.

Así que la nota del DSM-5 no surge de la nada y puede verse como un paso adicional en el enfoque claramente expresado (y a veces ambivalente) de la psiquiatría estadounidense tradicional a la cuestión del criterio clínico.

Sin embargo, la nota no resuelve varias interrogantes. ¿Es correcto suponer que el criterio clínico tendrá prioridad sobre los criterios operacionales para determinar si la respuesta a una pérdida significativa es normal o patológica? En otras palabras, ¿será posible no establecer el diagnóstico de depresión mayor —en casos en los que se cumplan cabalmente los criterios de gravedad, duración y aflicción o alteración— porque el estado depresivo parezca, en base a lo que el profesional clínico sabe del individuo y de sus antecedentes culturales, una respuesta «normal» a la pérdida? ¿O debiéramos suponer que el diagnóstico de depresión mayor tendrá que establecerse cuando se cumplan todos los criterios, y la aplicación del criterio clínico limitarse a los casos dudosos o subumbral? Esto en la actualidad no está claro y esta incertidumbre posiblemente introduzca una «varianza de interpretación» en la aplicación de los criterios del DSM-5 para la depresión mayor que, añadida a

la varianza ciertamente producida por la aplicación del criterio clínico, puede reducir considerablemente la fiabilidad de ese diagnóstico, que ya resulta «cuestionable» ($\kappa = 0,20-0,35$) en los estudios de campo para el DSM-5 (19) cuando se utiliza una versión temprana de los criterios que no incluyen la nota.

Por lo demás, ¿qué será de la investigación epidemiológica en que se recurre a entrevistadores laicos, que por definición no pueden aplicar el criterio clínico al indagar si una persona tiene (o ha tenido con anterioridad) un periodo de tristeza «normal» o un episodio depresivo? ¿Podemos utilizar dos definiciones diferentes de depresión mayor, una para fines clínicos y la otra para estudios epidemiológicos de la población? ¿Debiéramos presuponer que los datos epidemiológicos actualmente disponibles sobre la prevalencia de la depresión mayor son sesgados, dado el hecho de que no se aplicó el criterio clínico para el diagnóstico?

Por otra parte, el hacer hincapié en el rol del criterio clínico para distinguir entre la depresión y las respuestas «normales» a factores psicosociales estresantes posiblemente aumente la carga de la responsabilidad de los profesionales clínicos en algunos contextos (p. ej., contextos de la población en zonas muy afectadas por la crisis económica) en los cuales los casos límite son frecuentes y las habilidades de diagnóstico diferencial tradicionales se han vuelto insuficientes (véase 20). La segunda nota introducida en la definición de depresión mayor del DSM-5 —que describe las características diferenciales entre luto «normal» y depresión —puede considerarse como una tentativa de apoyar a los profesionales en la aplicación del criterio clínico. Sin embargo, no se proporciona ninguna guía similar para distinguir entre un episodio depresivo y «respuestas normales» a otros factores psicosociales estresantes, de manera que el profesional clínico queda de nuevo «supeditado a su propia capacidad» (4, p.8), expuesto a varios sesgos (véase 21), al establecer un diagnóstico diferencial crucial y a menudo delicado.

El especificar los aspectos del trastorno mental que «en la actualidad se dejan a las incertidumbres del criterio clínico» representa un reto para la psiquiatría, y que «el fiarse en las destrezas clínicas significa que por el momento algunos aspectos del trastorno psiquiátrico son imposibles de especificar de una manera explícita» (22, p. 978). El término «clínimétrica» (23) se ha introducido en efecto para indicar «un dominio que se ocupa de la medición de cuestiones clínicas que no tienen cabida en la taxonomía clínica acostumbrada» (17, p. 177). Se podría argüir que el re-énfasis del DSM-5 en el criterio clínico puede representar un estímulo para tomar en cuenta y desarrollar esta línea de investigación, que puede ser muy relevante en el caso de la depresión.

Bibliografía

1. Blashfield RK. The classification of psychopathology. New York: Plenum, 1984.
2. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria. Rationale and reliability. Arch Gen Psychiatry 1978;35:773-82.
3. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. Am J Psychiatry 1975;132:1187-92.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.

5. Spitzer RL. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry* 1983;24:399-411.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
7. Frances A. Problems in defining clinical significance in epidemiological studies. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:119.
8. Spitzer RL, Wakefield JC. DSM-IV diagnostic criterion for clinical significance: does it help solve the false positive problem? *Am J Psychiatry* 1999;156:1856-64.
9. Horwitz AV, Wakefield JC. The loss of sadness: how psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder. Oxford: Oxford University Press, 2007.
10. Kendler K. Book review. The loss of sadness: how psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder, by Horwitz AV, Wakefield JC. *Psychol Med* 2008;38:148-50.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
12. Wakefield JC, First MB. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? *World Psychiatry* 2012;11:3-10.
13. Carey B. Grief could join list of disorders. *New York Times*, January 24, 2012.
14. Kendler KS. A statement from Kenneth S. Kendler, M.D., on the proposal to eliminate the grief exclusion criterion from major depression. www.dsm5.org.
15. Kleinman A. Culture, bereavement, and psychiatry. *Lancet* 2012;379:608-9.
16. Maj M. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11:1-2.
17. Fava GM, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry: a clinimetric approach. *J Clin Psychiatry* 2012;73:177-84.
18. Reed GM, Mendonca Correia J, Esparza P et al. The WPA-WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
19. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
20. Maj M. From "madness" to "mental health problems": reflections on the evolving target of psychiatry. *World Psychiatry* 2012;11:137-8.
21. Garb HN. Cognitive and social factors influencing clinical judgement in psychiatric practice. *World Psychiatry* 2013;12:108-10.
22. Lewis G, Williams P. Clinical judgement and the standardized interview in psychiatry. *Psychol Med* 1989;19:1971-9.
23. Feinstein AR. The Jones criteria and the challenges of clinimetrics. *Circulation* 1982;66:1-5.

El DSM-5: cambios en la clasificación y los criterios

DARREL A. REGIER¹, EMILY A. KUHL¹, DAVID J. KUPFER²

¹American Psychiatric Association, Division of Research, Arlington, VA, USA; ²Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales, quinta edición (DSM-5) representa la primera revisión importante de la publicación desde el DSM-IV en 1994. Los cambios en el DSM en su mayor parte se basaron en información derivada de los avances en neurociencias, las necesidades clínicas y de salud pública y los problemas identificados en el sistema de clasificación y los criterios establecidos en el DSM-IV. Una gran parte de las decisiones para los cambios también obedeció a un deseo de garantizar una mejor alineación con la Clasificación Internacional de las Enfermedades y su próxima 11ª edición (ICD-11). En este artículo describimos algunas revisiones que se realizaron en el DSM-5 y resaltamos los cambios que tendrán más repercusión clínica y los que demuestran los esfuerzos por mejorar la compatibilidad internacional, tales como la integración del contexto cultural en los criterios diagnósticos y los cambios que facilitan la armonización del DSM y la ICD. Cabe esperar que este espíritu colaborativo entre la American Psychiatric Association (APA) y la Organización Mundial de la Salud (WHO) continuará a medida que se actualice más el DSM-5, para acercar el campo de la psiquiatría aún más a una nosología singular cohesiva.

Palabras clave: DSM-5, ICD-11, diagnóstico, clasificación

World Psychiatry 2013;12:92–98)

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales (DSM) proporciona la terminología estándar mediante la cual profesionales clínicos, investigadores y funcionarios de los departamentos de salud pública de Estados Unidos se comunican en torno a los trastornos mentales. La edición actual del DSM, la quinta revisión (DSM-5) (1), fue publicada en mayo de 2013 y representa el primer cambio importante de los criterios diagnósticos y la clasificación desde el DSM-IV publicado en 1994 (2).

Históricamente, la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha ofrecido su propio sistema de clasificación de los trastornos mentales en el Capítulo V de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD), en gran parte utilizada para fines de reembolso y compilación de las estadísticas sanitarias nacionales e internacionales. Sin embargo, después de un Congreso Internacional sobre la clasificación de los trastornos mentales que tuvo lugar en Copenhague en 1982 (3), se llegó a un acuerdo mundial para que la ICD adoptara criterios diagnósticos más explícitos que definiesen los trastornos mentales de manera que apegasen al modelo del DSM-III de 1980 (4). En el decenio subsiguiente hubo una consulta entre los participantes en la elaboración del DSM-IV de la American Psychiatric Association (APA) y los integrantes de la WHO que elaboraron la ICD-10, la cual se facilitó por un acuerdo cooperativo entre el National Institute of Mental Health y la WHO (5).

Aunque la ICD-10 oficial (6) contiene sólo una definición breve de cada trastorno, la división de salud mental de la WHO llegó a un acuerdo con la APA para publicar Criterios Diagnósticos para Investigación similares (7) a los establecidos en el DSM-IV, así como Descripciones Clínicas y Directrices Diagnósticas más generales (8) como parte de la clasificación de los trastornos mentales y conductuales de la ICD-10. El contar con criterios de investigación similares pero separados dio lugar a una convergencia internacional importante de la comunicación del ejercicio clínico y la investigación en torno a los trastornos mentales —aunque las diferencias aparentemente pequeñas en los criterios diagnósticos para la investigación produjeron algunas diferencias en las tasas de prevalencia y las correla-

ciones de los trastornos mentales— (9,10). En base a esta experiencia, los procesos de elaboración del último DSM-5 y la ICD-11 ofrecieron una oportunidad más no sólo para el avance del campo en lo que respecta a la utilidad y validez diagnósticas, sino también para incrementar la compatibilidad con las directrices clínicas de la ICD-11 y la colectividad psiquiátrica global en general.

ELABORACIÓN DEL DSM-5

Los detalles de la implementación de la investigación y el proceso de análisis y aprobación para el DSM-5 se describen en otra parte (1,5-14); sin embargo, en suma, el DSM-5 fue elaborado con el propósito de abordar las limitaciones del DSM-IV e integrar a la vez la última evidencia científica y clínica sobre la base empírica de los trastornos psiquiátricos. La prioridad fue asegurar la mejor atención posible a los pacientes y, en el proceso, mejorar la facilidad de uso para profesionales clínicos e investigadores. Se llevó a cabo (2003-2008) una serie de 13 congresos de investigación internacional, a través de la colaboración de más de 400 expertos de 13 países, que representaban las disciplinas de la psiquiatría, psicología, neurología pediátrica, atención primaria, epidemiología, metodología de investigación y estadística, en cooperación con la división de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la WHO —con el respaldo de un acuerdo cooperativo de cinco años entre el National Institutes of Health (NIH) y el American Psychiatric Institute for Research and Education, el componente de investigación de la APA (15). Se produjeron monografías resultantes para identificar lagunas en la nosología y los criterios diagnósticos entonces actuales, proporcionando un punto de partida a partir del cual los miembros de la Comisión y los grupos de trabajo del DSM-5 comenzaron a plantear sus propuestas para el DSM-5.

Una de estas monografías, producida en forma conjunta por la APA y la WHO, se enfocó específicamente en cuestiones de salud pública del diagnóstico y la clasificación de los trastornos psiquiátricos en Estados Unidos y a un nivel internacional (16), pero casi todas las monografías comprendieron el análisis

explícito de las repercusiones culturales de la valoración y la nosología, incluidas las influencias culturales en la expresión de ansiedad y depresión (17), la clasificación de los trastornos psicóticos en países occidentales y no occidentales (18) y factores socioculturales relevantes a los síndromes somáticos (19). Las monografías adicionales que se produjeron bajo este acuerdo cooperativo fueron utilizadas por los grupos de trabajo responsables de los trastornos pertinentes que se abordaron (20-25).

La pertenencia a la Comisión y los Grupos de Trabajo del DSM-5 estuvo determinada en parte por la gama de conocimientos necesarios y también por la diversidad de la representación. Casi todo Grupo de Trabajo del DSM-5 incluyó por lo menos a un miembro internacional. Para garantizar que se tomaran en cuenta los factores culturales en las primeras propuestas de revisión, se asignó un grupo de estudio de cultura y género para el DSM-5 que estableciera directrices para los análisis de la literatura y de datos por el Grupo de Trabajo, el cual sirvió de fundamento empírico para los cambios en el borrador. Las recomendaciones a los Grupos de Trabajo comprendieron el valorar la posible evidencia de sesgo racial, étnico o de género en los criterios diagnósticos; el surgimiento de nuevos datos en torno a las diferencias de género o culturales, como las discrepancias en la prevalencia o en las presentaciones de los síntomas; y la existencia de lagunas en la literatura que señalasen la necesidad de pruebas mediante estudios de campo o análisis secundarios de datos. Dado este conocimiento singular de las cuestiones diagnósticas internacionales derivado de este liderazgo en la elaboración de la ICD-10, el ex director de la División de Salud Mental de la WHO, Norman Sartorius, fue nominado y fungió como consultor internacional para la Comisión del DSM-5.

Aunque el subcampo de la psiquiatría transcultural ha establecido sólidamente la importancia de la cultura y el contexto social en las conductas de búsqueda de ayuda de los individuos, la presentación clínica y la respuesta al tratamiento, los directivos del DSM reconocieron que estos aspectos sólo aumentarían su importancia tanto para la asistencia clínica como para la aplicación en la investigación. Puesto que el entorno social se vincula en mayor grado a los mecanismos epigenéticos, los factores hereditarios, el riesgo de enfermedades y los factores relativos a la resistencia a la adversidad, se alentó prestar atención a estos aspectos en el texto del DSM-5. En consecuencia, en la elaboración del boceto del texto del capítulo que acompaña a cada serie de criterios diagnósticos, se determinó que la cultura, lo mismo que la edad y el género sexual, justificaban un análisis por separado de las variaciones en la expresión de síntomas, riesgo, evolución, prevalencia y otros aspectos del diagnóstico, cuando se dispusiera de evidencia científica. Aunque no para todos los trastornos, una proporción considerable de ellos incluyeron texto que hace alusión a tales hallazgos. Esta es una notable mejora con respecto al DSM-IV, que reconoce el contexto cultural de una manera más explícita que el DSM-III (4), pero relega la cultura, el género y la edad a comentarios esporádicos y colectivos, en vez de a temas por separado. También se hace alusión a la expresión de síntomas entre las diferentes culturas en las revisiones de algunos criterios de trastornos. Por ejemplo, el Criterio B para el trastorno por ansiedad social (Criterio A en el DSM-IV) se ha expandido más allá de sólo considerar el temor a la vergüenza o a la humillación de sí mismo y ahora comprende síntomas de ansiedad por ofender a otros —un respaldo al síndrome cultu-

ral *taijin kyofusho* y un reconocimiento del hecho de que esta presentación podría observarse más en individuos de culturas no occidentales (en concreto, Japón y Corea).

CLASIFICACIÓN DEL DSM-5

Pese al hecho de que el DSM es un sistema de clasificación estadounidense para el diagnóstico de los trastornos mentales, en conjunto con el empleo de los números de códigos estadísticos oficiales de la ICD, el interés internacional en el manual se ha difundido desde que el DSM-III se publicó en 1980. El DSM-5 está basado en criterios explícitos de trastornos, que considerados en conjunto representan una «nomenclatura» de los trastornos mentales, junto con un texto explicativo extenso que tiene bibliografía completa por primera vez en la versión electrónica de este DSM. Aunque la ICD-10 contiene una serie de criterios para investigación más limitada, la propuesta actual de la WHO para la ICD-11 será que proporcione descripciones clínicas y directrices más generales sin adoptar los criterios de investigación por separado. La intención de los esfuerzos de colaboración conjunta de la APA y la WHO hasta el momento ha sido establecer una base de investigación común para la revisión tanto del DSM-5 como de la ICD-11, a través de los congresos apoyados por el NIH y una serie de «congresos de armonización». Los especialistas que elaboraron el DSM-5 procuraron mantener y cuando fue posible mejorar la congruencia de las revisiones del DSM y la ICD para la guía clínica —una tarea difícil dado que las revisiones de uno y otra no eran del todo simultáneas (se tiene pensado realizar la publicación de la ICD-11 en 2015). Sin embargo, se organizó un grupo de coordinación de la armonización de entre el DSM y la ICD en las primeras etapas del proceso de elaboración, bajo la dirección de Steven Hyman, titular del Grupo de Asesoría Internacional de la WHO para la revisión de los trastornos mentales y conductuales de la ICD-10 y miembro de la Comisión para el DSM-5. El grupo fue convocado mediante teleconferencias y en varias reuniones personales para facilitar el intercambio de información sobre los procesos de elaboración de cada publicación y para reducir las discrepancias entre los dos. Cabe señalar que varios de los titulares o miembros de los Grupos de Trabajo de revisión de la ICD también fueron miembros del Grupo de Trabajo para el DSM-5.

En un principio resultó claro que una de las estrategias principales sería establecer un enfoque conjunto para organizar la «metaestructura» o modelo organizativo mediante el cual los trastornos se clasifican en agrupamientos similares basándose en fisiopatología, genética, riesgo de enfermedad y otros hallazgos de la neurociencia y la experiencia clínica comunes. El enfoque descriptivo y fenomenológico en la clasificación del DSM-IV era obsoleto y, en el marco de referencia de la investigación científica que había surgido con respecto a los dos decenios anteriores, también inexacto. Así mismo, la estructura organizativa para la ICD-10 estaba abierta a una reestructuración importante, con la expectativa de que se iniciaría un nuevo sistema de numeración para los códigos de la ICD-11 con miras a hacer posible una expansión importante del número de códigos disponibles para todos los trastornos médicos.

Por consiguiente, una iniciativa del DSM-5 para establecer una base más válida en la organización de una clasificación de los trastornos mentales se convirtió rápidamente en un esfuerzo conjunto de la Comisión para el DSM-5 y el Comité Ase-

Tabla 1. Capítulos diagnósticos del DSM-5

Trastornos del desarrollo neurológico
Trastornos de la gama de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Trastornos bipolares y afines
Trastornos depresivos
Trastornos por ansiedad
Trastornos obsesivo-compulsivos y afines
Trastornos por traumatismo y relacionado con factores estresantes
Trastornos disociativos
Trastornos por síntomas somáticos y afines
Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria
Trastornos de la eliminación
Trastornos del sueño y la vigilia
Disfunciones sexuales
Disforia de género
Trastornos disruptivos, de control de los impulsos y de la conducta
Trastornos relacionados con sustancias y adictivos
Trastornos neurocognitivos
Trastornos de la personalidad
Trastornos parafilicos
Otros trastornos mentales

sor para la revisión de la ICD-10 (elaboración de la ICD-11). Utilizando una serie expandida de «criterios de validación» a partir de los originalmente propuestos por Robins y Guze en 1970 (26), se llevó a cabo una serie de análisis y estudios que se publicaron en una revista psiquiátrica internacional (27-34). Rápidamente se reconoció que la aplicación de tales «criterios de validación» eran mucho más significativos para los grupos o gamas de trastornos más amplios que para los diagnósticos categóricos individuales. Esto dio por resultado una nueva estructura organizativa para el DSM-5 y la ICD-11, que se refleja en la tabla 1. La estructura lineal de esta organización pretende representar mejor la fortaleza relativa de las relaciones entre los grupos de trastornos, en tanto que la organización interna de los grupos de trastornos tiene como propósito reflejar más una perspectiva de desarrollo del niño al adulto.

Gran parte de la investigación sobre genética y psiquiatría en los últimos 20 años señala una susceptibilidad genética superpuesta entre los trastornos psicóticos y afectivos, sobre todo el trastorno bipolar, lo que contrapone a la separación distintiva de estos en el DSM-IV (35). En la clasificación del DSM-5, el capítulo sobre esquizofrenia y otros trastornos psicóticos aparece en forma sucesiva al de trastornos bipolares y afines (que en la actualidad están separados de los trastornos afectivos unipolares), los cuales luego van seguidos del capítulo sobre trastornos depresivos. Esto también es compatible con los hallazgos recientes del estudio de todo el genoma más extenso en relación con los trastornos mentales hasta la fecha (36), el cual identificó polimorfismos comunes entre algunos trastornos del desarrollo neurológico (trastorno de la gama del autismo -TGA- y trastorno por déficit de atención con hiperactividad -TDAH-), esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Por cierto, estos comprenden los primeros cuatro capítulos del DSM-5.

Un patrón similar —agrupamiento basado más en la neurociencia y menos en la expresión sintomática— también se observa dentro de las categorías diagnósticas. Como se señaló antes, el TGA y el TDAH ahora se agrupan de manera con-

junta en los trastornos del desarrollo neurológico y algunos de los «trastornos inicialmente diagnosticados en la lactancia, la infancia o la adolescencia» del DSM-IV se distribuyeron en diferentes partes del DSM-5. En el capítulo sobre trastornos obsesivo-compulsivos y afines figuran el trastorno dismórfico del cuerpo (previamente clasificado en «trastornos somatomorfos» del DSM-IV) y la tricotilomanía (trastorno por arrancamiento del cabello) que pertenecía al capítulo del DSM-IV sobre «trastorno por control de impulsos no clasificados en otras partes». En el caso de la tricotilomanía, las similitudes con respecto al trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos repetitivos enfocados en el cuerpo (p. ej., trastorno por excoriación [pinchado de la piel]) por lo que respecta a expresión de síntomas, comorbilidad y patrones familiares, señalaron una mayor semejanza con los trastornos obsesivo-compulsivos y afines que con sus vecinos en el DSM-IV de juego patológico, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía o piromanía (37). Al igual que los trastornos pediátricos, los trastornos por ansiedad en el DSM-IV también están distribuidos en capítulos diferentes a los de los trastornos por ansiedad basados en el circuito del temor (p. ej., fobias); trastornos por ansiedad relacionados con las obsesiones y las compulsiones (p. ej., trastorno obsesivo-compulsivo); los que se originan en traumas o tensión extrema (p. ej., trastorno por estrés postraumático, TEPT); y los que se caracterizan por disociación (p. ej., amnesia disociativa).

Por otra parte, la organización del DSM-5 también refleja un agrupamiento más amplio entre los grupos de categorías diagnósticas, de manera que los que tienden a tener rasgos de personalidad prepatológica similares o que ocurren simultáneamente quedan ubicados proximalmente entre sí, incluidos los trastornos del desarrollo neurológico, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Como se señaló en la serie de estudios sobre «metaestructura», el trastorno bipolar ocupa una posición intermedia entre la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y los trastornos emocionales o de interiorización —que muestran altos grados de desinhibición, psicoticismo y afectividad negativa—(31). Los trastornos de interiorización, con altos grados de afectividad negativa, comprenden trastornos depresivos, trastornos por ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y afines, traumatismo y trastornos relacionados con factores estresantes, y trastornos disociativos. Los trastornos somáticos también a menudo se presentan simultáneamente con los trastornos emocionales o de interiorización, que comprenden los trastornos de síntomas somáticos y relacionados, los trastornos de la conducta alimentaria y la alimentación, los trastornos del sueño y la vigilia y las disfunciones sexuales. Los trastornos de exteriorización comprenden los trastornos de comportamiento perturbador, de control de impulsos y de conducta, y los trastornos relacionados con sustancias y adictivos (38).

INTEGRACIÓN DE LAS DIMENSIONES

Pese a la declaración en el DSM-IV de que «no se presupone que cada categoría de trastorno mental sea una entidad completamente definida con límites absolutos que la distinguen de otros trastornos mentales» (2, p. xxxi), la utilización de límites categóricos estrictos ha dado la impresión de que los trastornos psiquiátricos son fenómenos unitarios delimitados. En toda la medicina general los trastornos a menudo se conceptúan en un proceso continuo de la «normalidad» a lo patológico, sin basarse en un umbral singular para distinguir entre el estado de

salud y una enfermedad, como en el caso del colesterol sérico y la glucohemoglobina. En la evolución hacia una estructura que se apege más a este enfoque, el DSM-5 comprende aspectos dimensionales del diagnóstico junto con categorías. Si bien, en última instancia, el diagnóstico sigue dependiendo en gran parte de una decisión de «sí o no», la utilización de especificaciones, subtipos, calificaciones de gravedad y valoraciones transversales de síntomas ayudan a los profesionales clínicos a captar mejor los gradientes de un trastorno que por lo demás se podrían dificultar al aplicar un enfoque categórico estricto.

Por ejemplo, la nueva especificación «con aflicción ansiosa», aplicada a los trastornos depresivos y a los trastornos bipolares y afines, comprende síntomas que no son parte de los criterios para la mayor parte de los trastornos afectivos (p. ej., dificultad para concentrarse a consecuencia de la preocupación) pero no obstante puede describir una variante específica de trastorno específico que produce alteración o angustia y justifica intervención. También genera información clínicamente útil para planificar el tratamiento y el seguimiento de los resultados que probablemente se encubrirían bajo un diagnóstico residual «no especificado» en el DSM-IV y puede concienciar más a los profesionales clínicos e investigadores en torno a la importancia de valorar la ansiedad cuando hay síntomas afectivos. La incorporación de especificaciones de gravedad en el DSM-5 contribuye con detalles importantes en torno al cuadro clínico y puede ser muy informativa para fomentar un tratamiento más apropiado, ya que el tratamiento de algunos trastornos leves sería diferente de los esquemas de tratamiento para los cuadros moderados a graves (39). Algunos trastornos del DSM-IV se combinaron para formar trastornos de una gama en el DSM-5. El ejemplo más notable es el TGA, que comprende síntomas que caracterizan al trastorno por autismo del DSM-IV previo, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrador de la infancia y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Esta revisión propuesta se llevó a cabo debido a la existencia de datos de fiabilidad muy deficiente que no lograban validar su diferenciación continuada (40). Aunque el DSM-5 describe todas estas presentaciones bajo un apartado, se proporcionan especificaciones que explican las variaciones del TGA, incluidas las especificaciones de presentación o no presentación de alteraciones intelectuales, alteraciones del lenguaje estructural, trastornos médicos concomitantes o pérdida de las destrezas establecidas. Por consiguiente, a un niño con un diagnóstico previo de trastorno de Asperger según el DSM-IV se le podría diagnosticar TGA conforme al DSM-5, con las especificaciones «sin alteración intelectual» y «sin alteración del lenguaje estructural».

Por último, se alienta la integración de las dimensiones en el DSM-5 para estudio y experiencia clínica adicionales. Tal valoración dimensional puede aplicarse en *diferentes trastornos* mediante el empleo de valoraciones cuantitativas transversales. Estas medidas de paciente/informante y realizadas por profesionales clínicos inducen a estos últimos a valorar los dominios de síntomas pertinentes a la mayor parte de los trastornos mentales, sino es que todos, como estado de ánimo, ansiedad, sueño y cognición, reservándose un segundo nivel de medidas especificadas para la valoración más detallada cuando se acepta un dominio particular. Si se cumplen los criterios para un diagnóstico, un tercer nivel de valoración dimensional ayuda a determinar la gravedad. Por ejemplo, el primer nivel de valoración transversal de un determinado paciente indica la existencia de un estado de ánimo deprimido; el profesional

clínico entonces administra el Sistema de Información de Medición de Resultados Comunicados por el Paciente (PROMIS) — Tensión Emocional-Depresión — Formato Breve. La calificación señala la posible presentación de un trastorno depresivo mayor y tras una entrevista clínica para valorar los criterios diagnósticos, se puede establecer un diagnóstico de depresión. Luego se puede administrar el cuestionario de salud del paciente de nueve apartados para determinar la gravedad inicial, y se repite la administración a intervalos periódicos según proceda clínicamente para vigilar la evolución y la respuesta al tratamiento. Si bien se proporciona la medida transversal de primer nivel en la versión impresa del DSM-5, los tres niveles de las mediciones dimensionales se proporcionan en la versión electrónica del manual para descarga y utilización clínica sin coste adicional.

REVISIONES DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En general no hubo cambios radicales en los criterios diagnósticos para la mayor parte de los trastornos. Se adjunta una descripción abreviada de las modificaciones importantes del DSM-IV en el apéndice del propio manual, y se dispone de una versión más detallada en línea (www.psychiatry.org/dsm5). A continuación se describe un resumen selecto de las revisiones.

Combinación y separación de los trastornos del DSM-IV

Algunos trastornos fueron revisados combinando los criterios de múltiples trastornos en un solo diagnóstico, como en los casos en que no se contó con datos que respaldasen continuar su separación. El ejemplo más debatido de esto es el TGA. Como se mencionó con anterioridad, el añadir especificaciones de conducta indica variantes del TGA que explican los trastornos que incluía el DSM-IV. El trastorno de síntomas somáticos en gran parte sustituye a trastorno de somatización, hipocondría, trastorno doloroso y trastorno somatomorfo indiferenciado, aunque muchos individuos con diagnóstico previo de hipocondría ahora cumplirán los criterios para la enfermedad trastorno por ansiedad (nueva en el DSM-5). El trastorno por uso de sustancias es una combinación de abuso de sustancias y dependencia de sustancias del DSM-IV; el último se consideró inadecuado debido al carácter peyorativo del término dependencia utilizado para describir respuestas fisiológicas normales de abstinencia de determinadas sustancias y fármacos. Así mismo, el añadir calificaciones de gravedad al trastorno por uso de sustancias permite un diagnóstico de trastorno leve por consumo de sustancias, que se codificará por separado (con el código de la ICD para el abuso de sustancias en el DSM-IV) de los grados moderados a graves (codificado con códigos de la ICD previamente utilizados para la dependencia de sustancias).

Como alternativa, en algunos casos, un trastorno del DSM-IV se dividió en trastornos independientes en el DSM-5. El trastorno reactivo del apego del DSM-IV comprendía los subtipos «emocionalmente aislado/inhibido» e «indiscriminativamente social/desinhibido». Pese a una causa común (es decir, la falta de un entorno de cuidados de apoyo emocional constantes), el subtipo de apego reactivo (trastorno reactivo del apego) es una manifestación de apegos sociales incompletos e inseguros y es más similar a los trastornos de interiorización, como el trastorno depresivo mayor, en tanto que el subtipo de desinhibición social (trastorno de interacción social desinhibida) es evidente en

los niños sin apegos sociales seguros pero es más similar a los trastornos de exteriorización, como el TDAH. Los dos subtipos también muestran discrepancias en la evolución y en la respuesta al tratamiento; por consiguiente, cada uno fue ascendido a un trastorno completo separado en el DSM-5 (41). Así mismo, el DSM-5 ahora enumera los subtipos de trastorno del sueño relacionado con la respiración del DSM-IV como trastornos independientes con criterios separados (es decir, el síndrome de apnea e hipopnea obstructivas del sueño, apnea del sueño central e hipoventilación relacionada con el sueño), lo que es más compatible con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 2ª edición.

Especificaciones y subtipos

Las especificaciones y subtipos delimitan las variantes fenomenológicas de un trastorno indicativas de subagrupamientos específicos que tienen repercusión, entre otros resultados, en la planeación y los desenlaces del tratamiento. El número de especificaciones y subtipos en el DSM-5 se ha expandido para justificar los esfuerzos por dimensionar trastornos en mayor grado que en el DSM-IV. En de los trastornos depresivos y los trastornos bipolar y afines, la especificación «con manifestaciones mixtas» reemplaza al diagnóstico de trastorno bipolar 1, episodio mixto en el DSM-IV, dado que los estados mixtos subumbral de episodios de depresión mayor y maníacos son mucho más frecuentes y pueden tener repercusiones específicas en el tratamiento (42,43) pero se excluirían del diagnóstico al continuar con el requisito del DSM-IV de que se cumplan todos los criterios para los dos síndromes. Por consiguiente, la especificación «con manifestaciones mixtas» ahora es aplicable a los trastornos unipolares lo mismo que a los bipolares. Se añade la especificación «con emociones prosociales limitadas» al trastorno de la conducta en los niños que muestran una insensibilidad extrema y una afectividad negativa, gravedad diferente (p. ej., tipos de agresión más frecuentes y graves) y una respuesta al tratamiento más deficiente que los niños que no reúnen los requisitos para la especificación (44). Se han creado intervenciones terapéuticas específicas que son más satisfactorias con este subgrupo.

El trastorno neurocognitivo mayor (TNM) del DSM-5 es más o menos equivalente a la demencia del DSM-IV, aunque los criterios para la demencia se han revisado a fin de que también constituyan un diagnóstico nuevo separado del TNM leve, lo que representa la presentación de alteraciones neurocognitivas que no han alcanzado el grado de gravedad que justifique la alteración importante o el trastorno del funcionamiento, de una manera similar a la alteración cognitiva leve del DSM-IV que se incluyó en el apéndice. Además de los criterios centrales para el TNM mayor y leve, ahora se proporcionan 10 subtipos etiológicos, con criterios diferentes y texto para cada uno. A no ser por el vínculo explícito con causas conocidas específicas, la mayor parte de estos criterios de subtipos son similares entre sí. Sin embargo, hay diferencias importantes y a menudo sutiles entre estos trastornos, ya que en los últimos dos decenios se ha contado con más información sobre las correlaciones de laboratorio posmortem y la evolución clínica. Muchos de estos subtipos, si no es que todos, fueron descritos brevemente en el DSM-IV, pero el DSM-5 reconoce cada uno por separado y con más detalle para brindar a los profesionales clínicos más guía que les permita determinar una posible causa.

Nuevos trastornos

Se estableció un proceso de análisis riguroso para valorar todas las revisiones propuestas al DSM-5 y las que recomiendan la incorporación de nuevos trastornos figuran entre las que se valoraron de manera más estricta. Basándose en un análisis de la evidencia existente derivada de las neurociencias, la necesidad clínica y la importancia en salud pública, se incorporaron algunos trastornos nuevos, muchos de los cuales fueron ascendidos del capítulo DSM-IV sobre «trastornos para estudio adicional». El trastorno por acumulación aborda la colección excesiva de artículos a menudo inútiles, como la basura, que con frecuencia origina condiciones de vida peligrosas para los pacientes o sus dependientes. El trastorno por desregulación disruptiva del estado de ánimo (DMDD) se propuso en respuesta a un debate de una década de duración en torno a si la irritabilidad crónica en los niños es o no es un síntoma distintivo del trastorno bipolar pediátrico. Con el aumento de la prevalencia de trastornos bipolares en la infancia a una velocidad alarmante, el Grupo de Trabajo de Trastornos de la Infancia y la Adolescencia del DSM-5 comparó la evidencia derivada de los estudios de evolución natural y tratamiento del trastorno bipolar característico frente al trastorno bipolar diagnosticado utilizando como un criterio la irritabilidad no episódica, y determinó que estaban justificados los trastornos separados basándose en la irritabilidad episódica frente a persistente (45). Por tanto, los niños con irritabilidad por descontrol extremo de la conducta pero no episódica ya no reúnen los requisitos para un diagnóstico de trastorno bipolar en el DSM-5 y en cambio se considerarían para el diagnóstico de DMDD. Otros trastornos nuevos notables (que se promovieron del apéndice del DSM-IV) fueron el trastorno por alimentación compulsiva, el trastorno disfórico premenstrual, el síndrome de las piernas inquietas y el trastorno de la conducta del sueño MOR.

Eliminación de algunos criterios en el DSM-IV

Una de las propuestas más debatidas para el DSM-5 tuvo que ver con eliminar el duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico de episodios de depresión mayor. En el DSM-IV, los individuos que mostraban síntomas de un trastorno depresivo mayor se excluían del diagnóstico si también habían tenido duelo en los últimos dos meses. La intención era evitar que a las personas que presentan reacciones de duelo normales a la pérdida de un ser querido se les estigmatizara como enfermos mentales. Lamentablemente, esto también impedía el diagnóstico y tratamiento apropiado de individuos en duelo que estaban experimentando un episodio de depresión mayor. También implicaba un tiempo de evolución arbitrario para el duelo y no reconocía que las experiencias de una pérdida importante —incluidas las pérdidas diferentes a la muerte de un ser querido, como la pérdida de un trabajo— pueden llevar a síntomas de depresión que deben distinguirse de los relacionados con un trastorno depresivo mayor. Aunque los síntomas de duelo u otras pérdidas pueden semejar a los de depresión y no necesariamente señalar un trastorno mental, en el subgrupo de individuos cuya pérdida conduce a un trastorno depresivo (o en quienes ya estaba presente un trastorno depresivo), el diagnóstico y el tratamiento apropiados pueden facilitar el restablecimiento. En consecuencia, el duelo como criterio de exclusión fue tomado y reemplazado con una guía mucho más

descriptiva sobre la distinción entre los síntomas característicos del duelo normal y los que son indicativos de un trastorno clínico (46).

Cambios en las convenciones de nomenclatura

Las revisiones de la terminología que se suele utilizar exigieron una valoración de los términos más apropiados para describir algunos trastornos mentales —una cuestión de interés especial para las organizaciones defensoras del consumidor—. El término «retraso mental» fue objeto de varios cambios en el borrador antes que se aprobara el nombre «discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual)». La nomenclatura conjunta refleja el empleo del término «discapacidad intelectual» en la ley estadounidense (47), en revistas profesionales y por algunas organizaciones de activistas, en tanto que el término entre paréntesis mantiene el lenguaje propuesto para la ICD-11 (48). Como se indicó antes, se han eliminado los términos «abuso de sustancias y dependencia de sustancias» y ahora se reemplazaron con el término unificado «trastorno por uso de sustancias». El nombre del capítulo de sustancias en sí («trastornos relacionados con sustancias y adictivos») fue modificado para incluir el término «adictivo», y hacerlo compatible con una convención de nomenclatura propuesta para la ICD-11, que alude a la incorporación del juego patológico como un síndrome conductual con síntomas y fisiopatología (p. ej., activación del sistema de recompensa) que en gran parte es un reflejo de los de los trastornos relacionados con sustancias. Así mismo, para mantener el lenguaje de la ICD, se ha renombrado las categorías «no especificadas» en el DSM-IV y se les ha reconceptuado como «otras categorías especificadas» y «no especificadas» en el DSM-5.

CONCLUSIONES

La repercusión del DSM-5 no se determinará finalmente hasta que se haya utilizado el manual por algún tiempo. Los estudios epidemiológicos ayudarán a detectar cambios en la prevalencia y las comorbilidades con respecto al DSM-IV y comprenden la implementación de encuestas nacionales de los trastornos con alta relevancia para la salud pública en todo el mundo, tales como esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno por uso de sustancias. Los siguientes pasos más inmediatos para el DSM-5 consisten en la elaboración de materiales que puedan ayudar a su aplicación en el contexto de la atención primaria, la adaptación de instrumentos de valoración al DSM-5 y la documentación de la base de evidencia para las decisiones de revisión en los archivos electrónicos del DSM-5. También habrá más pruebas y desarrollo de las valoraciones dimensionales en el manual, incluida una versión pediátrica del Esquema de Valoración de Discapacidad de la WHO 2.0 que se utiliza a nivel internacional.

Mediante la colaboración continuada con la Organización Mundial de la Salud en futuras ediciones del DSM, podemos asegurar una clasificación estadística internacional más equivalente de los trastornos mentales y acercarnos más a una nosología y un enfoque diagnóstico verdaderamente unificados. Tal esfuerzo colaborativo debiera ayudar a los 200.000 psiquiatras de todo el mundo a atender mejor a las personas con estos trastornos que le alteran la vida y que pueden ser destructivos, y avanzar un programa de investigación internacional más si-

nérgico y acumulativo para descubrir las causas y curaciones de estos trastornos.

Agradecimiento

Este artículo es publicado gracias a un acuerdo con la American Psychiatric Association, que se reserva el derecho de autor. Copyright © 2013, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
3. Jablensky A, Sartorius N, Hirschfeld R et al. Diagnosis and classification of mental disorders and alcohol- and drug-related problems: a research agenda for the 1980s. *Psychol Med* 1983;13:907-21.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
5. Sartorius N (Principal Investigator). The WHO/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration Joint Project on Diagnosis and Classification. Cooperative agreement U01MH035883, from the National Institute of Mental Health to the World Health Organization, 1983-2001.
6. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Tenth revision of the international classification of diseases. Geneva: World Health Organization, 1992.
7. World Health Organization. ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
8. World Health Organization. ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1993.
9. First MB, Pincus HA. Classification in psychiatry: ICD-10 vs. DSM-IV. A response. *Br J Psychiatry* 1999;175:205-9.
10. Andrews G, Slade T, Peters L. Classification in psychiatry: ICD-10 versus DSM-IV. *Br J Psychiatry* 1999;174:3-5.
11. Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al (eds). Evolution of the DSM-5 conceptual framework: development, dimensions, disability, spectra, and gender/culture. Arlington: American Psychiatric Association, 2010.
12. Clarke DE, Narrow WE, Regier DA et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches. *Am J Psychiatry* 2013;170:43-58.
13. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
14. Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013;170:71-82.
15. Regier D (Principal Investigator). Developing the Research Base for DSM-5 and ICD-11. Cooperative agreement U13MH067855

from the National Institute of Mental Health, National Institute on Drug Abuse, and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism to American Psychiatric Institute for Research and Education, 2003-2008.

16. Saxena S, Esparza P, Regier DA et al (eds). Public health aspects of diagnosis and classification of mental and behavioral disorders. Refining the research agenda for DSM-5 and ICD-11. Arlington: American Psychiatric Association and World Health Organization, 2012.
17. Goldberg D, Kendler KS, Sirovatka PJ et al (eds). Diagnostic issues in depression and generalized anxiety disorder: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2010.
18. Tamminga CA, Sirovatka PJ, Regier DA et al (eds). Deconstructing psychosis: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2009.
19. Dimsdale JE, Xin Y, Kleinman A et al (eds). Somatic presentations of mental disorders: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2009.
20. Widiger TA, Simonsen E, Sirovatka PJ et al (eds). Dimensional models of personality disorders: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2006.
21. Saunders JB, Schuckit MA, Sirovatka PJ et al (eds). Diagnostic issues in substance use disorders: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2007.
22. Sunderland T, Jeste DV, Baiyewu O et al (eds). Diagnostic issues in dementia: advancing the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2007.
23. Helzer JE, Kraemer HC, Krueger RF et al (eds). Dimensional approaches in diagnostic classification: refining the research agenda for DSM-5. Washington: American Psychiatric Association, 2008.
24. Andrews G, Charney DS, Sirovatka PJ et al (eds). Stress-induced and fear circuitry disorders: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2009.
25. Hollander E, Zohar J, Sirovatka PJ et al (eds). Obsessive-compulsive behavior spectrum disorders: refining the research agenda for DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association, 2010.
26. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
27. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-5 and ICD-11: could it improve utility and validity? *Psychol Med* 2009;39:1993-2000.
28. Sachdev P, Andrews G, Hobbs MJ et al. Neurocognitive disorders: cluster 1 of the proposed meta-structure for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2001-12.
29. Andrews G, Pine DS, Hobbs MJ et al. Neurodevelopmental disorders: cluster 2 of the proposed meta-structure for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2013-23.
30. Carpenter WT Jr, Bustillo JR, Thaker GK et al. Psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2025-42.
31. Goldberg DP, Krueger RF, Andrews G et al. Emotional disorders: cluster 4 of the proposed meta-structure for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2043-59.
32. Krueger RF, South SC. Externalizing disorders: cluster 5 of the proposed meta-structure for DSM-5 and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2061-70.
33. Goldberg DP, Andrews G, Hobbs MJ. Where should bipolar appear in the meta-structure? *Psychol Med* 2009;39:2071-81.
34. Wittchen H-U, Beesdo K, Gloster AT. A new meta-structure of mental disorders: a helpful step into the future or a harmful step back into the past? *Psychol Med* 2009;39:2083-9.
35. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:905-11.
36. 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* (in press).
37. Stein DJ, Grant JE, Franklin ME et al. Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder, and stereotypic movement disorder: toward DSM-5. *Depress Anxiety* 2010;27:611-26.
38. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
39. Baumeister H. Inappropriate prescriptions of antidepressant drugs in patients with subthreshold to mild depression: time for the evidence to become practice. *J Affect Disord* 2012;139:240-3.
40. Lord C, Petkova E, Hus V et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:306-13.
41. Zeanah CH, Gleason MM. Reactive attachment disorder: a review for DSM-5. Report presented to the American Psychiatric Association, 2010; available online at www.dsm5.org.
42. Agosti V, Stewart JW. Hypomania with and without dysphoria: comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample. *J Affect Disord* 2008;108:177-82.
43. Suppes T, Mintz J, McElroy SL et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1089-96.
44. Frick PJ, Moffitt TE. A proposal to the DSM-5 Childhood Disorders and the ADHD and Disruptive Behavior Disorders Work Groups to include a specifier to the diagnosis of conduct disorder based on the presence of callous-unemotional traits. Report presented to the American Psychiatric Association, 2010; available online at www.dsm5.org.
45. Leibenluft MD. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011;168:129-42.
46. Zisook S, Corruble E, Duan N et al. The bereavement exclusion and DSM-5. *Depress Anxiety* 2012;29:425-43.
47. Rosa's Law. Public Law No. 111-256, 2010.
48. Salvador-Carulla L, Reed GN, Vaez-Azizi LM et al. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for "mental retardation/intellectual disability" in ICD-11. *World Psychiatry* 2011;10:175-80.

Perspectivas para el futuro del tratamiento de las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos de la esquizofrenia

DONALD C. GOFF

Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, New York University School of Medicine, 140 Old Orangeburg Road, Orangeburg, NY 10962, USA

El descubrimiento de fármacos basados en modelos tradicionales de la alteración cognitiva y los síntomas negativos de la esquizofrenia ha tenido una eficacia sólo moderada. Dado que la alteración cognitiva y los síntomas negativos pueden deberse a trastornos del desarrollo neurológico, se necesitan modelos de desarrollo más complejos que integren factores de riesgo ambientales y genéticos. Además, se ha vuelto evidente que las vías bioquímicas que intervienen en la esquizofrenia forman redes complejas interconectadas. Los puntos en los cuales convergen los factores de riesgo, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la proteína cinasa B (AKT), y del cual divergen los procesos que intervienen en la neuroplasticidad, tienen especial interés para las intervenciones farmacológicas. En este artículo se analizan elementos de modelos del desarrollo neurológico para las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos de esquizofrenia con el propósito de identificar posibles dianas para intervenciones.

Palabras clave: Esquizofrenia, síntomas negativos, cognición, desarrollo neurológico, neuroplasticidad, desarrollo de fármacos.

(*World Psychiatry* 2013;12:99–107)

Los mecanismos que intervienen en las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos de la esquizofrenia aún no se han dilucidado bien y, en consecuencia, estas disfunciones tan discapacitantes se mantienen relativamente resistentes a los tratamientos actuales. Dos decenios de esfuerzos invertidos en el descubrimiento de fármacos basado en los modelos de animales que suelen emplearse en gran parte han sido desalentadores, lo que indica que se necesitan nuevos modelos para estos dominios de síntomas. La extensa literatura sobre estudios clínicos previos con los compuestos disponibles se ha analizado en otra parte (1,2). En este estudio se describen las teorías etiológicas actuales en torno a las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos, los posibles modelos animales y las nuevas estrategias de tratamiento señaladas por estos modelos.

Las teorías tradicionales de las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos en la esquizofrenia se han enfocado en neurotransmisores individuales o subtipos de receptor y se han basado en modelos animales en los cuales se anula la regulación del receptor diana mediante la manipulación farmacológica o ingeniería genética. Por lo contrario, las teorías emergentes plantean una diátesis del desarrollo neurológico o neurodegenerativa que conlleva interacciones complejas entre factores ambientales y redes integradas de vías bioquímicas. El objetivo de los modelos más nuevos es identificar puntos de convergencia entre los múltiples factores de riesgo ambientales implicados, genes y vías neuroquímicas que puedan explicar la evolución y los síntomas de la enfermedad. Este método presupone que la esquizofrenia es un síndrome individual biológicamente válido, aunque diferentes vías pueden llevar a la aparición de la enfermedad. Sí, en cambio, la esquizofrenia representa un grupo heterogéneo de trastornos del cerebro sin causas o mecanismos superpuestos, entonces serán necesarios múltiples modelos para apoyar un enfoque terapéutico personalizado.

FACTORES DE RIESGO Y HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS

Los factores de riesgo establecidos para la esquizofrenia comprenden la exposición in utero a infecciones, estrés o des-

nutrición, así como un gran número de alelos comunes que en forma individual contribuyen con un riesgo creciente muy pequeño (3). Muchos de estos genes de riesgo son moduladores del desarrollo del cerebro, intervienen en la respuesta a la infección o la inflamación, o son reguladores de la conectividad sináptica. Dentro de la categoría de los neurotransmisores, los genes que intervienen en la transmisión glutamatérgica, GABAérgica y dopaminérgica están representados en demasía (4). Además de los factores de riesgo genéticos y ambientales iniciales, el consumo cotidiano de cannabis también parece aumentar el riesgo en los adolescentes (5,6).

En el momento del inicio de los síntomas en la edad adulta joven, las comparaciones con testigos sanos han identificado un incremento de las concentraciones séricas y de la expresión génica de marcadores inflamatorios, aumento de la respuesta de glucocorticoide al estrés, intensificación de la carga oxidativa y una disminución de la actividad del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (7,8). Estos factores se han relacionado con la pérdida de sustancia gris, disfunciones cognitivas y síntomas negativos (7,9).

Un modelo óptimo para el descubrimiento de fármacos también debiera explicar los hallazgos neuropatológicos fundamentales en la esquizofrenia, incluida la pérdida de sustancia gris (10) y la pérdida de las interneuronas inhibitoras que expresan GAD67 (una enzima necesaria para la síntesis de GABA) (11), así como para la liberación descontrolada de dopamina (12) y la hipofunción de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (13). Se considera que los impulsos inhibitorios indemnes de las interneuronas GABAérgicas son importantes para la sincronía de la actividad neuronal y los procesos cognitivos relacionados (14).

Por último, el estudio de la esquizofrenia se complica por los efectos de la medicación que puede ser tanto protectora como tóxica. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento temprano de la psicosis con antipsicóticos mejora los resultados funcionales (15); sin embargo, se ha comprobado que el tratamiento de primates no humanos durante aproximadamente 18 meses (16,17) y de ratas durante ocho semanas (18) con

antipsicóticos dan por resultado una disminución del volumen del cerebro con pérdida de neuropil y disfunciones cognitivas que al parecer reflejan la regulación por decremento del receptor D1 frontal (19).

NEUROINFLAMACIÓN

La exposición a la inflamación durante las primeras etapas del desarrollo ha surgido como un componente importante de los modelos de desarrollo neurológico para la esquizofrenia. La exposición a la infección materna aguda in utero es un factor de riesgo bien establecido para la esquizofrenia; por ejemplo, la infección por influenza materna aumentó el riesgo en la descendencia tres a ocho tantos en estudios prospectivos con documentación serológica de la infección (20,21). El incremento de las concentraciones de la citocina inflamatoria interleucina-8 (IL-8) en muestras de sangre obtenidas durante el segundo trimestre en mujeres embarazadas incrementó al doble el riesgo de esquizofrenia en la descendencia (22). Si bien la infección temprana es un factor que contribuye al riesgo en un grado mucho más importante que cualquier gen de susceptibilidad individual, se ha estimado que un 48% de los genes de susceptibilidad a la esquizofrenia intervienen directamente en la respuesta a la infección (23). Los genes que comprenden la región de HLA en concreto desempeñan un papel muy importante (3). Se ha demostrado el aumento de las concentraciones de los grados de neuroinflamación reflejada en la activación de la microglia del cerebro posmortem de esquizofrénicos (24,25) y, mediante estudios por imágenes de tomografía con emisión de positrones (PET), en las etapas temprana y crónica de sujetos con esquizofrenia (26-28). Un metanálisis reciente esclareció que el incremento de citocinas en sangre periférica es muy evidente en pacientes que nunca han recibido medicación y durante los periodos de recaída (29).

Los modelos animales que simulan infección vírica materna durante el embarazo tienen una validez ecológica singular, ya que reproducen un proceso que aumenta el riesgo de esquizofrenia en el ser humano. La infección de ácido polynosinic:policitidílico (PolyI:C) estimula la liberación materna de citocinas inflamatorias y semeja la respuesta a la infección vírica. La proge nie muestra muchas características similares a las anomalías del desarrollo neurológico que se observan en la esquizofrenia (30). Estas consisten en un aumento del volumen de los ventrículos laterales, disminución del volumen del lóbulo temporal, anomalías de la inhibición prepulso, aumento de la sensibilidad de la conducta a los agonistas dopaminérgicos y alteraciones de la memoria. Estas disfunciones no se observan hasta la adultez joven, más o menos la edad en la cual los seres humanos comienzan a mostrar síntomas de esquizofrenia (30).

NEUROINFLAMACIÓN, LESIÓN OXIDATIVA Y EXCITOTOXICIDAD

Desde una perspectiva terapéutica, es importante establecer los mecanismos mediante los cuales la exposición temprana a la inflamación puede producir efectos neuroconductuales indicativos de esquizofrenia en la edad adulta. Tiene la misma importancia determinar si estas consecuencias de la exposición temprana a la inflamación pueden ser reversibles. La exposición in utero a polil:C se relaciona con una disminución de la densidad de los receptores D1 y D2 en la corteza frontal y de

los receptores NMDA en el hipocampo (30). En este último se demostró que la administración de polil:C disminuye las concentraciones de proteína cinasa B (AKT) y reduce el diámetro axonal, la mielinización y los marcadores de neurogénesis en la descendencia adolescente (31,32). Los cambios de la AKT, el tamaño de los axones y la mielinización se normalizaron en la edad adulta (31), lo cual posiblemente representa un periodo específico de vulnerabilidad durante la adolescencia. Jukel et al (33) también analizaron los cerebros de descendencia adolescente expuesta a polil:C in utero y descubrieron un incremento del número de microglia anormalmente activada en el hipocampo y el cuerpo estriado, lo que parece indicar que, tras la exposición a la inflamación in utero, persiste un estado inflamatorio activo a una edad más avanzada en un periodo de vulnerabilidad para el inicio de los síntomas. La reversibilidad potencial de algunos de los efectos de la neuroinflamación temprana fue demostrada por la administración de clozapina durante la adolescencia (días posnatales 34 a 47) en ratones expuestos a polil:C, lo cual evitó la aparición de cambios estructurales y conductuales en la edad adulta (34).

La neuroinflamación en la edad adulta puede ser muy importante para la alteración cognitiva y los síntomas negativos en la esquizofrenia, ya que estas disfunciones se han relacionado con incremento de la proteína C reactiva (PCR), un indicador de inflamación, en grupos de pacientes con esquizofrenia crónica que nunca han recibido medicación (35-37). Los signos neurológicos de infección por el virus del herpes simple también se han relacionado con alteraciones de la función cognitiva y pérdida de la sustancia gris en personas con esquizofrenia (38-39).

Los efectos inflamatorios sobre el desarrollo del cerebro son mediados en parte por un aumento de la lesión oxidativa provocado por las citocinas y una reducción de la liberación de BDNF. Tanto en el cerebro en desarrollo como en el del adulto, se ha demostrado que la administración de la citocina inflamatoria IL-6 aumenta la lesión oxidativa e inhibe la expresión de GABA en interneuronas inhibitorias (40), lo cual es compatible con los hallazgos posmortem en cerebros de esquizofrénicos (11). La maduración de los circuitos inhibitorios continúa durante la adolescencia, según se refleja en cambios de las oscilaciones del cerebro con aumento de los ritmos gamma y una mejor capacidad para la función ejecutiva (41). La lesión oxidativa relacionada con la inflamación podría alterar este proceso en las últimas etapas de la adolescencia y producir disfunciones cognitivas que podrían ser reversibles con tratamiento antiinflamatorio o antioxidante dirigido en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. En pacientes con esquizofrenia crónica, el aumento de los indicadores de lesión oxidativa se ha relacionado con síntomas negativos (42).

Una consecuencia adicional de la exposición inicial a la neuroinflamación puede ser una compensadora y protectora regulación por decremento de factores que favorecen la neurotoxicidad en caso de neuroinflamación. Por ejemplo, la subunidad NR2C del receptor NMDA es regulada por decremento tras la exposición a la citocina inflamatoria IL-6 (43). Esta regulación por decremento de la subunidad NR2C conlleva una reducción notable de la neurotoxicidad en respuesta a la activación del receptor por NMDA (43). Se observó que la expresión de la subunidad NR2C disminuía selectivamente posmortem en la corteza frontal de sujetos con esquizofrenia (44). El momento en que ocurre la exposición inflamatoria es un factor importante

que determina la repercusión en el desarrollo neurológico; por ejemplo, la exposición a polil:C en la adolescencia produjo una mayor expresión de subunidades NR2A del receptor NMDA, así como una reducción del umbral epiléptico y disfunciones de la memoria en ratas; estos efectos de la neuroinflamación en la adolescencia se contrarrestaron con minociclina (45).

BDNF Y AKT

Tanto la inflamación como el estrés ambiental reducen la liberación de BDNF activado por los axones. El efecto del estrés ambiental sobre BDNF es mediado por la secreción de cortisol que actúa sobre receptores de glucocorticoide. BDNF facilita la neuroplasticidad al estimular el crecimiento de las dendritas, la formación de sinapsis y la neurogénesis (46). El genotipo Val66Met de BDNF se relaciona con una disminución de la actividad de este último y se ha vinculado a una menor plasticidad sináptica en el hipocampo (47). La actividad de BDNF disminuye con la edad; esta disminución se ha vinculado a la reducción del volumen del hipocampo y a una merma cognitiva en los ancianos (48-49). En los individuos con un primer episodio de esquizofrenia, el genotipo de BDNF pronosticó en grado significativo el cambio longitudinal del volumen del hipocampo (50) y la expresión del gen de BDNF pronosticó el volumen transversal (7).

BDNF, a su vez, activa (fosforila) AKT, un segundo punto de convergencia de varios factores de riesgo, ya que la activación de AKT también está sujeta a la influencia de receptores D2 de dopamina, receptores cannabinoides CR1 y del estado metabólico (51). En tiempos recientes se ha demostrado que el genotipo AKT pronostica la probabilidad de que las personas que consumen cannabis en exceso presenten un trastorno psicótico (5). Al igual que BDNF, AKT modula la neurogénesis, la supervivencia neuronal, el crecimiento de las dendritas y, además, fosforila en forma selectiva receptores NMDA (subunidades NR1 y NR2C) y receptores de GABA (subunidades A beta2). Si bien no se ha confirmado el papel que desempeña la neurogénesis del hipocampo en el ser humano, BDNF y AKT posiblemente desempeñen un papel en la pérdida de volumen de la sustancia gris, en la disminución del neuropilo y en los síntomas negativos y disfunciones cognitivas concomitantes. Se han observado deficiencias de la neuroplasticidad en varias medidas cognitivas y electrofisiológicas en la esquizofrenia (52,53).

UN MODELO DE DESARROLLO NEUROLÓGICO

En suma, una interacción compleja entre factores ambientales de inflamación y estrés parece interactuar con un gran número de genes para desviar las vías bioquímicas en el cerebro de estados de neuroplasticidad y neurogénesis ante un ambiente «benigno» a un estado defensivo con una disminución de la neuroplasticidad y disminución de la vulnerabilidad a la neurotoxicidad en condiciones de estrés ambiental. La pérdida de la regulación de este proceso puede subyacer a los orígenes del desarrollo neurológico y la expresión de varios estados psiquiátricos, incluida la esquizofrenia.

Si bien muchas vías paralelas e interactivas contribuyen a esta regulación del equilibrio del cerebro, la modulación de BDNF por la inflamación y por el incremento de los glucocorticoides provocados por el estrés representa un punto de convergencia importante. De un modo similar a BDNF, AKT

funciona como un «termostato», ya que su grado de actividad representa una suma de las concentraciones de BDNF, activación del receptor D2 y actividad del receptor cannabinoide. BDNF y AKT representan ambos un punto de convergencia de factores de riesgo para la esquizofrenia y un punto de divergencia para los factores que controlan la regulación neuroplástica y NMDA/GABAérgica que pueden contribuir a la expresión fenotípica de los síntomas cognitivos negativos de la esquizofrenia.

Muchos genes de la esquizofrenia intervienen en vías que participan en estas redes diversas, lo cual es compatible con una combinación «epistática» de múltiples factores genéticos que determinan el riesgo. Además, el estado funcional de las vías inflamatorias y glucocorticoide está sujeto a la influencia de la exposición ambiental en una etapa temprana, contribuyendo así con un componente epigenético a este modelo. Dados los múltiples factores de desarrollo, genéticos y ambientales que interactúan en una red muy compleja e interactiva, el descubrimiento de dianas terapéuticas para la alteración cognitiva y los síntomas negativos de la esquizofrenia conlleva la identificación de factores susceptibles de modulación con fármacos que puedan manipularse para corregir los desequilibrios patológicos en etapas clave del desarrollo del trastorno. Los métodos no farmacológicos también son muy promisorios, entre ellos, la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) para reducir el estrés, y la psicoterapia cognitiva, la estimulación magnética transcraneal repetida (rTMS) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS) para estimular la neuroplasticidad y mejorar la función cerebral en la esquizofrenia.

REPERCUSIONES TERAPÉUTICAS

Estudios de la descendencia expuesta a polil:C in utero indican que las anomalías del neurodesarrollo asociadas a factores de riesgo para la esquizofrenia pueden ser reversibles durante la adolescencia o la adultez temprana. Se podría utilizar este modelo para valorar las intervenciones potenciales durante la fase prodrómica de la esquizofrenia. No se sabe si las intervenciones dirigidas a factores como la inflamación y la lesión oxidativa, que al parecer influyen en el desarrollo neurológico, puedan ser eficaces en una etapa más avanzada de la evolución de la enfermedad, pero los hallazgos preliminares parecen indicar que la eficacia tiende a ser menos robusta conforme aumenta la cronicidad.

Antiinflamatorios

Un ejemplo de una terapia basada en este enfoque en el desarrollo neurológico es el empleo de ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado) en la fase prodrómica de la esquizofrenia. Los ácidos grasos omega 3 poseen una potente actividad antiinflamatoria (54). El aceite de pescado es un compuesto ideal para la prevención antiinflamatoria ya que es bien tolerado y es muy benigno. En un estudio de 12 semanas comparativo con placebo realizado en 81 personas con riesgo ultraelevado (prodrómico), el aceite de pescado redujo significativamente la velocidad de conversión en psicosis en un periodo de 52 semanas (55). En la actualidad se está llevando a cabo un extenso estudio multicéntrico para tratar de reproducir este hallazgo. No obstante, los estudios de los ácidos grasos omega 3 en pacientes crónicos no han producido resultados uniformes (56).

Varios estudios de adición comparativos con placebo en torno a los antiinflamatorios normales, incluidos los inhibidores de la COX-2 (57,58) y el ácido acetilsalicílico (59), han demostrado la eficacia para tratar los síntomas positivos y negativos pero no las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia. Un metanálisis reciente de estudios de antiinflamatorios no esteroides reveló una magnitud de efecto terapéutico moderada de 0,4 para la respuesta sintomática total (60). En general, se ha observado que la respuesta a los antiinflamatorios es más uniforme en individuos en los primeros cinco años del inicio de la enfermedad (61). En un estudio de tratamiento con ácido acetilsalicílico añadido, comparativo con placebo, las concentraciones de citocinas inflamatorias en sangre periférica pronosticaron la mejoría de los síntomas (59). La utilización de biomarcadores inflamatorios para identificar a los pacientes en los que más probablemente sea útil y el tratamiento de los pacientes en una etapa temprana son dos estrategias que pueden mejorar el pronóstico en estudios futuros.

La minociclina también es interesante, dado que es bien tolerada y se ha demostrado en ratones que disminuye la expresión de la microglia activada (62) y la liberación de citocinas inflamatorias (63). La minociclina mejoró significativamente los síntomas negativos a los seis meses en comparación con el placebo en dos estudios de sujetos con esquizofrenia en etapa temprana (64,65). La memoria operativa también mejoró en uno de estos estudios (65).

Antioxidantes

Las estrategias para reducir la lesión oxidativa también son promisorias (66). El compuesto mejor estudiado es la N-acetilcisteína (NAC), el precursor del glutatión, que es un antioxidante potente y que también aumenta las concentraciones de glutamato al competir por el transportador de cisteína/glutamato (67). En un estudio comparativo con placebo, la NAC mejoró significativamente los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia crónica, produciendo una magnitud de efecto moderada que se detectó después de seis meses pero no a los dos meses (68). En un estudio de cruzamiento comparativo con placebo de 60 días de duración en pacientes con esquizofrenia crónica, la NAC mejoró significativamente la respuesta a la negatividad desigual (una prueba de potencial evocado de discriminación auditiva) (69) y la sincronización del EEG en estado de reposo (70). Se necesitan más estudios en individuos que estén en las primeras etapas de la enfermedad, idealmente con biomarcadores de la carga oxidativa. En la actualidad se están realizando estudios de la NAC en la psicosis en etapa temprana.

BDNF

Otro método terapéutico señalado por el modelo del neurodesarrollo consiste en medidas dirigidas al BDNF. Como se describió con anterioridad, los factores ambientales como el estrés y la inflamación que reducen la expresión de BDNF y un genotipo Met66Va que da por resultado una disminución de la actividad de BDNF se asocian a la pérdida del volumen del cerebro en la esquizofrenia. Los antidepresivos al parecer actúan principalmente mediante la liberación de BDNF; este mecanismo tal vez explique los efectos antidepresivos y la protección contra la pérdida del volumen del hipocampo (71-73).

Se ha demostrado que la liberación de BDNF mediante antidepresivos aumenta la neurogénesis y la supervivencia de neuronas inmaduras en la circunvolución dentada de roedor (74,75). Si bien los antidepresivos aumentan la actividad de BDNF en el hipocampo, los antipsicóticos de primera generación pueden disminuir su expresión (76) y los antipsicóticos de segunda generación no tienen ningún efecto (77) o pueden aumentarla (78). Se ha demostrado que los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) sobre BDNF disminuyen con la edad de las personas y estuvieron reducidos en ratones con genotipo Val66Met de BDNF (79). En pacientes crónicos, el tratamiento antidepresivo se ha relacionado con una mejoría de los síntomas negativos (80,81). En un estudio abierto, Cornblatt et al (82) demostraron que el tratamiento antidepresivo evitaba la conversión del pródromo en psicosis, no así el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico comparativo con placebo (DECIFER) para valorar los efectos de un estudio de 12 meses de un SSRI en el episodio inicial de la esquizofrenia.

El ejercicio físico y los ejercicios cognitivos dependientes del hipocampo también intensifican la neurogénesis en modelos roedores al estimular la liberación de BDNF (83). En un estudio comparativo reciente, en el cual individuos con esquizofrenia se ejercitaban en una bicicleta estacionaria, se observó mejoría de la memoria y un aumento del volumen del hipocampo (84). Se ha comunicado que la psicoterapia cognitiva aumenta las concentraciones periféricas de BDNF, aunque este incremento no se correlaciona con un efecto favorable en la cognición (85).

Folato

Otro tratamiento recomendado por el modelo de desarrollo neurológico es el de los suplementos de folato. La deficiencia de folato origina un aumento de la homocisteína, la cual en altas concentraciones puede ser neurotóxica a través del estrés oxidativo y la actividad en los receptores NMDA (86,87). La deficiencia materna de folato y el incremento de las concentraciones de homocisteína durante el embarazo se han identificado como factores de riesgo para la esquizofrenia (88,89). El riesgo de esquizofrenia también aumenta en individuos con un genotipo de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) asociado a una disminución de la disponibilidad de folato activado (90), y en la descendencia de madres con un genotipo similar (91). En pacientes crónicos, el genotipo de MTHFR en combinación con la concentración sanguínea de folato y otros genes relacionados con la absorción y la activación de folato, ha pronosticado los síntomas negativos y las disfunciones cognitivas (92-94). En un estudio preliminar comparativo con placebo, el genotipo MTHFR pronosticó la mejoría de la gravedad de los síntomas negativos en respuesta a los suplementos de folato (95). En un estudio multicéntrico extenso MTHFR y genes relacionados pronosticaron una respuesta de los síntomas negativos a los suplementos de folato y vitamina B12 (96). Sin embargo, las disfunciones cognitivas no mejoraron. En un tercer estudio comparativo con placebo, los suplementos de folato y B12 mejoraron los síntomas positivos y negativos en individuos con esquizofrenia que tenían un incremento de las concentraciones iniciales de homocisteína (97).

No está claro el mecanismo por el cual el folato mejora los síntomas y aumenta la neuroplasticidad, ya que desempeña

múltiples papeles en el desarrollo y las funciones del cerebro, como la síntesis de neurotransmisores, el mantenimiento de ADN, la modulación de las concentraciones prefrontales de dopamina mediante la metilación de catecol-O-metil-transferasa (COMT) y la modulación de la expresión de genes y neurogénesis (98). Aún no se ha estudiado la posible utilidad terapéutica de los suplementos de folato en la esquizofrenia en fase temprana.

Otras dianas terapéuticas

Si bien los tratamientos destinados a contrarrestar la respuesta inflamatoria, la lesión oxidativa, el incremento de glucocorticoides y la deficiencia de folato pueden ser muy eficaces como medidas preventivas o en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad, el tratamiento de la alteración cognitiva y los síntomas negativos en pacientes crónicos puede precisar un enfoque en dianas que en última instancia son afectadas por estos factores y que están más proximales a la expresión sintomática de la enfermedad. Hay una participación muy clara de la pérdida de la regulación de los receptores de dopamina (D1) y glutamato (NMDA). Estos factores influyen en muchas funciones cerebrales importantes, como neuroplasticidad, atención y sintonía cortical. Tanto los receptores D1 como los receptores NMDA, junto con BDNF, son elementos clave de la neuroplasticidad según la describe Kandel (99) en sus estudios característicos de la biología molecular de la memoria. Si la esquizofrenia conlleva anomalías en los procesos del desarrollo neurológico que producen defectos en la conectividad, los métodos que faciliten la neuroplasticidad pueden ser los más eficaces para mejorar la eficiencia cognitiva. Los enfoques no farmacológicos, como la psicoterapia cognitiva y la tDCS, también facilitan la neuroplasticidad.

A medida que resulta cada vez más claro que las vías neuroquímicas en el cerebro son muy complejas y están interconectadas, pueden existir muchas otras posibles dianas que alteren la función global de estas redes en formas provechosas. No obstante, ha resultado muy difícil prever tales efectos, aunque el análisis de la red puede facilitar este proceso en el futuro (100). Se remite al lector a otros análisis en los que se proporcionan descripciones de los fundamentos y los resultados de estudios clínicos para diversas dianas adicionales, incluidos los receptores GABAérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos (1,2).

Receptores de dopamina D1

La actividad del receptor de dopamina D1 en la corteza prefrontal es decisiva para la atención y la memoria operativa. Las concentraciones de dopamina están determinadas en parte por la descarga neuronal de dopamina tegmentaria ventral (regulada por los receptores D2 y NMDA) y por la tasa de metabolismo de la dopamina por COMT. El funcionamiento prefrontal óptimo precisa un control exacto de las concentraciones de dopamina —muy poca o demasiada pueden reducir el funcionamiento cognitivo—.

Se han recomendado varios enfoques para mejorar la función dopaminérgica. En los simios, Castner et al (19,101) demostró que el tratamiento crónico con antipsicóticos producía una alteración gradual de la función cognitiva, atribuible a una compensadora regulación por decremento de los receptores D1 frontales. El tratamiento intermitente con un psicoestimulante

«sensibilizó» la transmisión de dopamina y mejoró la función cognitiva (19,101). En personas con esquizofrenia, el añadir psicoestimulantes a la medicación antipsicótica puede mejorar la activación del receptor D1 frontal en tanto que los posibles efectos psicotomiméticos de la liberación de dopamina son atenuados por el bloqueo de D2. La administración de una sola dosis de anfetamina mejoró la memoria en individuos con esquizofrenia tratados con medicamentos y en testigos sanos (102). Se ha demostrado que el inhibidor de COMT, tolcapona, mejora la función cognitiva en individuos sanos, lo que se pronostica por el genotipo de COMT (103) y puede representar un enfoque terapéutico potencial en la esquizofrenia. Por último, se están investigando agonistas directos de los receptores D1, pero los estudios clínicos se han complicado con problemas de tolerabilidad (104).

Receptores NMDA

Durante más de dos decenios, la transmisión de glutamato se ha enfocado en el descubrimiento de fármacos en la esquizofrenia (105). Los receptores NMDA en concreto se han implicado, ya que intervienen en muchos procesos importantes: los de las neuronas tegmentarias ventrales modulan la liberación de dopamina, los de las neuronas inhibitoras modulan las oscilaciones en el cerebro, y los de las neuronas del hipocampo y prefrontal modulan la neuroplasticidad y la memoria. Como se ha señalado, muchos de los genes que se han vinculado a la esquizofrenia intervienen en la señalización de glutamato. Así mismo, se ha demostrado que la densidad de algunas subunidades de receptor NMDA está reducida en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia (44). Es muy impresionante que el bloqueo de receptor NMDA produzca manifestaciones similares a los síntomas psicóticos, los síntomas negativos y las disfunciones de la memoria que son característicos de la esquizofrenia (106).

En los primeros estudios, los agonistas en el lugar de la glicina del receptor NMDA (glicina, D-serina y D-alanina) y el agonista parcial D-cicloserina (DCS) añadido a los antipsicóticos de primera generación, mejoraron los síntomas negativos y, en algunos estudios, los síntomas positivos y la cognición (107). Sin embargo, cuando se añadieron a los antipsicóticos de segunda generación en el estudio CONSIST, la glicina y la DCS no produjeron ningún efecto (108). Aunque no está clara la explicación de esta falta de reproducción de los resultados de estudios previos, es posible que los antipsicóticos de segunda generación intensifiquen la liberación de glutamato a través del antagonismo de 5HT₂ y por tanto encubran los efectos terapéuticos de los agonistas en el lugar de la glicina (109). Cuando se añadió a la clozapina, DCS empeoró los síntomas negativos, lo que indica que la clozapina puede actuar, en parte a través de los efectos sobre los receptores NMDA (110,111).

Otro método para facilitar la actividad en el punto de la glicina del receptor NMDA es la inhibición de la recaptación de glicina. La sarcosina es un precursor endógeno de la glicina que compite con la glicina por la recaptación y que mejoró en un estudio preliminar los síntomas negativos (112). El inhibidor selectivo del transportador de glicina 1 (GlyT1), RG1678 (bitopertina), produjo una mejoría moderada de los síntomas negativos en un estudio clínico multicéntrico inicial y en la actualidad está en estudios para registro como posiblemente el primer fármaco en obtener la aprobación de la Food and Drug Administration para el tratamiento de los síntomas negativos.

Se están investigando las dosis altas de D-serina; en un estudio sin enmascaramiento, la D-serina en dosis altas mejoró la función cognitiva (113). Las concentraciones de D-serina también pueden aumentar con la inhibición de la D-aminoácido oxidasa (DAO); este enfoque también se está estudiando en la actualidad.

La D-cicloserina puede ofrecer opciones terapéuticas adicionales como un agonista muy potente de los receptores NMDA que contienen la subunidad NR2C (114,115). Los receptores NMDA que contienen esta subunidad se han vinculado a oscilaciones de la memoria y talámicas (116,117), aunque la activación por la D-cicloserina produce tolerancia rápida para al consolidación de la memoria (118). Investigaciones recientes parecen indicar que la administración intermitente (una vez a la semana) de D-cicloserina puede producir mejoría persistente de los síntomas negativos además de mejorar la memoria (119). En combinación con la psicoterapia cognitiva conductual, en un estudio preliminar de cruzamiento, comparativo con placebo, una sola dosis de D-cicloserina se relacionó con una gran mejoría en la gravedad de los delirios de individuos que recibieron el fármaco con la primera sesión (120). La D-cicloserina ha demostrado eficacia como un facilitador de CBT para los trastornos por ansiedad (121) y, al intensificar la neuroplasticidad y la memoria, puede desempeñar un papel para facilitar las intervenciones psicosociales en la esquizofrenia.

CONCLUSIONES

En resumen, los modelos tradicionales para el descubrimiento de fármacos sólo han tenido un éxito moderado para identificar compuestos terapéuticos que se utilicen en el tratamiento de las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos de la esquizofrenia. La evidencia derivada de estudios epidemiológicos y genéticos parece indicar que la esquizofrenia es un trastorno complejo del desarrollo neurológico en el cual es improbable que la modulación de un solo neurotransmisor produzca una respuesta sintomática completa. El análisis de múltiples factores de riesgo ambientales y genéticos permite identificar puntos de convergencia que puedan contribuir a la expresión de la enfermedad, como neuroinflamación, estrés y deficiencia de folato. Estos factores de riesgo ambientales, en combinación con la vulnerabilidad genética, pueden alterar el desarrollo normal del cerebro y producir disfunciones cognitivas y síntomas negativos mediante los efectos sobre la neuroplasticidad, la apoptosis y la neurogénesis, en parte mediados por una disminución de la actividad de BDNF y AKT.

Las intervenciones dirigidas a estos factores pueden ser eficaces en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad y comprenden el empleo de antiinflamatorios, antioxidantes, antidepresivos y psicoterapia cognitiva conductual. En pacientes crónicos, la facilitación de la neuroplasticidad a través de la psicoterapia cognitiva, la rTMS y la tDCS, tal vez en combinación con fármacos que actúen a través de los receptores NMDA y D1, también son métodos promisorios para el tratamiento de las disfunciones cognitivas y los síntomas negativos.

Bibliografía

- Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 2011;99:245-53.
- Murphy BP, Chung YC, Park TW et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006;88:5-25.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
- Bertram L. Genetic research in schizophrenia: new tools and future perspectives. *Schizophr Bull* 2008;34:806-12.
- 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.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
- Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi Murri M et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1677-84.
- Zhang XY, Chen da C, Xiu MH et al. The novel oxidative stress marker thioredoxin is increased in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2009;113:151-7.
- Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012;137:66-72.
- Chan RC, Di X, McAlonan GM et al. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull* 2011;37:177-88.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Rev Neurosci* 2005;6:312-24.
- Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 1999;13:358-71.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
- Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Rev Neurosci* 2007;8:45-56.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
- Dorph-Petersen KA, Caric D, Saghati R et al. Volume and neuron number of the lateral geniculate nucleus in schizophrenia and mood disorders. *Acta Neuropathol* 2009;117:369-84.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1649-61.
- Vernon AC, Natesan S, Modo M et al. Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2011;69:936-44.
- Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000;287:2020-2.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.

21. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
22. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004;161:889-95.
23. Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull* 2009;35:1163-82.
24. Bayer TA, Buslei R, Havas L et al. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999;271:126-8.
25. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM et al. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exper Neurol* 2000;59:137-50.
26. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008;64:820-2.
27. Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med* 2009;50:1801-7.
28. Banati R, Hickie IB. Therapeutic signposts: using biomarkers to guide better treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Med J Aust* 2009;190(Suppl. 4):S26-32.
29. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
30. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2009;204:313-21.
31. Makinodan M, Tatsumi K, Manabe T et al. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *J Neurosci Res* 2008;86:2190-200.
32. Forrest CM, Khalil OS, Pizar M et al. Prenatal activation of Toll-like receptors-3 by administration of the viral mimetic poly(I:C) changes synaptic proteins, N-methyl-D-aspartate receptors and neurogenesis markers in offspring. *Mol Brain* 2012;5:22.
33. Juckel G, Manitz MP, Brune M et al. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia — a pilot study. *Schizophr Res* 2011;131:96-100.
34. Piontkewitz Y, Assaf Y, Weiner I. Clozapine administration in adolescence prevents postpubertal emergence of brain structural pathology in an animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;66:1038-46.
35. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5.
36. Fan X, Pristach C, Liu EY et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-71.
37. Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM et al. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;190:91-7.
38. Prasad KM, Eack SM, Goradia D et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2011;168:822-30.
39. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res* 2011;128:61-5.
40. Behrens MM, Sejnowski TJ. Does schizophrenia arise from oxidative dysregulation of parvalbumin-interneurons in the developing cortex? *Neuropharmacology* 2009;57:193-200.
41. Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W et al. The development of neural synchrony reflects maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9866-71.
42. Sirota P, Gavrieli R, Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. *Psychiatry Res* 2003;121:123-32.
43. Weiss TW, Samson AL, Niegro B et al. Oncostatin M is a neuroprotective cytokine that inhibits excitotoxic injury in vitro and in vivo. *FASEB Journal* 2006;20:2369-71.
44. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2175-86.
45. Galic MA, Riazi K, Henderson AK et al. Viral-like brain inflammation during development causes increased seizure susceptibility in adult rats. *Neurobiol Dis* 2009;36:343-51.
46. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10:345-52.
47. Ninan I, Bath KG, Dagar K et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J Neurosci* 2010;30:8866-70.
48. Kanellopoulos D, Gunning FM, Morimoto SS et al. Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:13-22.
49. Couillard-Despres S, Wuertinger C, Kandasamy M et al. Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2009;14:856-64.
50. Ho BC, Andreasen NC, Dawson JD et al. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1890-9.
51. Freyberg Z, Ferrando SJ, Javitch JA. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *Am J Psychiatry* 2010;167:388-96.
52. Balu DT, Coyle JT. Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;35:848-70.
53. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB et al. Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:378-85.
54. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R et al. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior and Immunity* 2012;26:988-95.
55. 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.

56. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:179-85.
57. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:179-85.
58. Muller N, Krause D, Dehning S et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010;121:118-24.
59. Laan W, Grobbee DE, Selten JP et al. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:520-7.
60. Sommer IE, de Witte L, Begemann M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:414-9.
61. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012;26:1185-93.
62. Converse AK, Larsen EC, Engle JW et al. 11C-(R)-PK11195 PET imaging of microglial activation and response to minocycline in zymosan-treated rats. *J Nucl Med* 2011;52:257-62.
63. Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G et al. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 2001;21:2580-8.
64. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012;26:1185-93.
65. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:138-49.
66. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A et al. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:220-30.
67. Baker DA, Madayag A, Kristiansen LV et al. Contribution of cystine-glutamate antiporters to the psychotomimetic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1760-72.
68. Berk M, Copolov D, Dean O et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008;64:361-8.
69. Lavoie S, Murray MM, Deppen P et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2187-99.
70. Carmeli C, Knyazeva MG, Cuenod M et al. Glutathione precursor N-acetyl-cysteine modulates EEG synchronization in schizophrenia patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PloS One* 2012;7:e29341.
71. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-10.
72. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-9.
73. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007;12:1079-88.
74. Boldrini M, Underwood MD, Hen R et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2376-89.
75. David DJ, Samuels BA, Rainer Q et al. Neurogenesis-dependent and independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62:479-93.
76. Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001;14:135-44.
77. Pillai A, Terry A, Mahadik S. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res* 2006;82:95-106.
78. Chlan-Fourney J, Ashe P, Nylen K et al. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res* 2002;954:11-20.
79. Bath KG, Jing DQ, Dincheva I et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1297-304.
80. Singh SP, Singh V, Kar N et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:174-9.
81. Goff D, Midha K, Sarid-Segal O et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;117:417-23.
82. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007;68:546-57.
83. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J et al. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995;373:109.
84. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.
85. Vinogradov S, Fisher M, Holland C et al. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2009;66:549-53.
86. Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Neurobiology* 1997;94:5923-8.
87. Kruman II, Culmsee C, Chan SL et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-6.
88. Brown AS, Susser ES. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1175-80.
89. Susser E, Brown A, Klonowski E et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biol Psychiatry* 1998;44:141-3.
90. Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D et al. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;135:2-4.
91. Zhang C, Xie B, Fang Y et al. Influence of maternal MTHFR A1298C polymorphism on the risk in offspring of schizophrenia. *Brain Res* 2010;1320:130-4.
92. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1705-8.
93. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ et al. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negati-

- ve symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:330-8.
94. Roffman JL, Gollub RL, Calhoun VD et al. MTHFR 677C → T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val → Met. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17573-8.
 95. Hill M, Shannahan K, Jasinski S et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res* 2011;127:41-5.
 96. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E et al. A multicenter investigation of folate plus B12 supplementation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (in press).
 97. Levine J, Stahl Z, Sela BA et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1790-2.
 98. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26:137-46.
 99. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001;294:1030-8.
 100. Roussos P, Katsel P, Davis KL et al. A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1205-13.
 101. Castner SA, Goldman-Rakic PS, Williams GV. Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;174:111-25.
 102. Barch DM, Carter CS. Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophr Res* 2005;77:43-58.
 103. Apud JA, Mattay V, Chen J et al. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1011-20.
 104. George MS, Molnar CE, Grenesko EL et al. A single 20 mg dose of dihydrexidine (DAR-0100), a full dopamine D1 agonist, is safe and tolerated in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:42-50.
 105. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
 106. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
 107. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;72:225-34.
 108. BuchananRW, JavittDC, Marder SR et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007;164:1593-602.
 109. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y et al. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1159-72.
 110. Goff D, Henderson D, Evins A et al. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:512-4.
 111. Goff DC, Tsai G, Manoach DS et al. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:1628-30.
 112. Tsai G, Lane HY, Yang P et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:452-6.
 113. Kantrowitz JT, Malhotra D, Cornblatt B et al. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:125-30.
 114. Sheinin A, Shavit S, Benveniste M. Subunit specificity and mechanism of action of NMDA partial agonist D-cycloserine. *Neuropharmacology* 2001;41:151-8.
 115. Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:936-41.
 116. Hillman BG, Gupta SC, Stairs DJ et al. Behavioral analysis of NR2C knockout mouse reveals deficit in acquisition of conditioned fear and working memory. *Neurobiol Learn Mem* 2011;95:404-14.
 117. Zhang Y, Llinas RR, Lisman JE. Inhibition of NMDARs in the nucleus reticularis of the thalamus produces delta frequency bursting. *Front Neural Circuits* 2009;3:20.
 118. Parnas AS, Weber M, Richardson R. Effects of multiple exposures to D-cycloserine on extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2005;83:224-31.
 119. Goff DC, Cather C, Gottlieb JD et al. Once-weekly d-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Res* 2008;106:320-7.
 120. Gottlieb JD, Cather C, Shanahan M et al. D-cycloserine facilitation of cognitive behavioral therapy for delusions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;131:69-74.
 121. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63:1118-26.

Factores cognitivos y sociales que influyen en el criterio clínico en el ejercicio de la psiquiatría

HOWARD N. GARB

Wilford Hall Ambulatory Surgical Center, 1515 Truemper Street, Joint Base San Antonio - Lackland, TX 78236-1500, USA

M. Gladwell, en su popular libro *Blink: El Poder de Pensar sin Pensar*, señala que la «tarea importante de este libro es convencerte de que tus juicios instantáneos y las primeras impresiones pueden educarse y controlarse... de la misma manera que podemos enseñarnos nosotros mismos a pensar de manera lógica y deliberada, también podemos enseñarnos a emitir un mejor juicio instantáneo (1, p. 15). Para determinar si los psiquiatras debieran hacer juicios instantáneos y basarse en las primeras impresiones, se puede recurrir a la investigación en torno a los factores cognitivos y sociales que influyen en el criterio clínico (2).

FACTORES COGNITIVOS

En una serie de estudios se ha descrito la manera en que los profesionales de la salud mental, incluidos los psiquiatras, aplican su criterio. Se describirán los resultados sobre tres de estos factores: el efecto de primacía, la heurística cognitiva y la prueba de confirmación de la hipótesis.

Efecto de primacía

Gladwell (1) alentó a las personas a emitir juicios instantáneos. Sorprendentemente, en gran medida, las personas ya hacían esto. En la vida cotidiana, las personas a menudo emiten juicios sobre otras personas con mucha rapidez. A este fenómeno se le denomina el efecto de primacía, y también es aplicable al ejercicio clínico. Por ejemplo, como lo describe Kendell, «por lo general se pueden establecer diagnósticos precisos en una etapa muy temprana de una entrevista, aun en los primeros dos minutos, y después de cinco o 10 minutos el invertir más tiempo está sujeto a una ley de resultados rápidamente decrecientes» (3, p. 444).

El emitir juicios con rapidez ahorra tiempo y energía. Y los juicios realizados con rapidez a menudo son correctos. De todas maneras, a un nivel personal, podríamos resultar lastimados si alguien se formase una impresión negativa de nosotros cuando apenas nos está conociendo. Y cuando los pacientes buscan ayuda, podrían objetar si se enterasen de que el psiquiatra con mucha rapidez se formó impresiones que improbablemente cambiarán.

Heurística cognitiva

La heurística cognitiva son reglas simples para aplicar criterios (4). Describen procesos cognitivos que nos permiten procesar con eficiencia gran cantidad de información, pero pueden hacer que cometamos tipos característicos de errores. Al igual que con la investigación sobre el efecto de primacía, los estudios de heurística cognitiva indican que las personas, incluido

los psiquiatras, a menudo emitirán juicios con rapidez. Se describirá aquí una de las heurísticas cognitivas, la heurística del afecto.

La heurística del afecto designa el efecto de las emociones sobre los juicios. La repercusión de la heurística del afecto puede ser muy acentuada cuando un juicio está basado en las primeras impresiones o en la intuición. La heurística del afecto ha aumentado su importancia para comprender los juicios que se hacen en la vida cotidiana, pero raras veces se han estudiado los procesos cognitivos de los profesionales de la salud mental, tal vez porque el efecto de las emociones sobre los juicios queda fuera del alcance de nuestra conciencia.

Gladwell (1) argüía que las personas pueden emitir mejores juicios instantáneos si confían en sus emociones. Por ejemplo, describió de qué manera varios expertos en arte tenían una respuesta emocional negativa fuerte al ver una estatua que había adquirido el Museo Getty (una respuesta que Gladwell designó como «repulsión intuitiva»). Más tarde quedó en claro que los expertos tenían razón en prestar atención a sus reacciones emocionales ya que resultó que la estatua era una falsificación.

¿Pueden los psiquiatras capacitarse para emitir mejores juicios basándose en sus emociones? Todos, incluidos los psiquiatras, siempre emiten juicios y toman decisiones que están basadas en parte en sus sentimientos. Aún no se ha descrito ni evaluado ninguna intervención de capacitación para ayudar a los psiquiatras a emitir mejores juicios modificando la forma en que dependen de sus emociones.

La investigación sobre el criterio clínico respalda estrategias que contrarrestan el atender a las propias emociones como guía para los juicios. Las personas a menudo se vuelven demasiado confiadas y, para contrarrestar su confianza excesiva, no se les dice que escuchen a sus emociones. Más bien, se les suele recomendar: a) considerar más alternativas, b) hacer más preguntas y c) apearse a los criterios al establecer diagnósticos (5).

Prueba de confirmación de la hipótesis

La prueba de confirmación de la hipótesis se refiere a la búsqueda y el recuerdo de información que pueda confirmar pero no refutar una hipótesis. Aunque no describe de qué manera se emiten los juicios instantáneos (o cómo se generan las hipótesis iniciales), ayuda a explicar el hallazgo de Kendell de que «los diagnósticos exactos a menudo pueden establecerse en una etapa muy temprana de una entrevista, incluso en los primeros dos minutos, y después de cinco o 10 minutos, invertir más tiempo está sujeto a la ley de los resultados rápidamente decrecientes» (3, p. 444). Uno no debiera fomentar que los psiquiatras emitan juicios instantáneos si tienden a no buscar o recordar información que pueda refutar esos juicios.

FACTORES SOCIALES

En varios de los estudios más famosos sobre el criterio clínico se ha descrito de qué manera lo afectan los factores sociales. Estos comprenden las características del paciente (p. ej., raza) y los efectos del contexto (p. ej., contexto clínico).

Características del paciente

Los criterios aplicados y las decisiones que toman los psiquiatras se dice que están sesgados cuando su exactitud varía en función de la pertenencia a un grupo. Por ejemplo, si los diagnósticos de esquizofrenia son más exactos para los pacientes blancos que para los negros, entonces se dice que hay un sesgo de raza. El sesgo puede no estar presente cuando se establece un diagnóstico con más frecuencia para un grupo que para otro, pues las tasas de prevalencia para el trastorno pueden diferir entre los grupos. Los sesgos como género sexual, raza y de clase social, es improbable que ocurran si los psiquiatras se basan en sus emociones para emitir juicios instantáneos. Para ilustrar este punto se describirá brevemente el efecto del sesgo de raza sobre los criterios clínicos.

La investigación sobre el criterio clínico parece indicar que el sesgo de raza es más generalizado que el sesgo de género sexual y el sesgo de clase social (2,6). Este es un campo de investigación muy importante en psiquiatría, sobre todo por lo que respecta al empleo de fármacos psicoactivos. La metodología de la investigación ha sido adecuada y el sesgo de raza ocurre para los juicios que se emiten en condiciones de la vida real.

El sesgo de raza tiene una repercusión más importante en el tratamiento de los pacientes psicóticos. Los resultados de un estudio (7) demuestran que se debe en parte a una falta de obtención de información que conduciría al profesional clínico a considerar hipótesis adicionales respecto a sus pacientes. Esto es muy diferente a argüir que los profesionales clínicos se deban basar en sus primeras impresiones y emitir juicios instantáneos. En este estudio, pacientes negros, en comparación con otros, recibieron un número significativamente mayor de medicamentos psicoactivos, un número significativamente mayor de inyecciones de antipsicóticos y un número significativamente mayor de dosis de medicación antipsicótica. Estas diferencias en el tratamiento se obtuvieron aun cuando los investigadores efectuaron el control con respecto a los siguientes factores: a) nivel de funcionamiento, b) presentación de un trastorno psicótico, c) peligro para sí mismo o para otros o discapacidad grave, d) antecedente de trastorno mental y e) si se utilizaron restricciones físicas. Los psiquiatras invirtieron mucho menos tiempo con los pacientes negros que con los otros. Cuando invirtieron más tiempo valorando a los pacientes negros, disminuyó la dosis del antipsicótico.

Efectos del contexto

El contexto tiene una fuerte influencia en el tratamiento. Por ejemplo, en un estudio de 338 pacientes tratados por un trastorno depresivo mayor (8), el contexto clínico fue un mejor indicador del tratamiento que la gravedad de la depresión. Se observaron diferencias considerables en el grado y tipo de

tratamiento (medicina, tratamiento electroconvulsivo, psicoterapia) en cinco centros médicos.

Incluso la hospitalización depende en parte del contexto. Cuando 96 profesionales clínicos realizaron 432 valoraciones diferentes en el servicio de urgencias, el indicador más potente tanto del internamiento como del compromiso involuntario fue si el individuo se había autorremitido, si había sido acompañado por la policía o si lo había acompañado un pariente o un amigo (9). Como lo señalan los autores, «la violencia contra otros o el suicidio parecen tener una considerable influencia, pero incluso estos no parecen ser tan potentes como quién acompaña al paciente» (9, p. 50). Por ejemplo, cuando a los individuos los acompañaba la policía, casi siempre eran hospitalizados.

REPERCUSIONES EN EL EJERCICIO CLÍNICO

¿Podemos enseñarnos nosotros mismos a emitir mejores juicios instantáneos como lo esperaba Gladwell? En la literatura sobre el criterio clínico, no hay indicios de que esto se pueda hacer. Gladwell argüía que uno puede mejorar en emitir juicios instantáneos si se presta atención a las propias emociones (lo cual los profesionales clínicos ya lo hacen) y mediante la adquisición de diversas experiencias. Por ejemplo, Gladwell recordaba cómo un experto reconocía que una estatua era una falsificación porque no se parecía a las estatuas por mucho tiempo enterradas que el experto había desenterrado. Sin embargo, uno de los hallazgos más interesantes sobre el criterio clínico es que puede ser muy difícil de aprender de la experiencia clínica (10), en parte debido a que los profesionales clínicos a menudo no reciben una realimentación exacta con respecto a si sus criterios son correctos o incorrectos, pero también porque los profesionales clínicos no siempre tienen presente de qué manera los factores sociales afectan a sus juicios y por qué los procesos cognitivos son imperfectos.

El formarse impresiones súbitas y el ser influenciado por las propias emociones son una parte inherente al proceso de cómo hacemos juicios. Es improbable que esto cambie. Ni debiera cambiar. Sin embargo, después de formarse rápidamente una impresión de un paciente, los profesionales clínicos debieran obtener información adicional y considerar hipótesis alternativas. Nuestro objetivo debiera ser pensar en forma lógica y deliberada: no volvernos mejores para hacer juicios instantáneos.

Exención de responsabilidad

Los puntos de vista expresados en este artículo son los del autor y no representan la política oficial del Departamento de Defensa o de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos.

Bibliografía

1. Gladwell M. *Blink: the power of thinking without thinking*. New York: Little, Brown and Co, 2005.
2. Garb HN. The social psychology of clinical judgment. In: Maddux JE, Tangney JP (eds). *Social psychological foundations of clinical psychology*. New York: Guilford, 2010: 297-311.
3. Kendell RE. Psychiatric diagnoses: a study of how they are made. *Br J Psychiatry* 1973;122:437-45.

4. Kahneman D. A perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality. *Am Psychol* 2003;58:697-720.
5. Garb HN. Clinical judgment and decision making. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:67-89.
6. Garb HN. Race bias, social class bias, and gender bias in clinical judgment. *Clin Psychol Sci Pract* 1997;4:99-120.
7. Segal SP, Bola JR, Watson MA. Race, quality of care, and antipsychotic prescribing practices in psychiatric emergency services. *Psychiatr Serv* 1996;47:282-6.
8. Keller MB, Lavori PW, Klerman GL et al. Low levels and lack of predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:458-66.
9. Lidz CW, Coontz PD, Mulvey EP. The "pass-through" model of psychiatric emergency room assessment. *Int J Law Psychiatry* 2000;23:43-51.
10. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. The relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Int Med* 2005;142:260-73.

El pasado, el presente y el futuro del diagnóstico psiquiátrico

ALLEN FRANCES

Department of Psychiatry, Duke University, Durham, NC, USA

La psiquiatría descriptiva moderna nació hace dos siglos con la clasificación de Pinel, fue sistematizada más tarde en el libro de texto de Kraepelin y luego fue expandida por Freud para incorporar cuadros clínicos de pacientes ambulatorios previamente observados por neurólogos. La ciencia del cerebro también floreció en la segunda mitad del siglo XIX y ha tenido un segundo avance revolucionario durante los últimos 30 años. No obstante, lamentablemente, el intento de explicar la psicopatología utilizando los hallazgos extraordinarios de las neurociencias hasta ahora no ha tenido ninguna repercusión en el diagnóstico o el tratamiento psiquiátricos. La aplicación crucial de la ciencia básica al ejercicio clínico es por necesidad aún más difícil en psiquiatría que en las otras especialidades de la medicina, pues el cerebro humano es la cosa más complicada del universo conocido y revela sus secretos lentamente y en pequeños paquetes.

Por lo tanto, el diagnóstico psiquiátrico todavía se debe basar exclusivamente en criterios subjetivos falibles, no en pruebas biológicas objetivas. En un futuro no muy distante, finalmente tendremos métodos de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, pero no hay una línea de producción de pruebas promisorias para alguno de los demás trastornos mentales. Los hallazgos biológicos, no importa cuán sensacionales, nunca han sido tan robustos que se conviertan en dignos de prueba, pues la variabilidad dentro de los grupos siempre acalla las diferencias intergrupales. Al parecer es seguro que tendremos que seguir con la psiquiatría descriptiva en un futuro lejano.

Ha habido dos crisis de confianza en la psiquiatría descriptiva: la primera fue a principios de 1970, la segunda está ocurriendo precisamente ahora con la publicación del DSM-5. La primera crisis fue ocasionada por dos estudios a los que se les dio gran publicidad y que pusieron de manifiesto la inexactitud de los diagnósticos psiquiátricos y cuestionaron seriamente la credibilidad del tratamiento psiquiátrico. Un estudio de referencia demostró que los psiquiatras británicos y estadounidenses llegaban a conclusiones diagnósticas radicalmente diferentes al ver videocintas del mismo paciente (1). Y Rosenhan (2) hizo estallar una bomba cuando sus estudiantes de posgrado permanecieron en hospitales psiquiátricos por días prolongados después de afirmar que escuchaban voces, pese al hecho de que se comportaban completamente normales una vez que eran hospitalizados. ¿Tenía la psiquiatría el derecho a un lugar entre las especialidades de la medicina si sus diagnósticos eran tan fortuitos y sus tratamientos tan inespecíficos, sobre todo cuando las otras especialidades justamente comenzaban a ser cada vez más científicas?

La respuesta de la psiquiatría fue espectacular y eficaz. El DSM-III, publicado en 1980 presentaba definiciones detalladas de los trastornos mentales que, cuando se utilizaban apropiadamente, lograban fiabilidades equivalentes a gran parte del

diagnóstico médico. El DSM-III pronto estimuló su propia revolución, transformando rápidamente la psiquiatría desde una hijastra de investigación a una favorita de la investigación; en muchas escuelas de medicina, el departamento de psiquiatría ahora ocupa el segundo lugar después del de medicina interna en la financiación para la investigación.

Sin embargo, el diagnóstico psiquiátrico ahora está afrontando otra crisis importante de confianza, esta vez causada por la inflación diagnóstica. Los límites flexibles de la psiquiatría se han estado expandiendo constantemente, porque no hay una línea clara que separe a las personas sanas preocupadas de las personas con trastornos mentales leves.

Las diferentes revisiones del DSM han introducido muchos nuevos diagnósticos que no eran más que variantes graves de la conducta normal. Las compañías farmacéuticas luego flexionaron su poderoso músculo mercadotécnico para vender diagnósticos psiquiátricos convenciendo a posibles pacientes y recetadores de que los problemas cotidianos normales eran realmente trastornos mentales causados por un desequilibrio químico fácilmente curable con una pastilla costosa.

Estamos ahora en medio de varias modas diagnósticas impulsadas por el comercio: el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha triplicado sus tasas en los últimos 20 años; el trastorno bipolar se ha duplicado en general y el diagnóstico infantil ha aumentado a cuatro tantos; y las tasas de trastorno autista han aumentado en más de 20 tantos (3). En Estados Unidos, se ha comunicado que la prevalencia anual de un trastorno mental es del 20% al 25%, con una tasa de por vida del 50% (4) y Europa no se queda muy atrás (5). Un estudio prospectivo de adultos jóvenes realizado en Nueva Zelanda ha notificado tasas mucho más altas (6) y otro de adolescentes en Estados Unidos reveló una tasa acumulada sorprendente del 83% en los trastornos mentales hacia los 21 años de edad (7).

El concepto expansivo del trastorno mental trae consigo consecuencias imprevistas infortunadas. Sólo cerca de un 5% de la población general tiene un trastorno mental grave, el 15% al 20% adicional tiene trastornos más leves o más temporales que responden al placebo y que a menudo son difíciles de distinguir de los problemas esperados con la vida cotidiana. Sin embargo, un sorprendente 20% de la población estadounidense ahora toma un fármaco psicoactivo (88) y los medicamentos psicoactivos ocupan los primeros lugares como generadores de utilidades para las empresas farmacéuticas —tan solo en Estados Unidos 18.000 millones de dólares por año para los antipsicóticos, 12.000 millones para los antidepresivos y 8.000 millones para los fármacos que se utilizan para tratar el TDAH (9). Además, un 80% de los fármacos psicoactivos son recetados por médicos de atención primaria con escasa capacitación y tiempo insuficiente para establecer un diagnóstico exacto (10). En la actualidad hay más sobredosis y muertes por fármacos prescritos que por las drogas de la calle.

Además, las inversiones en psiquiatría están muy mal asignadas y son excesivos el diagnóstico y el tratamiento de muchas personas con enfermedades leves o prácticamente normales (que pueden recibir más daño que ayuda con ello) y hay un descuido relativo de aquellas con enfermedades psiquiátricas evidentes (cuyo acceso a la atención en Estados Unidos se ha reducido bruscamente por la reducción drástica de los presupuestos para la salud mental) (11). No es accidente que sólo un tercio de los individuos con depresión grave obtengan alguna atención a la salud mental o que un gran porcentaje de la población creciente de las prisiones de Estados Unidos conste de pacientes psiquiátricos que no tienen otro lugar adónde ir (12). Un metanálisis reciente muestra que los resultados del tratamiento psiquiátrico son iguales o superan a los de casi todas las especialidades de la medicina (13), pero los tratamientos deben administrarse a quienes realmente los necesitan, no derrocharse en quienes probablemente evolucionen bien o mejor por sí mismos.

Esta discrepancia entre la necesidad de tratamiento y la administración del mismo posiblemente va a empeorar. El DSM-5 ha introducido varios trastornos nuevos en el límite nebuloso y poblado con la normalidad y también ha relajado los requisitos para muchos de los trastornos existentes. Los problemas más importantes son eliminar el duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico del trastorno de depresión mayor, añadir un trastorno de síntoma somático muy vagamente definido, reducir el umbral para el diagnóstico de TDAH del adulto y trastorno por estrés postraumático, añadir un diagnóstico para las rabietas, introducir el concepto de adicciones de la conducta, combinar el abuso de sustancias con la dependencia de sustancias y añadir un trastorno neurocognitivo leve y el trastorno por alimentación compulsiva.

Se ha preparado el DSM-5 sin considerar bien los índices de riesgo/beneficio clínico y no se ha calculado el enorme coste económico que representa expandir el alcance de la psiquiatría. No ha respondido a la oposición profesional, del público y de la prensa general que se basaba en la opinión de que sus cambios carecían de suficiente apoyo científico y a menudo se contraponían al sentido común clínico. Además, se ignoró una petición aprobada por 50 asociaciones de salud mental para una revisión científica independiente, utilizando métodos de la medicina basada en la evidencia.

No habrá un cambio de paradigma súbito que reemplace a la psiquiatría descriptiva con una comprensión explicativa básica de la patogenia de los diferentes trastornos mentales. Esto será el trabajo gradual y concienzudo de muchas décadas. Mientras

tanto, debemos utilizar de manera óptima las herramientas de la psiquiatría descriptiva para garantizar un diagnóstico fiable y exacto y un tratamiento eficaz, inocuo y necesario. Es tiempo de una mirada fresca. La preparación de la ICD-11 brinda una oportunidad para revalorar el diagnóstico psiquiátrico y preverse contra su inclusividad excesiva.

Bibliografía

1. Kendell RE, Cooper JE, Gourlay AJ et al. Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25:123-30.
2. Rosenhan DL. On being sane in insane places. *Science* 1973;179:250-8.
3. Batstra L, Hadders-Algra M, Nieweg EH et al. Child emotional and behavioral problems: reducing overdiagnosis without risking undertreatment. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:492-4.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;6:593-602.
5. de Graaf R, ten Have M, van Gool C et al. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:203-13.
6. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
7. Copeland W, Shanahan L, Costello EJ et al. Cumulative prevalence of psychiatric disorders by young adulthood: a prospective cohort analysis from the Great Smokey Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:252-61.
8. Medco Health Solutions Inc. America's state of mind. www.medco.com.
9. IMS Institute for Healthcare Informatics. The use of medicines in the United States: review of 2011. www.imshealth.com.
10. Mark TL, Levit KR, Buck JA. Datapoints: psychotropic drug prescriptions by medical specialty. *Psychiatr Serv* 2009;60:1167.
11. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO World Mental Health Surveys. *Lancet* 2007;370:841-50.
12. Fuller Torrey E. Out of the shadows: confronting America's mental illness crisis. New York: Wiley, 1997.
13. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.

Más allá del DSM y la ICD: planteamiento de un «diagnóstico de precisión» en psiquiatría mediante técnicas de valoración momentánea

JIM VAN OS^{1,2}, PHILIPPE DELESPAUL¹, JOHANNA WIGMAN¹, INEZ MYIN-GERMEYS¹, MARIEKE WICHERS¹

¹Department of Psychiatry and Psychology, School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, 6200 MD Maastricht, The Netherlands; ²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, King's Health Partners, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK

En medicina, un sistema diagnóstico debiera estar basado idealmente en mecanismos más que en síntomas. Aunque las tentativas para crear entidades diagnósticas en psiquiatría que estén basadas en mecanismos *biológicos* específicos han fracasado (1), nuevos datos indican que en psiquiatría se puede implementar fácilmente un enfoque mecanicista alternativo basado en los mecanismos *mentales*, para complementar los sistemas categóricos del DSM y la ICD ampliamente criticados.

A continuación describimos las características de un nuevo sistema de diagnóstico en psiquiatría basado en: a) la necesidad de un enfoque más individualizado, basado en influencias causales en los circuitos de síntomas («diagnóstico de precisión»); b) la necesidad de tomar en cuenta el hecho de que los síntomas reflejan respuestas al contexto («diagnóstico de contexto»); c) la necesidad de tomar en cuenta que los síndromes aparecen en el curso del tiempo y tienen etapas de expresión reconocibles («diagnóstico de estadificación») (2); y d) la necesidad de que el proceso diagnóstico se vuelva colaborativo en vez de unidireccional, lo que refleja la primera etapa de colaboración entre el paciente y el profesional en la primera etapa del tratamiento.

El sistema diagnóstico propuesto está basado en nuevas técnicas digitales de valoración momentánea que permiten al paciente recordar datos sobre síntomas y contextos en el transcurso de la vida cotidiana, a partir de los cuales se pueden elaborar circuitos detallados de síntomas contextuales, que sirvan como una herramienta diagnóstica y terapéutica, al igual que como un instrumento para valorar el cambio.

EL PRINCIPIO DEL DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN CONTEXTUAL

El principal problema con el diagnóstico psiquiátrico es que los grupos identificados mediante una designación común, por ejemplo esquizofrenia, realmente tienen poco en común. El grado de heterogeneidad en cuanto a las características psicopatológicas, la necesidad de asistencia, la respuesta al tratamiento, la evolución de la enfermedad, las vulnerabilidades cognitivas, las exposiciones a factores ambientales y las correlaciones biológicas es tan considerable que no resulta plausible que estas designaciones tengan gran utilidad clínica.

En otros campos de la medicina se ha abordado la heterogeneidad inexplicable mediante la introducción del diagnóstico de precisión (o personalizado). Por ejemplo, ahora se puede vigilar en la vida cotidiana presión arterial, glucosa plasmática, ritmo cardíaco, electroencefalografía, tono muscular y otras variables somáticas, lo que permite un diagnóstico que genera información individualizada en torno al tipo de variación del

parámetro en cuestión en respuesta a las circunstancias cotidianas. Esta información diagnóstica es precisa, por cuanto refleja patrones muy personales de variación, y es contextual, pues describe la variación de factores como estrés, sueño, medicación y estilo de vida en relación con las circunstancias de la vida. También es colaborativa, ya que el paciente interviene de manera activa en la obtención e interpretación de los datos diagnósticos. Esto no sólo permite la indexación precisa de las necesidades de tratamiento (diagnóstico) sino también la vigilancia precisa de la respuesta al tratamiento (pronóstico). Un sistema similar de diagnóstico de precisión contextual puede ser útil en psiquiatría.

PRECISIÓN: DIAGNÓSTICO DE LA CAUSALIDAD MENTAL EN LOS CIRCUITOS DE SÍNTOMAS

¿De qué manera el diagnóstico en psicopatología puede individualizarse de una manera similar? Hasta el momento, la tentativa que más se ha utilizado para la individualización está basada en asignar a los individuos categorías diagnósticas, en combinación con evaluaciones personalizadas de la psicopatología en diferentes dimensiones. En teoría, este sistema de «categorías dimensionadas» debiera generar una precisión aceptable, dado que dos individuos de la misma categoría diagnóstica casi siempre tendrán características psicopatológicas diferentes.

Sin embargo, las investigaciones recientes indican que este sistema está basado en la falsa premisa de que los síntomas siempre varían en conjunto dependiendo de una dimensión o categoría subyacente latente —lo cual no parece ser el caso (3,4)—. Más bien, se ha argüido que los «trastornos» mentales en realidad representan series de síntomas que están conectados a través de un sistema de relaciones causales, que pueden explicar la presentación simultánea individualizada de diferentes síntomas (4,5). Por ejemplo, los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia en gran parte han tenido evoluciones independientes (6) y los factores etiológicos parecen operar en el nivel de los síntomas más que en el nivel del trastorno diagnóstico (7-9).

Por tanto, hay un creciente interés en cómo surgen múltiples síntomas en los individuos no en función de un concepto latente, sino en función de síntomas que repercuten entre sí, por ejemplo, el insomnio que repercute en los síntomas de depresión (10) o en la paranoia (11), los síntomas de depresión que repercuten en los síntomas de ansiedad (12), la alteración afectiva que origina psicosis (13,14), los síntomas negativos que pronostican psicosis (15) y las alucinaciones que repercuten en los delirios (16,17). Se han descrito no sólo las relaciones

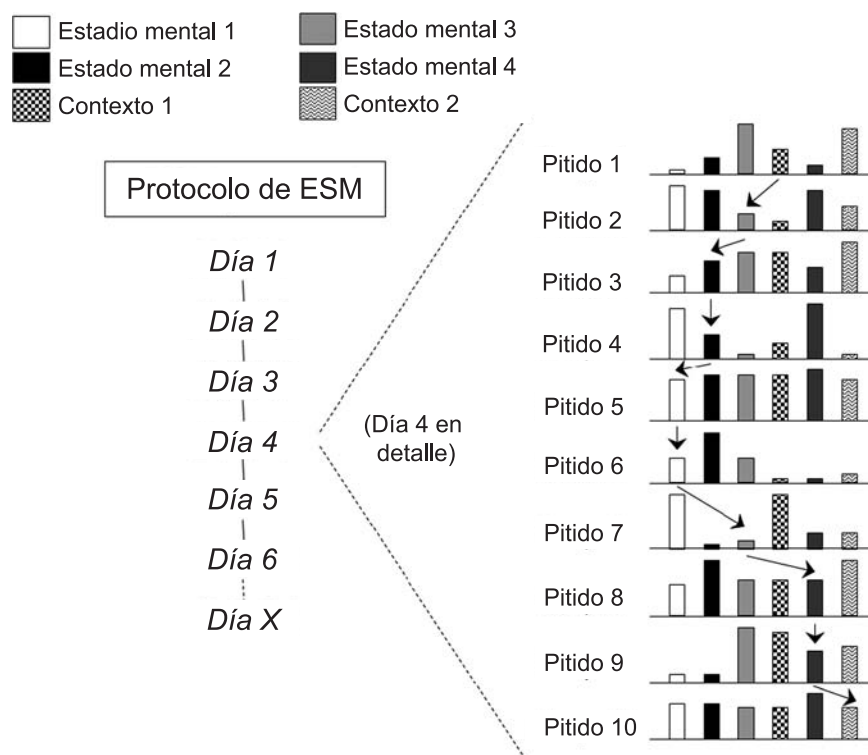


Figura 1. Valoración momentánea con el método de muestreo de experiencia (ESM). En 10 momentos al azar durante el día, se valoran los estados mentales (p. ej., ansiedad, depresión del estado de ánimo, paranoia, alegría) y los contextos (estrés, compañía, actividad, uso de drogas). Las flechas representan ejemplos del análisis prospectivo de la repercusión de los estados mentales y los contextos entre sí en el curso del tiempo.

dinámicas entre los síntomas, sino la dinámica temporal intrasintomática que da lugar a la persistencia o, en términos de técnica de valoración, se ha observado la transferencia momentánea de síntomas. Por ejemplo, la dinámica intrasintomática en el curso del tiempo, en forma de circuitos de retroalimentación intrasintomática, se ha descrito en el campo de la psicosis, tanto en un «micronivel» momentáneo en el transcurso de un solo día cotidiano (18), como en el curso de meses o años (19,20), bajo la influencia de factores de riesgo genéticos y no genéticos (21-23).

Es atractiva la noción de que las categorías y dimensiones diagnósticas tradicionales deben transformarse para representar la dinámica de síntomas que repercuten entre sí en el curso del tiempo en un modelo de mecanismos mentales o causalidad mental. Esto significa que son necesarios métodos especiales para obtener medidas repetidas de síntomas en el curso del tiempo en el transcurso de la vida cotidiana, tanto a un nivel momentáneo como durante periodos más prologados (24). Este tipo de información permite un análisis detallado y una presentación sistemática (25) de cómo repercuten los síntomas entre sí (4,5,18).

CONTEXTO: DIAGNÓSTICO DE LA REACTIVIDAD AMBIENTAL

Aunque en general se considera que los trastornos mentales tienen su origen en alteraciones de la función cerebral, las categorías de enfermedades según se definen en el DSM y la ICD no se representan en lo que efectivamente hace el cerebro: mediar el flujo continuado de percepciones significativas del entorno social que guían la conducta adaptativa. La utilización

de categorías diagnósticas estáticas en tono magistral surge distal a los circuitos neurales que intervienen en la adaptación dinámica al contexto social.

Por lo tanto, la reformulación de la unidad psicopatológica básica para captar la reactividad dinámica, modelada en el papel que desempeñan los circuitos neurales como mediadores del funcionamiento adaptativo al contexto social, puede ser productiva en el contexto del diagnóstico. Los fenotipos de técnicas de valoración momentánea captan la variación dimensional de los estados mentales en respuesta a otros estados mentales en el circuito de síntomas, por un lado, y la variación ambiental, por otro, están bien ubicados para cumplir estos requisitos (fig. 1), dando por resultado un diagnóstico que es tanto contextual como preciso.

Se propone que las valoraciones momentáneas de los circuitos de síntomas contextuales, utilizando el método de muestreo de experiencia (ESM), brindará un modelo fértil para la investigación de la psicopatología, al abarcar fenotipos en múltiples niveles de organización neurofuncional (26). Por ejemplo, los estudios de técnicas de valoración momentánea de la exposición al trauma temprano en las personas ha generado pruebas reproducidas de que las exposiciones tempranas a factores ambientales pronostican alteraciones de la respuesta momentánea al estrés en la edad adulta que aumentan el riesgo de trastornos mentales (27-29). Hay indicios de que estos fenotipos de ESM de sensibilización de la conducta (30) pueden vincularse a modelos biológicos de sensibilización (31,32), señalando de esta manera que la reactividad ambiental momentánea puede representar una variable clave en la correlación de los fenotipos mentales

y neurobiológicos (33). Así mismo, varias medidas de estados mentales en el ESM han demostrado que las conexiones entre estados mentales momentáneos y los entornos son sensibles a los efectos genéticos, no sólo en lo que respecta a herencia y semejanza familiar (34,35), sino en concreto por lo que respecta a que la genética subyace a la sensibilidad ambiental (36-43), un mecanismo que se designa como interacción genoambiental.

EMPODERAMIENTO: UN PROCESO DIAGNÓSTICO COLABORATIVO

En el paradigma de valoración momentánea del diagnóstico según se describió antes, los pacientes obtienen sus propios datos en la vida cotidiana y no sólo ayudan a observar la variación de los estados mentales, sino también aprenden sobre los entornos cotidianos que posiblemente induzcan a cambios en los mismos. Sus experiencias son valoradas y traducidas en el paradigma diagnóstico. Por ejemplo, el seguimiento de la primacía anómala puede explicarse como «veámos cómo usted tiende a poner ciertos aspectos bajo escrutinio» o «veámos qué tipo de entorno le ayuda a generar un afecto positivo». Esto estimula a los pacientes a darse cuenta y los involucra en establecer su propio diagnóstico, tanto a nivel de psicopatología como a nivel de funcionamiento, lo que es relevante tanto para el tratamiento como para la rehabilitación. Durante el tratamiento, los pacientes pueden observar directamente de qué forma el tratamiento repercute en sus estados mentales dinámicamente variables en respuesta a las dificultades ambientales en la vida cotidiana. Los pacientes de esta manera reciben el empoderamiento para evaluar su propio diagnóstico y tratamiento en la cotidianidad fuera del consultorio del médico. Los médicos, a su vez, reciben el acceso a una medición mucho más exacta y prospectiva del fenotipo del trastorno mental: en vez de una medida transversal estática que no es representativa de lo que el paciente experimenta fuera del consultorio del médico, ahora tienen acceso al verdadero fenotipo de la variación continua y dinámica en respuesta a las dificultades ambientales en el transcurso de la vida cotidiana, que les permite no sólo recetar tratamientos, sino también alteraciones en el estilo de vida dirigidas a los entornos difíciles.

DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN EN EL EJERCICIO CLÍNICO

En la figura 2 se ilustra un ejemplo del diagnóstico de precisión contextual. El término «diagnóstico» aquí hace referencia al despliegue visual de relaciones causales entre síntomas y medio ambiente (en el ejemplo: estrés) en el circuito. El circuito no sólo se enfoca en el entorno y en los síntomas, sino también comprende estados afectivos positivos que aumentan la relevancia terapéutica.

Investigaciones previas han demostrado que el diagnóstico de precisión contextual es muy sensible al desarrollo longitudinal de fenotipos a través de etapas definibles; en esto la fuerza de conexión y la variabilidad de conexión entre los estados mentales difieren en una forma previsible en diferentes etapas de la psicopatología (44). Además, hay indicios de que la dinámica de circuito sintomático basada en técnicas de valoración momentánea es sensible a la variación genética y la función neural (45-47) y se puede utilizar para pronosticar transiciones dinámicas desde un estado de vulnerabilidad hasta la enfermedad (48).

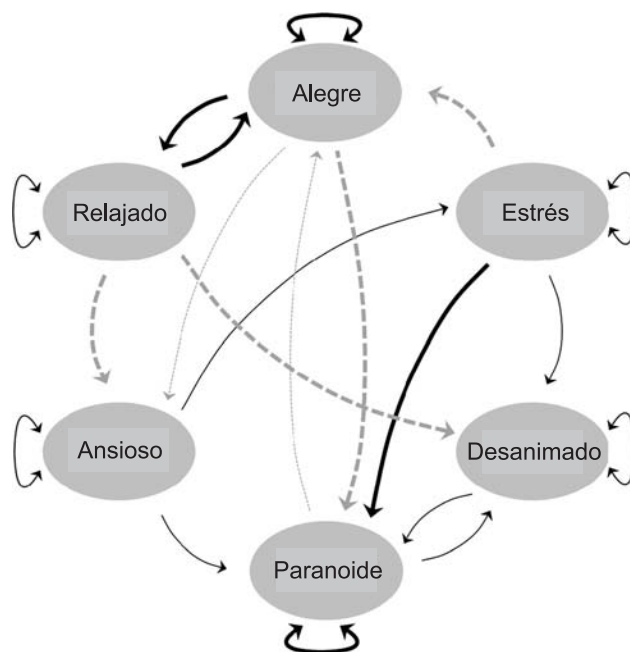


Figura 2. Diagnóstico de precisión contextual. Las líneas más gruesas indican interrelaciones más intensas. El paciente (simulado) en este ejemplo tuvo seis días de muestreo de experiencia a fin de determinar los patrones de circuito de estrés y estados mentales de repercusión mutua. Se ilustra el circuito causal resultante. Existe un circuito de retroalimentación positivo intenso (líneas negras) entre estados positivos (relajado y alegre) y existe un circuito de retroalimentación negativo (líneas discontinuas grises) entre los estados mentales opuestos de estar alegre y estar paranoide. El estrés ocasiona paranoia y repercute negativamente en la alegría. El estar relajado ayuda a disminuir el desánimo y la ansiedad. Tanto la alegría como la paranoia tienen una potente tendencia a persistir en el curso del tiempo, aumentando la probabilidad de síntomas estables (18).

El diagnóstico de precisión contextual es idiopático y sensible a etapas de psicopatología, reemplazando la necesidad de enfoques nomotéticos que carecen de validez y utilidad práctica (49). Por último, hay pruebas emergentes de que el proceso del diagnóstico de precisión contextual utilizando ESM tiene efectos terapéuticos por sí solo (50-52).

CONCLUSIONES

Aunque puede ser útil retener algunos de los agrupamientos sindrómicos de orden superior, como el trastorno mental frecuente y el trastorno mental grave, el enfoque del diagnóstico de precisión contextual se dirige al individuo para neutralizar las fuerzas de estereotipos y la irrelevancia del tratamiento. El resumen presentado aquí indica que los nuevos sistemas diagnósticos de valoración momentánea que brindan información relevante para el paciente y el tratamiento representan una adición bienvenida al instrumental diagnóstico en psiquiatría.

Bibliografía

1. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.

2. 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* (in press).
3. Borsboom D, Cramer AO, Schmittmann VD et al. The small world of psychopathology. *PLoS One* 2011;6:e27407.
4. Kendler KS, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med* 2010;1-8.
5. Cramer AO, Waldorp LJ, van der Maas HL et al. Comorbidity: a network perspective. *Behav Brain Sci* 2010;33:137-50.
6. Eaton WW, Thara R, Federman B et al. Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:127-34.
7. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M et al. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2012;38:734-40.
8. Cramer AO, Borsboom D, Aggen SH et al. The pathoplasticity of dysphoric episodes: differential impact of stressful life events on the pattern of depressive symptom inter-correlations. *Psychol Med* 2012;42:957-65.
9. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
10. Sivertsen B, Salo P, Mykletun A et al. The bidirectional association between depression and insomnia: the HUNT study. *Psychosom Med* 2012;74:758-65.
11. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N et al. Insomnia and paranoia. *Schizophr Res* 2009;108:280-4.
12. Kendler KS, Gardner CO. A longitudinal etiologic model for symptoms of anxiety and depression in women. *Psychol Med* 2011;41:2035-45.
13. Garety PA, Kuipers E, Fowler D et al. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001;31:189-95.
14. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007;27:409-24.
15. Dominguez MD, Saka MC, Lieb R et al. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:1075-82.
16. Maher BA. The relationship between delusions and hallucinations. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:179-83.
17. Smeets F, Lataster T, Dominguez MD et al. Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012;38:531-42.
18. Wigman JT, Collip D, Wichers M et al. Altered Transfer of Momentary Mental States (ATOMS) as the basic unit of psychosis liability in interaction with environment and emotions. *PLoS One* 2013;8:e54653.
19. Dominguez MD, Wichers M, Lieb R et al. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011;37:84-93.
20. Wigman JT, Vollebergh WA, Raaijmakers QA et al. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence – a cross-sample replication. *Schizophr Bull* 2011;37:850-60.
21. Mackie CJ, Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. *Psychol Med* 2011;1:47-58.
22. Wigman JT, van Winkel R, Jacobs N et al. A twin study of genetic and environmental determinants of abnormal persistence of psychotic experiences in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:546-52.
23. Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
24. Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D et al. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009;39:1533-47.
25. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. Qgraph: network visualizations of relationships in psychometric data. *Journal of Statistical Software* 2012;48:1-18.
26. Yordanova J, Kolev V, Kirov R et al. Comorbidity in the context of neural network properties. *Behav Brain Sci* 2010;33:176-7.
27. Glaser JP, van Os J, Portegijs PJ et al. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res* 2006;61:229-36.
28. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R et al. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:28-35.
29. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N et al. Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol Med* 2009;39:1077-86.
30. Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med* 2005;35:733-41.
31. Myin-Germeys I, Marcelis M, Krabbendam L et al. Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biol Psychiatry* 2005;58:105-10.
32. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of “sensitization” provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.
33. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
34. Jacobs N, Rijdsdijk F, Derom C et al. Genes making one feel blue in the flow of daily life: a momentary assessment study of genes-stress interaction. *Psychosom Med* 2006;68:201-6.
35. Menne-Lothmann C, Jacobs N, Derom C et al. Genetic and environmental causes of individual differences in daily life positive affect and reward experience and its overlap with stress-sensitivity. *Behav Genet* 2012;42:778-86.
36. Collip D, van Winkel R, Peerbooms O et al. COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:612-9.
37. Peerbooms O, Rutten BP, Collip D et al. Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:247-56.
38. van Winkel R, Henquet C, Rosa A et al. Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:10-7.
39. Simons CJ, Wichers M, Derom C et al. Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. *Genes Brain Behav* 2009;8:5-12.

40. Wichers M, Aguilera M, Kenis G et al. The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:3030-6.
41. Wichers M, Kenis G, Jacobs N et al. The psychology of psychiatric genetics: evidence that positive emotions in females moderate genetic sensitivity to social stress associated with the BDNF Val-snp-6-snp-6Met polymorphism. *J Abnorm Psychol* 2008;117: 699-704.
42. Myin-Germeys I, Van Os J, Schwartz JE et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
43. Lataster T, Wichers M, Jacobs N et al. Does reactivity to stress cosegregate with subclinical psychosis? A general population twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:45-53.
44. Wigman JTW, van Os J, Thiery E et al. Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental states. *PLoS One* (in press).
45. Collip D, Myin-Germeys I, Wichers M et al. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *Br J Psychiatry* (in press).
46. Marcelis M, Myin-Germeys I, Suckling J et al. Cerebral tissue alterations and daily life stress experience in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:54-9.
47. Wichers M, Myin-Germeys I, Jacobs N et al. Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life. *Br J Psychiatry* 2007;191:218-23.
48. Wichers M, Geschwind N, Jacobs N et al. Transition from stress sensitivity to a depressive state: longitudinal twin study. *Br J Psychiatry* 2009;195:498-503.
49. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
50. Wichers M, Hartmann JA, Kramer IM et al. Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:402-3.
51. Wichers M, Simons CJ, Kramer IM et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:262-72.
52. Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapil T. From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull* 2011;37:244-7.

Psicofarmacología pediátrica ¿demasiado o muy poco?

JUDITH L. RAPOPORT

Child Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

En este artículo se presenta un panorama selectivo del pasado, el presente y el futuro de la psicofarmacología pediátrica. La aceptación del uso de medicación en psiquiatría infantil se basó en los resultados de estudios de doble ciego, comparativos con placebo, que documentaron la eficacia de los tratamientos farmacológicos de problemas como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enuresis, depresión, trastornos por ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y psicosis. Este periodo de éxito fue seguido de una serie de dificultades, tales como la percatación creciente de los efectos adversos a largo plazo de los fármacos y de la vigilancia farmacológica inadecuada a largo plazo. En la actualidad preocupa mucho que se esté tratando a los niños con medicación excesiva, sobre todo en Estados Unidos. Otros avances en la psicofarmacología pediátrica provienen del análisis de extensas series de datos médicos que contienen información tanto farmacológica como psiquiátrica que podría llevar a un replanteamiento de los objetivos de los fármacos, y también derivada de estudios de la aplicación preclínica, como el empleo de células precursoras pluripotentes generadas en el ser humano.

Palabras clave: Psicofarmacología pediátrica, fármacos estimulantes, psiquiatría infantil, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo, toxicidad de fármacos.

(*World Psychiatry* 2013;12:118–123)

Ha sido una experiencia personal y profesional extraordinaria ver el desarrollo del campo de la psicofarmacología pediátrica en los últimos cuatro decenios y trabajar a través de las dificultades sucesivas.

En un principio había un clima predominante en contra de la medicación de los niños con trastornos mentales. En Estados Unidos, los psiquiatras y los psicólogos interesados en investigación farmacológica formaban un pequeño grupo claramente fuera de la «corriente principal». La psicoterapia de orientación psicoanalítica era el tratamiento generalmente preferido para los niños y los adolescentes.

La suspicacia en torno a la medicación sólo se superó con el enfoque en estudios de doble ciego y medidas clínicas validadas. La integración de extensas poblaciones relativamente homogéneas en los estudios tuvo una considerable repercusión global en el campo al permitir diversos estudios clínicos. La aceptación final de la utilización de medicación en psiquiatría infantil se basó en las pruebas crecientes de la eficacia de los tratamientos farmacológicos con magnitudes de efecto importantes para trastornos que habían sido resistentes al tratamiento psicológico.

Este periodo de éxito fue seguido de una serie de dificultades. La aceptación del tratamiento farmacológico por lo general ha sido sin reservas e incluso ha ocurrido un incremento drástico de la polifarmacia. Cada vez han sido más evidentes los efectos adversos a largo plazo de los fármacos y la inadecuación de la

vigilancia farmacológica a largo plazo. Con la transición a la asistencia médica con contención de costes en Estados Unidos, la medicación se ha inclinado más a un modelo de negocio. Dado que los servicios de terapeutas no médicos resultan más económicos, los psiquiatras en casi todos los planes de seguro médico han sido asignados exclusivamente a las clínicas de medicación. Esto puede haber aumentado las posibilidades de que receten medicamentos a los niños.

La alienación creciente de los medios con respecto a las enfermedades psiquiátricas también es relevante en la reacción contra el empleo de fármacos en los niños. No sólo se suele describir los medicamentos como innecesarios, sino también los propios diagnósticos, como el de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) a veces se perciben como no científicos e incluso perjudiciales.

Por último, se sabe que la mayor parte de nuestros fármacos todavía actúan sobre las dianas monoaminérgicas y glutaminérgicas que se han conocido por decenios. Dado que nuestros medicamentos actuales sólo tienen una eficacia parcial y un 40% a un 50% de los pacientes tienen una respuesta parcial o intolerancia, todavía hay mucho por lograr en este campo. Sin embargo, la complejidad de la investigación de nuevas dianas terapéuticas ha hecho que muchas compañías farmacéuticas abandonen este sector.

En este artículo se presenta un panorama selectivo del pasado, el presente y

el futuro de la psicofarmacología pediátrica.

LA EMOCIÓN DEL DESCUBRIMIENTO

Al igual que en la psicofarmacología del adulto, varios descubrimientos de fármacos psicoactivos para uso pediátrico han sido fortuitos. Este fue el caso del empleo de estimulantes para la «disfunción cerebral mínima» (1) y la utilización de antidepresivos para tratar la enuresis (2). El financiamiento de la incorporación sistemática de casos para los estudios clínicos de fármacos originó un cambio profundo en el campo de la psiquiatría infantil, debido al incremento de la escala de observaciones.

Los fármacos estimulantes fueron los que originaron el «inicio» real de la psicofarmacología pediátrica, pues los pacientes de máximo interés eran los niños con TDAH, uno de los trastornos más frecuentes en la infancia, que constituyen casi la mitad de los contactos con preadolescentes.

Los resultados de los estudios en torno a estos fármacos fueron electrizantes. En concreto, fueron muy bien recibidos los efectos positivos claros e inmediatos para el niño y la familia ya que el TDAH no respondía bien a la psicoterapia tradicional.

Diversos estudios de doble ciego, comparativos con placebo, demostraron que los estimulantes mejoraban la conducta en las tareas tanto en niños sanos como en hiperactivos (3,4). Los estimu-

lantes no sólo hacían que los niños hiperactivos se movieran menos (3). Por ejemplo, durante las actividades deportivas como el baloncesto o el balompié, los niños hiperactivos con estimulantes de hecho se movían más, debido a que su atención se enfocaba en la tarea inmediata, que era esforzarse activamente en el juego (5). Cuando la tarea era de quietud, como el aprendizaje en el salón de clases, los estimulantes disminuían la actividad motriz (5).

Dado que los efectos de los fármacos estimulantes pueden verse en un lapso de 15 a 20 minutos y puesto que es notable el efecto sobre la conducta de los niños hiperactivos, en una serie de estudios se pudo comparar la conducta de los padres y el maestro entre los periodos en que el niño estaba recibiendo placebo o un estimulante (6,7). Se calificó a los padres como muy críticos y controladores durante los periodos con placebo en comparación a cuando el niño estaba recibiendo estimulante (8) y los maestros recibieron «calificaciones» más altas cuando sus estudiantes hiperactivos estaban recibiendo la medicación en comparación con placebo (9).

En tiempos más recientes la producción de fármacos de acción prolongada ha proporcionado un tratamiento más suave durante todo el día evitando la intervención escolar en la administración del fármaco. Los estudios de seguimiento prospectivo a largo plazo en niños con TDAH documentado han demostrado que un grupo considerable de pacientes sigue teniendo síntomas importantes, y sólo alrededor del 40% realmente presentan remisión (10,11). Esto ha originado estudios del TDAH en el adulto y un debate en torno al tratamiento farmacológico estimulante del trastorno del adulto y los casos clínicos problemáticos del TDAH de inicio en la edad adulta (12). Estos siguen siendo aspectos importantes debatidos hoy día.

Los fármacos antidepresivos al principio se estudiaron en niños con enuresis (13), pero más tarde se extendieron a los niños con depresión y trastornos por ansiedad (14). Ha habido considerable debate en torno a cómo definir la depresión en la infancia y muchos profesionales clínicos consideran que varios síntomas (problemas de conducta, ansiedad, enuresis) podrían ser una expresión de depresión subyacente (15). Para los estudios clínicos sobre medicación, se

necesitaron definiciones más operacionales y un campo experimental activo comparó diversas definiciones en relación con los antecedentes familiares, la respuesta al tratamiento, el seguimiento a largo plazo, etcétera (16). La respuesta fue compleja ya que cierto descontrol de la conducta con irritabilidad crónica pronosticó de hecho depresión a una mayor edad (17,18), pero se pudo identificar un grupo central de alrededor del 1% de niños prepúberes con síntomas similares a los observados en los pacientes adultos deprimidos y tales niños respondieron al tratamiento (19,20), aunque las magnitudes de efecto variaron ampliamente en los estudios.

Estudios subsiguientes extendieron el tratamiento antidepresivo a los trastornos por ansiedad en los niños (21,22). En la actualidad estos son tratamientos farmacológicos con eficacia documentada para el trastorno por ansiedad generalizada en los niños, la ansiedad por separación, la ansiedad social y el trastorno por pánico (23,24).

Los estudios del trastorno obsesivo compulsivo de inicio en la infancia (25) condujeron al desarrollo de clínicas especializadas para estos niños en varios países y el reconocimiento de la asociación estrecha de este trastorno y el trastorno de Tourette (26). De nuevo, los estudios de tratamiento farmacológico, de doble ciego, comparativos con placebo, precisaron reunir un gran número de niños y el reconocimiento de que el trastorno obsesivo compulsivo podría diagnosticarse y valorarse mejor utilizando al niño como informante (27). Dado que un subgrupo de pacientes al parecer tuvo un inicio muy brusco de una variante grave del trastorno (así como tics motores y TDAH) relacionada con la infección estreptocócica, se introdujeron tratamientos muy innovadores en los que se utiliza plasmáferesis o administración de gammaglobulina intravenosa (28). El interés en los trastornos psiquiátricos agudos relacionados con la infección sigue siendo considerable con base en esos estudios y es un campo importante de investigación en el futuro.

Los antipsicóticos han sido un elemento fundamental del tratamiento de la psicosis infantil, adolescente y de inicio en la edad adulta (29). Los antipsicóticos en dosis bajas se utilizan con más frecuencia en psiquiatría infantil para el tratamiento del trastorno de Tourette y

de las conductas motoras repetitivas en general (30). La indicación clínica para los antipsicóticos también se ha extendido a los trastornos de la conducta, aunque sólo con tasas de eficacia moderadas (31,32).

Las publicaciones de estudios clínicos en psicofarmacología pediátrica fueron paralelas a la satisfacción de las opciones de tratamiento más amplias en el ejercicio clínico ordinario. Los residentes se sentían atraídos a la psiquiatría por los avances del tratamiento. La utilidad de las escalas de valoración y del diseño de doble ciego introdujo el enfoque basado en evidencia que modificó para siempre el campo. En tiempos más recientes, la investigación inicial en que se ha comparado la psicoterapia conductual y el tratamiento farmacológico ha revelado que la combinación de medicación y tratamiento no farmacológico es lo más eficaz en la depresión infantil, la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., 33). Esto ha dado lugar a un incremento en la aplicación y la aceptación de estos enfoques.

PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA: ¿DEMASIADO?

Hay una gran inquietud hoy día de que se trate en exceso a los niños con medicación, sobre todo en Estados Unidos. El cambio rápido a la atención médica con contención de costes ha dado lugar a una separación en la asistencia a la salud mental. Dado el mayor coste, los costes psiquiátricos se asignan principalmente a las clínicas de medicación. Las terapias no farmacológicas son proporcionadas principalmente por psicólogos, trabajadoras sociales y psicoterapeutas. Es posible, y conjeturo que es probable, que el incremento de la utilización de la medicación se deba en parte al deseo de los médicos de ser útiles con lo que tienen a la mano, dada su falta de flexibilidad con respecto a la administración de tratamiento alternativo.

Las tasas de incremento de prescripción de psicoactivos en los niños de Estados Unidos son alarmantes (30,34). Así mismo, se han vuelto más frecuentes los múltiples tratamientos con psicoactivos. Hay una amplia utilización de antipsicóticos atípicos en niños no psicóticos. Se ha comunicado un aumento de la prescripción de antidepresivos, sobre todo inhibidores selectivos de la recaptación

de serotonina (ISRS), en concreto para el TDAH. La duración del tratamiento con fármacos estimulantes también ha aumentado considerablemente (34-36). Es muy preocupante la tendencia a prescribir medicación (sobre todo estimulantes) en los niños preescolares (37). Un problema adicional es que los niños que están internados o que reciben asistencia o cuidados temporales parecen recibir dosis más altas y múltiples medicamentos en un grado muy alto (35).

Está claro que la frecuencia del tratamiento con estimulantes supera a la del TDAH estrictamente diagnosticado (38,39). Puesto que los estimulantes mejoran la función cognitiva independientemente del diagnóstico (4), es probable que los síntomas problemáticos individuales se estén tratando en niños que no cumplen todos los criterios diagnósticos para el TDAH. Este sigue siendo un tema muy debatido.

Si bien el tratamiento del TDAH en la infancia con estimulantes no aumenta el abuso de sustancias a una mayor edad (40), también es verdad que el tratamiento más prolongado del trastorno es más habitual hoy día. Esto ha planteado algunos problemas clínicos y éticos complejos (12). Si bien la administración de estimulantes a corto plazo con descansos de tratamiento no tuvieron una influencia a largo plazo sobre la estatura, la utilización más sostenida y prolongada de estos fármacos ha planteado esta cuestión una vez más (41). La identificación y el tratamiento del TDAH en adultos, sobre todo en aquellos sin un antecedente claro en la infancia, ha generado más debate; este sigue siendo un dilema clínico de gran interés reglamentario en Estados Unidos (42). Un foco de atención es la probabilidad de que los preparados de estimulantes de acción prolongada utilizados ampliamente hoy día puedan ser propensos a abuso (43).

Los antipsicóticos de primera generación conllevan un alto riesgo de discinesia tardía después de su utilización a largo plazo (44). Este fue un problema específico en pacientes internados y varios estados de la Unión Americana legislaron un descanso farmacológico anual con observación para los trastornos cinéticos.

En la actualidad el uso más frecuente de antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes también es un problema importante. Originalmente se pensaba que eran

más inocuos debido al menor riesgo de discinesia tardía, pero ahora se sabe que estos fármacos conllevan más riesgo de síndrome cardiometabólico, sobre todo en adolescentes (45). Estos compuestos farmacológicos siguen teniendo gran importancia, incluida la clozapina, el más eficaz (y tóxico) de todos para las psicosis infantiles (46,47). Sin embargo, el médico ahora tiene que ponderar el menor riesgo de acatisia y discinesia tardía tomando en cuenta el mayor riesgo de obesidad y síndrome cardiometabólico. En los estudios sobre la esquizofrenia en la infancia, el aumento de peso con la clozapina se presentaba con una alta frecuencia, posiblemente mayor que la de pacientes con inicio en la edad adulta (48).

La utilización de antipsicóticos en dosis bajas es generalizada en psiquiatría infantil para los trastornos de la conducta, como reforzamiento de los ISRS para el trastorno obsesivo compulsivo pediátrico, y para el trastorno de Tourette y los trastornos de tics motores (29). En conjunto, estos casos son mucho más frecuentes que los de las psicosis infantiles y son aún más alarmantes los problemas de obesidad y el síndrome cardiometabólico. Uno de los aspectos más perturbadores de la obesidad relacionada con fármacos en los niños es que la pérdida de peso ocurre de manera lenta y parcial cuando se suspende el fármaco.

El tratamiento con antidepresivos en los niños también ha sido objeto de críticas (49). Los estudios iniciales con antidepresivos tricíclicos no se han reproducido (50). Los resultados de estudios de doble ciego sobre los ISRS han sido más convincentes en los adolescentes (51), pero las magnitudes de efecto son muy variables y posiblemente son mejores las respuestas con la fluoxetina (52).

La ideación suicida en los niños que reciben antidepresivos se convirtió en una inquietud importante en 2004, cuando la Food and Drug Administration (FDA) emitió una advertencia (53). Esta acción debatida planteó inquietudes con respecto a que estos fármacos eficaces podrían no prescribirse para los niños con depresión grave (54). La acción de la FDA reflejó y alentó la suspicacia del público y la reacción contra la psicofarmacología pediátrica. Parte del problema fue la imposibilidad de distinguir entre la ideación suicida y la autolesión real, pero todos los que intervinieron en esta cuestión estuvieron de acuerdo en que

actualmente es inadecuada la vigilancia de los fármacos después de la aprobación para su comercialización (55).

PSICOFARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA: ¿CUÁL ES EL FUTURO?

En la historia inicial de nuestro campo los descubrimientos fortuitos condujeron a estudios de tratamiento farmacológico con considerables magnitudes de efecto. Aprovechando estos enfoques accidentales, se pueden lograr más avances en psicofarmacología con la exploración de grandes series de datos médicos a través de los sistemas médicos de un solo pagador que comprenden información tanto farmacológica como psiquiátrica. Esto podría llevar a un replanteamiento de las aplicaciones de los fármacos es decir, fármacos administrados para otros fines médicos pueden influir en la evolución de algunos trastornos psiquiátricos. Esta forma de «epidemiología psicofarmacológica» no se ha procurado de manera sistemática para los efectos del tratamiento en los trastornos mentales del niño o del adulto, aunque la epidemiología ha tenido gran importancia para los estudios de efectos adversos de los fármacos.

Desde el punto de vista clínico, ha habido interés en replantear la aplicación de riluzol para la utilización psiquiátrica (56). Este es un antagonista del glutamato aprobado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (57), que tuvo un apoyo teórico como tratamiento alternativo del trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes. Pese a los resultados preliminares promisorios (58,59), no obstante, un estudio de doble ciego no mostró ninguna eficacia importante (60).

La rapamicina, un inmunodepresor disponible en el comercio, ha resultado muy eficaz en el tratamiento de la esclerosis tuberosa, un trastorno genético infrecuente que se asocia a anomalías cerebrales difusas y somáticas y al trastorno de la gama del autismo (61). Este modelo de enfermedad infrecuente está originando propuestas de nuevas dianas terapéuticas (62,63) relacionadas con el papel de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos) en vías que afectan a la síntesis de proteínas, la división celular y el crecimiento celular.

Las mutaciones en el gen FMR1 (retardo mental por X frágil) pueden causar disfunciones cognitivas, TDAH, autismo y otros problemas socioemocionales.

Los estudios de los antagonistas de la vía del receptor del glutamato metabotrópico (mGluR5) en múltiples modelos animales del síndrome del X frágil han mostrado utilidad en diversas conductas (64). Se han concebido varios estudios de antagonistas de mGlu5 (65). Hay considerable optimismo con respecto a la utilidad final del estudio de éste y otros trastornos infrecuentes que afectan a genes individuales y que producen autismo, ya que las vías y dianas descubiertas pueden proporcionar información para investigar el tratamiento de poblaciones de pacientes más amplias (66).

Los modelos animales de autismo, TDAH, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia de base genética han generado posibles candidatos, pero esto no ha dado por resultado estudios clínicos satisfactorios. Este fracaso puede deberse a la complejidad de los trastornos humanos, en los cuales los modelos animales pueden resultar insatisfactorios. Es posible que los cambios espectaculares subyacentes a la evolución del cerebro nos vuelvan vulnerables a los trastornos mentales que son singularmente humanos. Los estudios de cerebros humanos posmortem en última instancia podrán generar nuevas dianas, ya que los estudios de expresión de genes de cerebros posmortem en el autismo han implicado a las vías tanto del desarrollo del cerebro como de respuestas inmunitarias (67).

Un obstáculo al descubrimiento de fármacos es nuestra comprensión limitada del desarrollo del cerebro humano. Las herramientas con las que contamos para medir el funcionamiento y la conectividad del cerebro están aumentando, pero apenas recientemente se ha contado con datos multimodales y normativos del desarrollo del cerebro y se están realizando estudios prospectivos extensos en Róterdam (68), San Diego (69) y Filadelfia (70). Los estudios de Róterdam se extenderán a partir del periodo prenatal hasta la adolescencia (68), pero la perspectiva para los nuevos tratamientos farmacológicos es remota.

Desde el punto de vista clínico hay una insatisfacción creciente con las entidades diagnósticas existentes, que son percibidas como demasiado heterogéneas y por tanto no útiles para el desarrollo de fármacos (71). El DSM-5 va a resaltar las dimensiones psicopatológicas y esto puede ser un paso adelante útil (72). Otros enfoques en la investigación

de tratamientos se han basado en fenotipos intermedios o biomarcadores específicos, entre ellos variables genéticas, como en el estudio sobre el glutamato antes señalado. El proyecto Criterios de Dominio de Investigación (73,74) conlleva la medición de marcadores fisiológicos, neurofisiológicos o de imágenes del cerebro para identificar a un subgrupo de pacientes o alternativamente para que se utilicen como una diana terapéutica. Los ejemplos de este enfoque podrían ser la sincronía sensorial como la inhibición prepulso, o las pruebas cognitivas específicas como la prueba de desempeño continuo o la prueba de California sobre aprendizaje verbal (75). En niños con trastornos por ansiedad se están proponiendo tratamientos más nuevos en relación con los patrones de activación del cerebro en respuesta a los estímulos de carga emocional y a la preferencia cognitiva asociados a estos trastornos (22).

Las células precursoras pluripotenciales inducidas en humanos parecerían ideales para el estudio de los trastornos de desarrollo neurológico. Utilizando el síndrome de Rett como un modelo, las neuronas derivadas de células precursoras pluripotenciales inducidas en el humano de personas con el síndrome han mostrado tener menos sinapsis y algunos defectos electrofisiológicos (76). Se está estudiando en varios centros la identificación de los mecanismos celulares de la esquizofrenia y el autismo con la posibilidad concomitante de estudios de tratamiento in vitro para normalizar las trayectorias del desarrollo (77).

Cabe esperar que el desarrollo de la neurociencia de aplicación clínica efectiva sea la respuesta final, pero esto no resuelve la escasez crítica de nuevos fármacos en investigación.

CONCLUSIONES

La psicofarmacología pediátrica históricamente ha sido un campo vibrante. El entusiasmo por los nuevos tratamientos, como los estimulantes y en tiempos más recientes los ISRS, no sólo fue útil para los pacientes por lo demás resistentes a otros fármacos, sino que inspiró a dos generaciones de académicos. Estos académicos aprovecharon los estudios de tratamiento para llevar a cabo ensayos farmacológicos y clínicos complejos.

En retrospectiva, es evidente que hay una sobreaceptación del tratamiento far-

macológico que conduce a una biología reduccionista. Las fuerzas de mercado en la asistencia sanitaria también impulsan el proceso de la prescripción excesiva (78).

En la actualidad hay nuevos enfoques imaginativos al diagnóstico psiquiátrico (como el proyecto Criterios de Dominio de Investigación) y los sorprendentes estudios de aplicación preclínica (como el estudio de las células precursoras pluripotenciales inducidas en humanos), pero los nuevos tratamientos farmacológicos lamentablemente siguen siendo remotos.

Bibliografía

1. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-85.
2. Griffiths AO. Enuresis and tricyclic antidepressants. *Br Med J* 1979;1:1213.
3. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP et al. Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal prepubertal boys. *Science* 1978;199:560-3.
4. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Weingartner H et al. Dextroamphetamine. Its cognitive and behavioral effects in normal and hyperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:933-43.
5. Porrino LJ, Rapoport JL, Behar D et al. A naturalistic assessment of the motor activity of hyperactive boys. II. Stimulant drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:688-93.
6. Barkley RA. Hyperactive girls and boys: stimulant drug effects on mother-child interactions. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:379-90.
7. Wells KC, Chi TC, Hinshaw SP et al. Treatment-related changes in objectively measured parenting behaviors in the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:649-57.
8. Johnston C, Pelham WE Jr. Maternal characteristics, ratings of child behavior, and mother-child interactions in families of children with externalizing disorders. *J Abnorm Child Psychol* 1990;18:407-17.
9. Flynn N, Rapoport J. Hyperactivity in open and traditional classroom environments. *J Spec Ed* 1976;10:286-90.
10. Hechtman L, Weiss G, Finklestein J et al. Hyperactives as young adults: preliminary report. *Can Med Assoc J* 1976;115:625-30.
11. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N et al. Hyperactive boys almost grown up. II. Status of subjects without a mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:13-8.
12. Shaffer D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1994;151:633-8.

13. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: psychopathology, sleep stage, and drug response. *Urol Clin North Am* 1980;7:361-77.
14. Puig-Antich JP, Perel JM, Chambers WJ. Imipramine treatment of prepubertal major depressive disorders: plasma levels and clinical response – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1980;16: 25-7.
15. Kashani JH, Husain A, Shekim WO et al. Current perspectives on childhood depression: an overview. *Am J Psychiatry* 1981;138:143-53.
16. Cytryn L, McKnew DH. Treatment issues in childhood depression. *Pediatr Ann* 1986;15:856-8.
17. Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ et al. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:764-72.
18. Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al. Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry* 2009;166:1048-54.
19. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA et al. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:229-37.
20. Rush AJ, Kovacs M, Beck AT et al. Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. *J Affect Disord* 1981;3:221-9.
21. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:21-8.
22. Pine DS, Helfinstein SM, Bar-Haim Y et al. Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:213-28.
23. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-91.
24. Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1696-707.
25. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:977-83.
26. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H et al. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29: 407-12.
27. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. Childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:767-75.
28. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004;113:907-11.
29. Findling RL, Horwitz SM, Birmaher B et al. Clinical characteristics of children receiving antipsychotic medication. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:311-9.
30. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:935-45.
31. McClellan J, Sikich L, Findling RL et al. Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:969-78.
32. Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:583-94.
33. Domino ME, Burns BJ, Silva SG et al. Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS. *Am J Psychiatry* 2008;165:588-96.
34. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26.
35. Zito JM, Safer DJ. Recent child pharmacoepidemiological findings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:5-9.
36. Zito JM. Pharmacoepidemiology: recent findings and challenges for child and adolescent psychopharmacology. *J Clin Psychiatry* 2007;68:966-7.
37. Zito JM, Safer DJ, dosReis S et al. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283: 1025-30.
38. Angold A, Erkanli A, Egger HL et al. Stimulant treatment for children: a community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:975-84.
39. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 837-44.
40. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008;165:604-9.
41. Swanson J, Greenhill L, Wigal T et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1304-13.
42. Frauger E, Pauly V, Natali F et al. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011;25:415-24.
43. Bright GM. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: results from a large-scale community survey. *Medscape J Med* 2008;10:111.
44. Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:537-45.
45. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
46. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
47. Shaw P, Sporn A, Gogtay N et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:721-30.
48. Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1349-56.
49. Thapar A, Collishaw S, Pine DS et al. Depression in adolescence. *Lancet* 2012;379:1056-67.
50. Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.
51. Pine DS. Treating children and adolescents with selective serotonin reuptake inhibitors: how long is appropriate? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12: 189-203.
52. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.
53. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
54. Vasa RA, Carlino AR, Pine DS. Pharmacotherapy of depressed children and adolescents: current issues and potential directions. *Biol Psychiatry* 2006;59: 1021-8.
55. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA et al. Suicidality and risk of suicide – definition, drug safety concerns, and a

- necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e1-21.
56. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2007;61:822-5.
 57. Festoff BW. Amyotrophic lateral sclerosis: current and future treatment strategies. *Drugs* 1996;51:28-44.
 58. Grant P, Song JY, Swedo SE. Review of the use of the glutamate antagonist riluzole in psychiatric disorders and a description of recent use in childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:309-15.
 59. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M et al. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:761-7.
 60. Grant PL. Personal communication, July 2012.
 61. Smalley S, Smith M, Tanguay P. Autism and psychiatric disorders in tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:382-3.
 62. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature* 2011;480:63-8.
 63. Ehninger D, Silva AJ. Rapamycin for treating tuberous sclerosis and autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011;17:78-87.
 64. Bear MF. Therapeutic implications of the mGluR theory of fragile X mental retardation. *Genes Brain Behav* 2005;4:393-8.
 65. DeColen G, Carpenter RL, Ocain TD et al. Mechanism-based approaches to treating fragile X. *Pharmacol Ther* 2010; 127: 78-93.
 66. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(3).
 67. Voineagu I, Wang X, Johnston P et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474:380-4.
 68. Jaddoe VW, van Duijn CM, van der Heijden AJ et al. The Generation R Study: design and cohort update 2010. *Eur J Epidemiol* 2010;25:823-41.
 69. Center for Human Development, UC San Diego. Pediatric Longitudinal Imaging, Neurocognition, and Genetics (PLING). www.chd.ucsd.edu.
 70. Gur RC, Richard J, Calkins ME et al. Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. *Neuropsychology* 2012;26:251-65.
 71. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. Developing constructs for psychopathology research: Research Domain Criteria. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631-9.
 72. Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009;166:645-50.
 73. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
 74. Craske MG. The R-DoC initiative: science and practice. *Depress Anxiety* 2012;29:253-6.
 75. Greenwood TA, Lazzaroni LC, Murray SS et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:930-46.
 76. Marchetto MC, Winner B, Gage FH. Pluripotent stem cells in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. *Hum Mol Genet* 2010;19:R71-6.
 77. Brennand KJ, Simone A, Tran N et al. Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. *Mol Psychiatry* 2012;17:1239-53.
 78. Eisenberg L. Past, present, and future of psychiatry: personal reflections. *Can J Psychiatry* 1997;42:705-13.

Psicofarmacología pediátrica: demasiado y muy poco

ERIC TAYLOR

Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

El resumen lúcido de Rapaport señala la medicación excesiva en niños estadounidenses, sobre todo para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la irritabilidad. Por el contrario, en muchos países se utiliza tan poco la medicación que parece probable que los niños en quienes podría ser útil no la reciben. El tratamiento insuficiente es tal vez un mayor problema global que la medicación excesiva.

En Europa se utilizan cada vez más los estimulantes, pero las tasas de utilización son mucho más bajas que la de 73 por 1.000 de Estados Unidos que señalaron en el año 2000 Angold et al (1). En un informe de una base de datos nacional del Reino Unido, entre los años 2003 y 2008, la prevalencia aumentó desde 4,8 hasta 9,2 por 1.000 en el intervalo de los 6 a los 12 años de edad, y desde 3,6 hasta 7,4 por 1.000 entre los 13 y 17 años de edad (2). En Francia, la tasa fue 1,8 por 1.000 en 2005 (3). En Italia, la utilización de estimulante era casi desconocida hasta que hace poco se autorizó a algunos centros para que recetaran. En todos estos países, en preescolares era demasiado infrecuente para hacer una estimación precisa. Por lo que respecta a otros tipos de medicación, algunos son debatidos (p. ej., los antipsicóticos en la esquizofrenia); otros se utilizan mucho menos en Europa que en Estados Unidos (p. ej., antipsicóticos para irritabilidad). ¿Qué factores influyen en estas llamativas diferencias?

Un primer factor es la disponibilidad de recetadores. Rapoport resalta que las fuerzas de mercado confinan a los psiquiatras estadounidenses a las «clínicas de medicación»; si algunas clínicas sólo utilizan medicación para tratar el TDAH, habría que dudar de si sus procedimientos son adecuados. Por el contrario, en el Reino Unido en muchas partes se cuenta con capacitación a los progenitores sin costo alguno, en tanto que escasean los recetadores —lo cual bien puede limitar la necesidad y la utilización de medicación. En muchos países, la falta de servicios de psiquiatría

en general, y de profesionales calificados para recetar en concreto, restringen todos los servicios terapéuticos, incluida la medicación. Una capacitación satisfactoria del personal paramédico podría permitir incorporar en el tratamiento intervenciones farmacológicas tanto como conductuales.

Otro factor percibido es la eficacia de los fármacos y las alternativas. En algunos países con bajas tasas de prescripción, las intervenciones no farmacéuticas se consideran como más o menos equivalentes a los fármacos. Las directrices europeas y las del National Institute for Clinical Excellence (NICE, 4) de Reino Unido recomiendan métodos farmacológicos y psicológicos (sobre todo conductuales) pues son eficaces y rentables, por lo menos para los casos de gravedad leve o moderada. Así mismo, las directrices del Reino Unido para el tratamiento de la depresión en la infancia recomiendan que se utilice sólo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina después de tres meses de tratamiento psicológico —recomendación que tal vez se ha vuelto obsoleta tras los estudios recientes que arguyen que la combinación de ambos es más eficaz y más inocua que cualquiera de los dos tratamientos por separado.

Por otra parte, un metanálisis reciente de intervenciones no farmacológicas en el TDAH arroja ciertas dudas sobre la utilidad de los tratamientos como la capacitación de los progenitores orientada a la conducta —y de hecho de la mayor parte de las intervenciones relacionadas con la alimentación— (5). La evidencia sobre la eficacia depende de las evaluaciones de los padres que han intervenido personalmente en la administración del tratamiento y por tanto tal vez no sean imparciales. Las evaluaciones y valoraciones de los maestros —por observadores con enmascaramiento— parecen indicar magnitudes de efecto mucho más pequeñas. Desde luego, esto no significa que los tratamientos administrados por los progenitores sean inútiles. Aun cuando los efectos útiles dependan de cada situación e incluso aun cuando representen actitudes de los padres más positivas en vez de un cambio profundo en los niños, de todas maneras siguen siendo útiles. No obstante, puede ser necesaria alguna revaloración de la potencia de la medi-

cación en relación con las intervenciones psicológicas. Si de acuerdo con las recomendaciones europeas, se proporcionase medicación para la mayoría de los que cumplen la definición de trastorno hiperkinético (alrededor de 1% de los niños de edad escolar) de la Organización Mundial de la Salud y a los niños con TDAH que no alcanzan a cumplir los criterios para el diagnóstico del trastorno hiperkinético (aproximadamente 4%) y que no responden a las intervenciones en la conducta (tal vez la mitad del 4%), entonces son alrededor de 30 por 1.000 los niños aptos para tratamiento. Desde luego, no todos los niños acudirían o debieran acudir para recibirlo, pero es difícil no llegar a la conclusión de que países como Inglaterra y Francia están utilizando menos métodos psicofarmacológicos que lo que sería óptimo para la salud infantil.

Un tercer factor escultural. La sobreutilización percibida de la medicación en Estados Unidos ha generado una amplia crítica en los medios de comunicación en Europa, y en algunos casos llega a campañas hostiles contra médicos individuales. Los ánimos son encendidos por la oposición a la psiquiatría biológica, por ejemplo, desde las perspectivas sociológica y psicoanalítica y desde la postura política antiestadounidense. La polarización resultante puede interferir en una utilización equilibrada y discriminativa.

Un cuarto factor está representado por los efectos adversos. Diferentes percepciones de los peligros de los fármacos influyen en las autoridades de salud y en los recetadores. La clozapina, por ejemplo, es regulada por ley en algunos países a causa de sus riesgos hematológicos; en otros, como en algunos países ex soviéticos, es posible que se recete en la misma forma que otros antipsicóticos. A veces se hace referencia a los efectos metabólicos y causantes de obesidad de los antipsicóticos de segunda generación para justificar la prohibición de su empleo en la agresión no psicótica en todos los casos, excepto en los más graves (6), en tanto que su amplia utilización para este propósito en algunos lugares de Estados Unidos significa que se consideran controlables con dosis bajas y una vigilancia satisfactoria.

Las recomendaciones europeas detalladas para el TDAH basadas en el análisis sistemático (7) han indicado que los peligros de los estimulantes son escasos y controlables. Es improbable que la administración oral (sobre todo de los preparados de acción prolongada) conduzca a un uso inadecuado. No obstante, el temor a provocar dependencia ha hecho que en algunos países se limite la disponibilidad.

Un factor final es la incertidumbre de las indicaciones. La mayoría de los problemas de salud mental infantil se distribuyen en la población como dimensiones continuadas. Por tanto, representa una verdadera dificultad determinar dónde aplicar umbrales para la utilización de la medicación, o cómo determinar el equilibrio entre la medicación y el tratamiento psicológico. En el caso del TDAH, NICE (4) utilizó un reanálisis de un extenso estudio estadounidense para

recomendar un umbral para el empleo de la medicación como tratamiento inicial, que corresponde a la definición de «trastorno hiperactivo» de la ICD-10 (TDAH grave, generalizado y que produce alteraciones).

En resumen, las grandes diferencias internacionales en el empleo de los fármacos psicoactivos provienen de actitudes profesionales y culturales. Se debería ampliar y aplicar la base de evidencia sobre los resultados clínicos.

Bibliografía

1. Angold A, Erkanli A, Egger HL et al. Stimulant treatment for children: a community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:975-84.
2. McCarthy S, Wilton L, Murray ML et al. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents

and adults in UK primary care. *BMC Psychiatry* 2012;12:78.

3. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:311-7.
4. National Institute for Clinical Excellence. Guidelines for the assessment and management of ADHD. London: NICE, 2004.
5. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170:275-89.
6. Morgan S, Taylor E. Antipsychotic drugs in children with autism. *BMJ* 2007;334:1069-70.
7. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:17-37.

¿Cuál es el siguiente paso para la psiquiatría del desarrollo?

JAMES F. LECKMAN

Child Study Center, Yale University, New Haven, CT 06520, USA

J. Rapoport presenta un resumen exacto y reflexivo de la historia y el estado actual de la psicofarmacología pediátrica. Desde el estudio de Bradley en 1937 en torno al empleo de la benzedrina en niños con problemas de la conducta (1), la psicofarmacología pediátrica ha estado con nosotros. Sin embargo, la psicoterapia de orientación psicoanalítica era el tratamiento generalmente preferido para los niños y adolescentes en Estados Unidos hasta finales de la década de 1970, cuando las cosas comenzaron a cambiar. Hacia el año 2002, con la publicación de la primera edición de *Psicofarmacología Pediátrica* (2) y la aparición de *Journal of Pediatric Psychopharmacology*, la utilización de medicación psicoactiva en los niños se ha vuelto la tendencia principal en Estados Unidos, aunque sigue siendo problemática para grandes segmentos de la población general en Europa y otras regiones del mundo, incluida Sudamérica.

No hay dudas de que para muchos niños el empleo de fármacos psicoactivos ha sido útil. Así que, desde mi perspectiva, la psicofarmacología pediátrica continuará con nosotros. Rapoport resume muchos de estos avances. Sin embargo,

lamentablemente, hay muchos niños en quienes los efectos positivos son moderados en el mejor de los casos.

Necesitamos nuevos fármacos, pero la industria farmacéutica se ha vuelto cautelosa. En su mayor parte están satisfechos con investigar análogos de compuestos eficaces. ¿Cuántos derivados de fármacos estimulantes se están comercializando, por no mencionar los inhibidores de la recaptación de serotonina y los antipsicóticos?

Como lo señala Rapoport, también son congruentes las tentativas para utilizar con distintos fines los compuestos disponibles inicialmente creados para otras indicaciones. Aquí resulta interesante recordar que los antipsicóticos fueron utilizados primero por los cirujanos para potenciar los efectos de anestésicos y analgésicos y que la cicloserina en un principio se utilizó como un antibiótico para tratar la tuberculosis.

Una parte importante de mi investigación y ejercicio clínico está enfocada en el síndrome de Tourette (ST), para el cual no contamos con fármacos ideales (eficaces con efectos secundarios mínimos). En consecuencia, estamos en medio de intentar diversos compuestos, algunos de los cuales son nuevos y otros se han estado investigando para otras indicaciones. Por ejemplo, los hallazgos genéticos recientes

que indican la intervención de las vías histaminérgicas centrales (3,4) han conducido a la ejecución de un estudio clínico sobre los antagonistas del receptor de histamina H1, utilizando un compuesto empleado inicialmente para el tratamiento de la obesidad. Ahora estamos valorando la serie de datos disponibles en torno al empleo de los suplementos nutricionales. Aquí también es conveniente la cautela. Una vez que las compañías nutricionales reconocen el potencial comercial de sus productos, las presiones económicas y clínicas probablemente impulsarán a la creación de productos comercializados aun con más intensidad.

Lo que es más importante, debemos implementar y sostener los esfuerzos para basarnos en las fortalezas y los intereses de niños adolescentes con dificultades de la conducta y emocionales y encontrar formas de aprovechar los avances en las neurociencias del desarrollo para intensificar su desarrollo cognitivo y emocional. Esto hace eco del foro reciente en *World Psychiatry* sobre «Salud mental positiva: modelos y repercusiones clínicas» (5). Cuando atiendo un nuevo caso en nuestra clínica, a menudo les pido a los padres que «presuman» sobre su niño e indiquen cuáles son sus actividades favoritas y cuáles habilidades está desarrollando. En el caso del síndrome

de Tourette, el participar en actividades exige una atención enfocada y un control motor, por ejemplo, el ejecutar un instrumento musical y el practicar un arte marcial, disminuye notablemente los tics motores y vocales (6). En consecuencia, el alentar a los padres a que se basen en esos intereses y en las capacidades innatas del niño puede ser un camino a un futuro más positivo. Por ejemplo, el éxito en las actividades deportivas puede mejorar la aptitud física del niño, su autoestima y conectividad social. Esto, junto con la extensa literatura animal que indica que el ejercicio intensifica el desarrollo neural, incluida la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de las neuronas, la sinpatogénesis y la mielinización, proporciona un fundamento sólido para valorar las intervenciones que comprenden los programas de ejercicio físico con regularidad (7).

Basándose en las investigaciones de Klingberg y asociados, también hay una serie de datos creciente indicativos de que los juegos de computadora enfocados en la memoria operativa y en otras capacidades cognitivas pueden reducir los síntomas de inatención en niños pequeños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y también aumentar la inteligencia fluida en los preescolares con desarrollo típico (8,9). Es prematuro afirmar cuán eficaces serán los programas de entrenamiento cognitivo más avanzados concebidos para expandir el horizonte más allá de la memoria operativa e incluir otras destrezas cognitivas (p. ej., atención sostenida, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, formación de categorías, reconocimiento de patrones y pensamiento inductivo), en combinación sinérgica con actividades deportivas aeróbicas cuyo propósito es mejorar las mismas capacidades cognitivas. En la actualidad se están llevando a cabo estos estudios. Otra intervención basada en las neurociencias, la neuroretroalimentación, también muestra perspectivas favorables para el TDAH, pero se necesitan más datos que guíen sobre su empleo (10,11).

Es posible que tales intervenciones emerjan como complementarias, si no es que posibles alternativas, a las opciones de tratamiento farmacológico (12). El tiempo lo dirá, pero hay una verdadera posibilidad de que tengan efectos positivos en el desarrollo neurológico y también en el bienestar subjetivo de niños y adolescentes.

Para terminar quiero señalar brevemente algunos campos de interés. En

primer lugar, con el advenimiento de la psicofarmacología pediátrica hemos visto un alejamiento de la perspectiva del «niño integral» y de sus fortalezas y debilidades en diversos dominios y contextos y hemos prestado más atención a sus «síntomas». Esto ha originado una reificación de las entidades diagnósticas y comorbilidades. Nuestros sistemas de clasificación diagnóstica distan mucho de ser perfectos. Cada niño es único y no simplemente un niño con TDAH o ST o trastorno de la gama del autismo o trastorno obsesivo-compulsivo. A menudo los límites entre los trastornos específicos son vagos en el mejor de los casos. Luego, este enfoque en el diagnóstico y los éxitos de la psicofarmacología pediátrica han originado muchos programas para capacitar a psiquiatras del desarrollo a fin de que se conviertan esencialmente en expertos en el «manejo de la medicación» más que en profesionales clínicos que atienden al niño y a su familia de manera integral.

Por último, pero no menos importante, como lo señala Rapoport, muchos compuestos psicoactivos tienen efectos secundarios adversos. La mayor parte de los efectos adversos agudos que aparecen al inicio son adecuadamente bien conocidos pero en muchos casos los efectos a largo plazo de estos compuestos sobre el desarrollo neurológico no han sido investigados en grado importante. Por ejemplo, un análisis sistemático reciente claramente indica que una proporción considerable de niños y adolescentes con trastornos depresivos (11,2%) y ansiedad (13,8%) tratados con antidepresivos presentan efectos secundarios en la conducta, como una activación excesiva de la excitación (13). Estas tasas son tres a 10 veces más altas que durante el tratamiento con un placebo. Así mismo, se dispone de datos de los registros daneses que indican que en un subgrupo de niños la utilización de altas dosis de psicoestimulantes puede tener efectos adversos a largo plazo sobre la función cardíaca (14). Otro aspecto de interés es el empleo de psicoactivos durante el embarazo y sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico del feto. Los modelos de animales ayudarán a aclarar estos riesgos pero persistirán los dilemas éticos que afronta el profesional clínico que proporciona tratamiento (15).

Bibliografía

1. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-81.

2. Martin A, Scahill L, Charney DS et al (eds). *Pediatric psychopharmacology: principles and practice*. Oxford: Blackwell, 2002.
3. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:1901-8.
4. Fernandez TV, Sanders SJ, Yurkiewicz IR et al. Rare copy number variants in Tourette syndrome disrupt genes in histaminergic pathways and overlap with autism. *Biol Psychiatry* 2012;71:392-402.
5. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012;11:93-9.
6. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L et al. Phenomenology of tics and sensory urges: the self under siege. In: Martino D, Leckman JF (eds). *Tourette syndrome*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
7. Diamond A, Amso D. Contributions of neuroscience to our understanding of cognitive development. *Curr Dir Psychol Sci* 2008;17:136-41.
8. Berwid OG, Halperin JM. Emerging support for a role of exercise in attention deficit/hyperactivity disorder intervention planning. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:543-51.
9. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:177-86.
10. Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH et al. Neurofeedback in children with ADHD: validation and challenges. *Expert Rev Neurother* 2012;12:447-60.
11. Moriyama TS, Polanczyk G, Caye A et al. Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics* 2012;9:588-98.
12. Rabipour S, Raz A. Training the brain: fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain Cogn* 2012;79:159-79.
13. Offidani E, Fava GA, Tomba E et al. Excessive mood-elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:132-41.
14. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF et al. Non-fatal cardiovascular adverse effects of stimulant treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder: a cohort study of prospective national registries. Submitted for publication.
15. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:672-7.

La prescripción de psicoactivos a niños y adolescentes: *¿quo vadis?*

CHRISTOPH U. CORRELL^{1,3},
TOBIAS GERHARD^{4,5},
MARK OLFSON⁶

¹Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore -Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, NY, USA; ²Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Feinstein Institute for Medical Research, North Shore - Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, NY, USA; ⁴Department of Pharmacy Practice and Administration, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA; ⁵Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research, Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA; ⁶New York State Psychiatric Institute/Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, NY, USA

La infancia y la adolescencia es un periodo de crecimiento biológico psicológico y social extraordinario. Sin embargo, en estos periodos las personas también son vulnerables a trastornos del desarrollo saludable. De hecho, un sorprendente 50% de todos los trastornos psiquiátricos de los adultos se manifiestan a los 14 años de edad y un 75% hacia los 24 años de edad (1). Por otra parte, dos tercios de los trastornos psiquiátricos de aparición en la infancia son moderados o graves (2) y la mayor parte persisten en la edad adulta (3). Tales tendencias claramente indican la importancia de identificar y tratar apropiadamente los trastornos psiquiátricos lo más pronto posible para proteger el desarrollo sano y reducir el sufrimiento individual y las repercusiones sociales.

Como lo describe elocuentemente J. Rapoport, se ha logrado una serie de avances importantes en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los niños. Después de decenios de fiarse casi exclusivamente en las intervenciones psicológicas y conductuales, los avances psicofarmacológicos han proporcionado importantes herramientas de tratamiento biológico para los trastornos psiquiátricos graves de los niños. El advenimiento de la psicofarmacología moderna, con su enfoque en estudios de grupo paralelo, randomizados y comparativos, en muestras considerables, ha aportado más datos sobre la eficacia y la tolerabilidad de las clases de fármacos psicoactivos principales en los niños (4). Este progreso se ha facilitado porque los organismos regula-

dores fomentan y, en tiempos más recientes, exigen estudios adecuados de los farmacoactivos en pacientes pediátricos.

No obstante, como lo señala Rapoport, sigue habiendo muchos retos. Se ha limitado el enfoque a los estudios a corto plazo y se carece de información suficiente sobre los efectos a más largo plazo y menos frecuentes pero potencialmente graves. Se ha prestado insuficiente atención a los efectos de psicoactivos de prescripción frecuente sobre el desarrollo y se sabe muy poco sobre la tolerabilidad y la eficacia de la prescripción para indicaciones extraoficiales. Es más, la producción de fármacos psiquiátricos se ha visto limitada a mecanismos de acción relativamente escasos e inespecíficos y se sabe mucho menos sobre la eficacia de los fármacos para las manifestaciones iniciales de las enfermedades en comparación con los trastornos más crónicos. La producción adecuada de psicoactivos se ve impedida por la comprensión limitada de la fisiopatología de los trastornos que queremos tratar. En este contexto, el proyecto Criterios de Dominio de Investigación y otras iniciativas recientes descritas por Rapoport ayudan a las investigaciones de la estructura sobre los procesos patológicos subyacentes que se necesitan para identificar nuevas dianas terapéuticas.

Aunque ahora se comprende que los trastornos psiquiátricos tienen orígenes biológicos, psicológicos y sociales, que exigen intervenciones en todos los dominios, los métodos de tratamiento unilaterales predominan en muchos países y ámbitos. En concreto, en Estados Unidos, se ha externado gran preocupación con respecto a los métodos terapéuticos reduccionistas con enfoques muy limitados que se centran sólo en el tratamiento farmacológico (5). Los posibles motivos son la escasez local y regional de personal capacitado en los tratamientos psicosociales con fundamento científico, la falta de partidarios poderosos y bien financiados de los tratamientos psicosociales, los desacuerdos ideológicos entre psicoterapeutas, la falta de incentivos económicos para aplicar psicoterapia en muchos planes de seguros públicos y privados y la carga de tiempo adicional que conllevan las intervenciones psicológicas. Muchas familias no están dispuestas a participar en la psicoterapia o no pueden asistir a las

consultas con regularidad. También se ha criticado la tendencia de algunos médicos a llegar a un «arreglo rápido». No obstante, con demasiada frecuencia niños y adolescentes son llevados a un profesional de la salud mental pediátrica sólo en momentos de grandes dificultades y cuando se necesitan urgentemente medidas que reduzcan los síntomas agobiantes, mejoren el funcionamiento alterado y permitan a los niños permanecer en el sistema educativo actual o avancen al siguiente grado escolar. En estos casos, los progenitores y el personal escolar pueden exigir resultados rápidos. Las listas de espera para el tratamiento psicosocial y los periodos más prolongados hasta el control de los síntomas iniciales pueden disminuir más lo atractivo de la psicoterapia.

Aunque el aumento de las recetas no permite distinguir el tratamiento adecuado de la sobreutilización, sigue habiendo inquietudes en torno a la prescripción excesiva de psicoactivos a los niños, sobre todo a aquellos con síntomas conductuales, y a los preescolares (5). Estas inquietudes se enfocan en los efectos adversos, más que nada en los efectos cardiometabólicos que pueden abreviar la vida (6) y que se vigilan en forma inadecuada, la utilización insuficiente para tratamientos psicosociales antes, durante o después del tratamiento farmacológico con psicoactivos y la utilización de psicoactivos para trastornos con una base científica no bien desarrollada.

Pese a las crecientes inversiones privadas y públicas en investigación, el número de nuevas clases de fármacos que se incorporan en los estudios clínicos han descendido en los últimos dos decenios, al igual que en general la introducción de nuevos fármacos en todo el mundo (7). Muchas compañías farmacéuticas recientemente han suspendido la investigación en torno a los trastornos del sistema nervioso central. Aunque esta es una reacción comprensible a la disponibilidad de fármacos genéricos, los intentos fallidos para el descubrimiento de nuevos mecanismos de acción, y la disminución de los márgenes de utilidad, ya que la menor inversión minimiza las oportunidades de tales nuevos fármacos tan necesarios. Además de las iniciativas académicas de vanguardia señaladas por Rapoport, se debiera dar más importancia a los objeti-

vos de prevención y a los tratamientos de niños y adultos. Dado que los trastornos iniciales por lo general ocurren durante la infancia y la adolescencia, se debieran investigar fármacos con propiedades neurotróficas, neuromoduladoras, antiapoptóticas y antiinflamatorias y los que contrarrestan la lesión oxidativa.

El desplazamiento de los fenotipos inmediato a intermedio y el enfoque en biomarcadores de la enfermedad así como la respuesta al tratamiento serán importantes para cumplir la meta decisiva de la equiparación más personalizada de los pacientes con las intervenciones. La decisión de las autoridades sanitarias de permitir a las compañías farmacéuticas que comercialicen pruebas adjuntas si pueden identificar a subgrupos de pacientes que muy posiblemente se beneficien de sus medicamentos es un paso bien venido para incentivar la producción de fármacos aplicables a subgrupos de pacientes identificables. No obstante, la mayor parte de los avances de la próxima generación en psicofarmacología y psicofarmacología

pediátrica posiblemente dependerán de la identificación de los mecanismos patógenos de las enfermedades, su persistencia y evolución.

Cabe esperar que el refinamiento creciente de las herramientas tecnológicas y los métodos neurocientíficos aporten nuevos descubrimientos. Así mismo, las extensas series de datos de registros también son muy necesarias para valorar la tolerabilidad a largo plazo en ámbitos naturalistas, como lo son la caracterización de gran calidad de los pacientes y la ejecución de estudios clínicos, a fin de valorar satisfactoriamente y transferir los nuevos tratamientos farmacológicos a la asistencia clínica.

Bibliografía

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62: 593-602.
2. Kessler RC, Avenevoli S, Costello J et al. Severity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:381-9.
3. Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults?. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:1015-25.
4. Correll CU, Kratochvil CJ, March J. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72:655-70.
5. Olfson M, Blanco C, Liu SM et al. National trends in the office-based treatment of children and adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1247-56.
6. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of atypical antipsychotics during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1763-71.
7. Moses H, Martin JB. Biomedical research and health advances. *N Engl J Med* 2011;364:567-71.

Neuropsicofarmacología infantil: buenas noticias... el vaso está medio lleno

CELSO ARANGO

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

J. Rapoport ilustra muy bien el pasado y el presente de la neuropsicofarmacología pediátrica y, lo que es incluso más interesante, también conjetura en torno al futuro de este campo. Plantea el debate desde la perspectiva de la mayor o menor prescripción que la necesaria de psicoactivos en niños y adolescentes, con las repercusiones clínicas pertinentes y las controversias diagnósticas vinculadas al mismo. Abordaré el debate desde un punto de vista complementario, el de los riesgos y oportunidades para la neuropsicofarmacología infantil.

Comencemos con la parte vacía del vaso. Estoy de acuerdo con Rapoport en que estamos muy lejos del descubrimiento de nuevos fármacos que curen o modifiquen espectacularmente la evolución de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes. Primero debemos descubrir lo que se necesita arreglar o

reparar, es decir, la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos a un nivel molecular. Sólo entonces podremos producir fármacos dirigidos a modificar mecanismos biológicos conocidos a priori. Esto convierte al campo de la neuropsicofarmacología en una cuestión riesgosa: los viejos paradigmas (p. ej., la liberación de monoamina, el bloqueo de la dopamina) parecen estar agotados, en tanto que la investigación de nuevos mecanismos de acción es incierta, pues en la mayoría de los casos carecemos de la base científica que debiera impulsar la investigación de tales fármacos nuevos. Esto es incluso más aplicable en épocas de crisis económica, en que las compañías farmacéuticas gravitan hacia los mercados más seguros, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Esta es una amenaza evidente para la investigación de nuevos fármacos destinados a tratar los trastornos mentales con gran prevalencia y que producen gran discapacidad. La retirada de las grandes compañías farmacéuticas del campo de la neuropsicofarmacología es una consecuencia de algunos de estos problemas (1).

Volviendo ahora a la parte medio llena del vaso, tenemos que reconocer que si bien el campo de la psicofarmacología pediátrica siempre ha estado rezagado con respecto al de la neuropsicofarmacología del adulto, esto se ha estado modificando en el último decenio, pues tanto la US Food and Drug Administration (Acta de Equidad de Investigación Pediátrica, 2003) como la Agencia Europea de Medicamentos (Reglamento 1901/2006) y 1902/2006) no sólo han proporcionado patentes de extensión para las compañías farmacéuticas que tienen planes de desarrollo en el ámbito pediátrico sino también han exigido a las compañías llevar a cabo estudios clínicos en niños, si sus fármacos tienen el potencial de utilizarse en esa población, cuando solicitan la aprobación para indicaciones en los adultos. Durante muchos años se han utilizado en niños fármacos con eficacia demostrada en adultos, sin indicios de eficacia o inocuidad y tolerabilidad. Esto ya no va a ocurrir si estas reglas se mantienen en vigor. La otra cara de la moneda es la dificultad que las compañías farmacéuticas afrontan para incorporar a

los pacientes en estos estudios clínicos y la carga económica que se añade al costo extremadamente elevado del desarrollo de fármacos. Si bien está claro que son necesarios los datos derivados de poblaciones pediátricas, esto no debiera ser a expensas de volver no costeable el negocio del desarrollo de fármacos para los trastornos mentales. No obstante, los psiquiatras debiéramos aprovechar las ventajas de la enorme cantidad de datos generados por estos estudios clínicos pediátricos realizados para muchos trastornos psiquiátricos (2). Algunos datos también son de gran utilidad para valorar hipótesis no relacionadas con los fármacos, como las relativas a la evolución clínica y los indicadores pronósticos de los trastornos mentales pediátricos que proporcionan los estudios longitudinales con extensas muestras de pacientes.

La elevada tasa de prescripción de fármacos, como los antipsicóticos y los estimulantes en los niños, que se ha comunicado en Estados Unidos (3,4), de ninguna manera es la regla en Europa, aunque también han aumentado las tasas de prescripción de psicoactivos, en mucho menor grado, en algunos países de la Unión Europea (5). Es preocupante ver que la tasa de prescripción de antipsicóticos en Estados Unidos es aproximadamente cinco veces mayor que la prevalencia de los trastornos psicóticos en la población pediátrica. Esto claramente significa que tales fármacos están recetando sin indicios o sólo con indicios mínimos de su eficacia, como es el caso de los trastornos de la conducta sin retraso mental.

Puesto que muchos de estos fármacos ya tienen vencida su patente, se necesita financiar más estudios clínicos con recursos públicos. Puesto que es necesario incorporar muchos pacientes para estos estudios y esta no es una tarea fácil, parece muy importante priorizar este tipo de estudios entre los comenzados por iniciativa de la Comisión Europea o el National Institute of Mental Health. Las redes como la neuropsicofarmacología

infantil y de la adolescencia establecidas por el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología también son una forma excelente de mejorar el alistamiento en centros con un bagaje sólido en este campo.

Aunque la mayor parte se descubre de manera fortuita, puesto que carecemos del conocimiento de la fisiopatología necesaria para dirigir las dianas terapéuticas, algunos fármacos utilizados en psiquiatría pediátrica tienen magnitudes de efecto mayores que los utilizados en otros campos de la medicina. Por ejemplo, los medicamentos prescritos para asma, cefalea o dermatitis atópica tienen magnitudes de efecto inferiores a las de los utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Aun así, son mucho menos debatidos. Ahora no debiéramos permitir que el estigma relacionado con la enfermedad mental nos impida proporcionar el tratamiento correcto a nuestros pacientes. Si esto ocurriese, el estigma tendría el doble efecto perjudicial de marginarlos y privarlos de los efectos positivos de los fármacos que mejoran su calidad de vida y funcionamiento.

Estamos bajo un atento escrutinio y algunas movimientaciones recientes en Estados Unidos (prescripción de fármacos a niños menores de 7 años de edad con trastorno de trastorno bipolar) son contraproducentes en nuestro campo. Se ha requerido un gran esfuerzo y profesionales excelentes como J. Rapoport para llegar a donde estamos ahora. Debíamos aprovechar las ventajas de las nuevas oportunidades, como los estudios de psiquiatría aplicada que nos permiten valorar los efectos de variantes genéticas o de cambios moleculares inducidos sobre la conducta. Estos comprenden estudios de cohortes extensas que ilustran el desarrollo normal y anormal o la gran cantidad de datos sobre la eficacia a corto y a largo plazo, inocuidad y tolerabilidad de nuevos fármacos que ahora se está solicitando producir a las compañías farmacéuticas.

Otra oportunidad es la perspectiva cada vez más aceptada de que debiéramos enfocarnos en la intervención temprana y la prevención y que la mayor parte de los trastornos psiquiátricos se presentan durante la infancia y la adolescencia (6). Esto debiera modificar el objetivo, no sólo del descubrimiento de fármacos sino también de métodos terapéuticos en general, hacia una población de menor edad que la que suele incluirse en los estudios clínicos.

No debiéramos desperdiciar estas oportunidades o cocinar nuestro propio ganso por divergir de los algoritmos de tratamiento con fundamento científico. Es la salud mental de nuestros niños lo que está en juego.

Bibliografía

1. Nutt D, Goodwin G. ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: report prepared for ECNP by David Nutt and Guy Goodwin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:495-9.
2. Arango C. Child and adolescent neuropsychopharmacology: now or never. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:563-4.
3. Olfson M, Blanco C, Liu SM et al. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1247-56.
4. Barry CL, Martin A, Busch SH. ADHD medication use following FDA risk warnings. *J Ment Health Policy Econ* 2012;15:119-25.
5. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:621-45.
6. Arango C. Someone is not listening to the facts: there is little psychiatry outside child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:475-6.

De lo demasiado y muy poco hacia la psiquiatría estratificada y la fisiopatología

FRANCISCO XAVIER CASTELLANOS

Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA; NYU Langone Medical Center, One Park Avenue, NY 10016, USA

Como lo señala J. Rapoport en su comentario incisivo, la psicofarmacología pediátrica está ahora en la encrucijada de demasiado y muy poco. Sin duda el número de opciones con que ahora cuentan los profesionales clínicos dista mucho de los recursos que los médicos podían aprovechar hace incluso dos decenios. Sin embargo, la apreciación de esta aparente cornucopia se ve contrarrestada si tomamos en cuenta cuan limitados tienden a ser los efectos positivos terapéuticos al analizarlos en estudios comparativos y observamos cada vez más los múltiples efectos secundarios que inevitablemente se presentan. Muy poca utilidad, demasiados efectos adversos.

Rapoport de manera elocuente hace eco de la observación de que todas nuestras opciones psicofarmacológicas actuales surgieron como resultado del azar en torno a trastornos que ya no existen, principalmente la capacidad de observar muy bien las respuestas de los pacientes a las pruebas de tratamiento sistemático durante hospitalizaciones prolongadas (1). Para que avance el campo, nos insta a buscar formas de recapturar las oportunidades que una vez más nos puedan llevar al descubrimiento fortuito. Una ventaja de la extensión de los beneficios de la atención a la salud en Estados Unidos, llamada «Obamasistencia», es el requisito de que se adopte en general los registros médicos electrónicos. Tales sistemas podrían representar la base de la «epidemiología psicofarmacológica» en lo que seguramente es el sistema de atención a la salud más osado en el mundo industrializado. Hasta ahora, gran parte de la experimentación clínica realizada en condiciones de aparente necesidad ha sido inaccesible a los investigadores. La adopción de sistemas de registros médicos armonizados que pueden ser investigables, mientras se protege la privacidad y confidencialidad de los pacientes, podría representar la infraestructura esencial para volver a captar la serendipia (1).

Sin embargo, es improbable que el simple recorrido de extensas series de datos genere mucha recompensa clínica. La aguja de la utilidad terapéutica esporádica es demasiado delgada para hallarse en el pajar de la complejidad clínica y la torre de Babel de los registros clínicos existentes. Como lo señala Rapoport, el optimismo con respecto a la utilización de fármacos antiguos para diferentes fines en los trastornos psiquiátricos no ha coincidido con gran parte de los indicios de eficacia hasta el momento. La respuesta, cabe esperar, yace en cambiar de la meta distante ilusoria de la «medicina personalizada» hasta la más modesta y alcanzable de la «psiquiatría estratificada», como recientemente se recomendó en el contexto de la investigación de pruebas clínicas (2). Según lo demuestra el ejemplo del factor de crecimiento epidérmico humano subtipo 2 (HER2) en el cáncer de mama, ovárico, endometrial, pulmonar no microcítico e incluso en el cáncer gástrico (2), la identificación de medios eficaces para estratificar con base en el pronóstico puede conducir a la creación de nuevos agentes terapéuticos eficaces, en este caso, el anticuerpo monoclonal trastuzumab, también conocido como Herceptin.

Así que ¿Cuáles enseñanzas podemos aprender de los avances en terapia molecular que se han logrado en oncología? Principalmente, que debemos reactivar nuestros esfuerzos para comprender la fisiopatología. Puesto que los psiquiatras no podemos lograr acceso al tejido cerebral con la misma facilidad que los oncólogos sondean muestras de tumores, tendremos que crear más métodos indirectos, como los que están basados en las células precursoras pluripotentes inducidas en el ser humano, según lo señala Rapoport en su conclusión. Sea cual sea el método, la meta global debe ser comprender los mecanismos fisiológicos, y las múltiples formas en que se alteran en la fisiopatología. Debemos pensar en función de sistemas, redes y, sobre todo, funciones. Por fortuna, muchos de los elementos y componentes necesarios para llevar a cabo esta empresa están a la mano. Cada vez se aprecia más el funcionamiento del cerebro humano por lo

que respecta a sistemas neurales de gran escala, es decir, redes espacialmente definidas, que captan y condensan la complejidad que por lo demás permanece inimaginable (3-5).

En el deslumbrante campo de la genética molecular, las nociones simplistas de que variantes comunes explicarían gran parte de la herencia esencial de los trastornos psiquiátricos ha sido reemplazada por un enfoque en las vías biológicas y sus redes genéticas fundamentales (6). Ya no se procuran los marcadores genéticos como claves suficientes para la patogenia, sino más bien como indicadores de los procesos fisiológicos pertinentes que pueden convertirse en dianas de intervención. Una ilustración de nuestro objetivo a corto plazo fue dada a conocer hace dos decenios por D. Klein en su análisis original de «las falsas alarmas de ahogamiento, el pánico espontáneo, y trastornos afines» (7). Klein ordenó infinidad de observaciones clínicas y de laboratorio tomando en cuenta la teoría basada en la evolución en torno a la etiología del trastorno por pánico, es decir, los ataques de pánico espontáneos se deben a la disfunción de un sistema de alarma de ahogamiento innato. Esta formulación vuelve congruentes observaciones aparentemente incongruentes y ha motivado centenares de estudios subsiguientes, muchos de ellos pertinentes a los trastornos por ansiedad en niños y adolescentes. Sin embargo, la mayor enseñanza aprendida está cifrada en la conclusión, que se podría adaptar bien a la psicofarmacología pediátrica y la neurociencia clínica: «La historia de la medicina ampliamente demuestra la utilidad de dividir el enfoque diagnóstico y también los peligros de volver inflexibles las categorías. Un enfoque experimental activo, terapéutico y de reto fisiológico a la psicopatología tal vez nos lleve de los síntomas a una comprensión del circuito alterado» (7).

Bibliografía

1. Klein DF. The loss of serendipity in psychopharmacology. *JAMA* 2008;299:1063-5.
2. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychia-

- try to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
3. Smith SM, Fox PT, Miller KL et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13040-5.
 4. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106:1125-65.
 5. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C et al. Towards systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1038-55.
 6. State MW, Sestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science* 2012;337:1301-3.
 7. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.

Una perspectiva europea de la farmacoepidemiología psiquiátrica pediátrica

HANS-CHRISTOPH STEINHAUSEN

Research Unit for Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatric Hospital, Aalborg University, Mølleparkvej, 10,9000 Aalborg, Denmark; Institute of Psychology, University of Basel, Switzerland; Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zurich, Switzerland

El artículo de J. Rapoport confronta al lector con la declaración central de que en el pasado reciente ha surgido una aceptación excesiva del tratamiento farmacológico de niños y adolescentes con trastornos mentales, lo que ha contribuido al surgimiento de una psicobiología reduccionista. Esto puede considerarse como una amenaza actual importante a la identidad de la psiquiatría infantil y de la adolescencia. El presente comentario se enfoca en los hallazgos que indican que esta sobreprescripción de fármacos psicoactivos en los niños y adolescentes difiere en magnitud en los diferentes países.

Se necesitan análisis más detallados para comprender mejor estas diferencias.

Estudios internacionales han demostrado que las tasas de prescripción de fármacos psicoactivos en niños y adolescentes varían considerablemente entre los diferentes países. La prevalencia de cualquier receta de fármacos psicoactivos en los niños en el año 2000 fue considerablemente mayor en Estados Unidos (67 por 1.000 personas) que en Países Bajos (29 por 1.000) y en Alemania (20 por 1.000) (1). Las notables diferencias entre los países también se han observado para grupos individuales de fármacos. Por ejemplo, la utilización de antidepresivos en pacientes de 0 a 19 años de edad en el año 2000 en una serie de datos estadounidense (16,3 por 1.000) superó en gran parte a la de tres países de Europa Occidental (1,1 a 5,4 por 1.000) (2).

También han ocurrido cambios en el transcurso del tiempo tanto en el número total de prescripciones como en la utilización de diversos fármacos. El número de todas las recetas de psicoactivos en los niños ha aumentado en los años 2000 y 2002 en Europa, Sudamérica y Norteamérica (3). En Países Bajos, la tasa de prescripción de todos los antipsicóticos, benzodiazepinas, antidepresivos y psicoestimulantes aumentó desde 11,1 por 1.000 en 1995 hasta 22,9 por 1.000 en 2001 (4). Estas tendencias en el curso del tiempo también se han observado para grupos individuales de fármacos, tales como los estimulantes, los psicoactivos más ampliamente recetados en niños y adolescentes, pero también para los antidepresivos y los antipsicóticos.

Sin embargo, la mayor parte de los datos sobre las tendencias temporales están sesgados por la falta de representatividad de las poblaciones de estudio y los periodos de observación breves y muy accidentales. La tradición prolongada y la calidad de los registros escandinavos, que comprenden datos sobre recetas, permiten estudios que no están afectados por estos sesgos. Nuestro propio estudio reciente (5) basado en el registro danés, que analiza todas las recetas surtidas en la población de 0 a 17 años de edad entre los años 1996 y 2010, permitió un análisis congruente de las pautas de medicación psicotrópica en 15 años consecutivos. Los principales hallazgos fueron los siguientes. En primer lugar, la prevalencia de todos los medicamentos psicoactivos surtidos durante estos 15 años mostró un incremento de nueve tantos. Este incremento se redujo en gran parte después del ajuste con respecto al número creciente de pacientes que buscaban ayuda de servicios de salud pública. Sin embargo, aun después del ajuste, todavía hubo una tasa dos veces más alta de rece-

tas surtidas durante el periodo de observación. En segundo lugar, esta tendencia fue más acentuada para los estimulantes, observándose un incremento de 23 tantos en las tasas de prevalencia sin ajuste e incluso un incremento de ocho tantos en las tasas de prevalencia ajustadas. En el caso de los antidepresivos, hubo un incremento de 9,5 tantos (aumento de 1,8 tantos después del ajuste). Por lo que respecta a los antipsicóticos, el incremento fue de 6,6 tantos (aumento de dos tantos después del ajuste). Pese a las cifras crecientes, estas tasas danesas fueron más bajas que en muchos otros países europeos y sobre todo en Estados Unidos.

Vitiello (6) señaló que muchos factores afectan a la prescripción de medicamentos en niños, entre ellos, variaciones en la organización de los servicios de salud, diferencias en los sistemas diagnósticos, cumplimiento de las directrices de ejercicio clínico, reglamentos de fármacos, disponibilidad y asignación de recursos económicos y actitudes culturales hacia los trastornos mentales en el niño y el adolescente. Aún no se ha aclarado si el sistema de salud pública danés contrarresta en cierto grado la repercusión de las fuerzas de mercado sobre las recetas. Sin embargo, dada la organización similar de los servicios de salud en países escandinavos y algún indicio de tasas de prescripción muy diferentes para los psicoactivos en esos países (7), no hay mucho margen para argüir que los servicios de salud pública en sí despliegan un control estricto de los procesos de mercado a través de los reglamentos estrictos sobre los fármacos y las asignaciones restrictivas de los recursos económicos. Las diferencias en los sistemas diagnósticos, según las cuales, Dinamarca utiliza la ICD-10 más que la clasificación del DSM-IV, y un cumplimiento potencialmente menos estricto de

las directrices clínicas en la mayoría de los países europeos en comparación con Estados Unidos, posiblemente hayan tenido alguna influencia.

El principal factor implícito tal vez todavía esté representado por las actitudes culturales hacia los trastornos mentales del niño y el adolescente entre el lego y los expertos. Si no se cuenta con estudios sólidos y datos a este respecto, sólo se puede argüir que algunas características de la sociedad danesa, que no incluyen gradientes sociales acentuados, una clase media considerable estable, servicios de salud pública gratuitos para los ciudadanos y un sentimiento predominante de una alta calidad de vida, probablemente hayan tenido una repercusión en contra de la tendencia a la prescripción excesiva de medicamentos psicoactivos a niños y adolescentes. También es posible que el estado actual de la

psiquiatría infantil y adolescente danesa y europea esté fomentando una valoración y tratamiento orientados al paciente, más allá de las directrices basada en evidencia científica. Sin embargo, se necesitan análisis más detallados para comprender las diferencias en la prescripción de fármacos a personas de corta edad con trastornos mentales entre los diferentes países.

Bibliografía

1. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2:26.
2. Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15: 793-8.
3. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D et al. Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. *Arch Dis Child* 2004;89:1131-2.
4. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Egberts AC. Increased psychotropic drug consumption by children in the Netherlands during 1995–2001 is caused by increased use of methylphenidate by boys. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:377-9.
5. Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends over fifteen years in dispensed psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
6. Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:121-6.
7. Zoega H, Furu K, Halldorsson Met al. Use of ADHD drugs in the Nordic countries: a population-based comparison study. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123: 360-7.

¿Estamos ante el mismo dilema en torno a la psicofarmacología pediátrica en los países con ingresos bajos y medianos?

LUIS AUGUSTO ROHDE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Los niños y los adolescentes constituyen casi un tercio de la población y cerca del 90% vive en países con ingresos bajos y medianos (PIBM), donde constituyen hasta un 50% de la población (1). Los datos disponibles son muy indicativos de que los trastornos mentales en los niños se presentan en diferentes culturas con las mismas tasas que las detectadas en los países desarrollados (1,2). Por consiguiente, la mayoría de los niños que padecen trastornos mentales viven en los PIBM.

¿Podemos extender el dilema propuesto en el artículo de Rapoport («demasiada o muy poca medicación psiquiátrica») a estos niños? Me temo que la respuesta sería negativa. Hace algunos años documentamos que una proporción considerable de niños con el diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) no reciben algún

tipo de tratamiento en varios países de Latinoamérica (3). Como un ejemplo, estudiamos alrededor de 100 niños con TDAH que presentaban alteración evidente de una considerable muestra escolar no remitida en Brasil. Menos del 5% de ellos habría alguna vez recibido algún tratamiento de su trastorno (4).

En tiempos recientes resaltamos un fenómeno que llamamos el paradigma 90-10: sólo alrededor del 10% de los estudios clínicos randomizados sobre la salud mental en los niños y los adolescentes proviene de los PIBM, en tanto que casi un 90% de los niños y los adolescentes vive en esos países. Casi todos los estudios valoran las intervenciones psicofarmacológicas, en tanto que hay una carencia absoluta de estudios de gran calidad que evalúen los tratamientos combinados (1). Por último, menos de 2% de los artículos publicados sobre psiquiatría infantil tienen un autor proveniente de un país con ingresos bajos o medianos bajos (5).

Hay una escasez de psiquiatras pediátricos en los PIBM y la gran mayoría de ellos no tienen acceso a la capacitación en salud mental basada en evidencia cien-

tífica. Así que, a diferencia de Estados Unidos, los niños con TDAH, trastorno obsesivo-compulsivo, tics, ansiedad o trastornos depresivos que reciben medicación representan una pequeña minoría en esos países. De hecho, de ordinario sólo las familias con ingresos medios altos a altos tienen acceso a los pocos psiquiatras pediátricos en estas regiones gracias a su propio desembolso (1).

¿Qué clase de psicofarmacología pediátrica se encuentra en los PIBM? Fuera de algunos ámbitos universitarios, vemos niños con diagnóstico inadecuado, que son tratados con dosis ineficaces durante periodos breves, con fármacos que no están respaldados por la evidencia empírica y a menudo mediante polifarmacia. La mayoría de estos niños son tratados por médicos no especialistas (este no es un problema en sí en nuestra realidad; el problema es la falta de capacitación adecuada). Así que el futuro de la psicofarmacología pediátrica en los PIBM radica no sólo en el desarrollo de nuevos fármacos, sino también en la capacitación de más psiquiatras pediátricos y en la educación de más profesionales de la salud mental infantil en tratamientos

fundamentados en evidencia, de manera que puedan utilizar apropiadamente las herramientas con las que ya contamos. Sin embargo, el punto de vista de Rapoport de que los psiquiatras pediátricos se están circunscribiendo a un papel mecanicista de recetar medicamentos debiera considerarse como un consejo para la clase de capacitación que hay que ofrecer a un nivel global.

Dejando a un lado el rol de profesional clínico en los PIBM y adoptando la perspectiva de un investigador en el campo, no puedo estar más acuerdo con la descripción de Rapoport de una sensación de frustración en el campo de la farmacología psiquiátrica en los últimos años. Pese a algunas iniciativas como las pruebas de fármacos que actúan sobre el sistema glutamatérgico para diferentes trastornos mentales de los niños, estamos viviendo en un momento de fármacos «yo también». Nada realmente nuevo y eficaz parece visible en el horizonte.

Comparto con Rapoport el entusiasmo y las expectativas de posibles descubrimientos de estudios que utilizan células cerebrales derivadas de células precursoras pluripotentes inducidas en el humano y provenientes de personas con desarrollo típico y trastornos neuropsiquiátricos infantiles. Sin embargo, como lo señala, para poder descubrir nuevas dianas farmacológicas, debemos expandir nuestros conocimientos sobre las trayectorias normales del desarrollo del cerebro y de qué manera los trastornos mentales en los niños repercuten en él

(6). Es necesario buscar formas eficaces de interferir en estas trayectorias en una etapa lo más temprana posible, abordando los llamados trastornos «con riesgo» como lo hacen otras especialidades de la medicina. Algunas iniciativas a lo largo de esta tendencia están floreciendo en el campo de la psicosis (7).

Si combinamos la investigación y las perspectivas clínicas, un problema adicional que vale la pena señalar es la falta de resultados funcionales reales como variables dependientes en psicofarmacología infantil. El campo necesita ir más allá de estudios que sólo documenten las reducciones estadísticamente significativas en las calificaciones de las escalas psicopatológicas. Lo que realmente queremos saber, al igual que en otros campos de la medicina, es de qué manera nuestros tratamientos repercuten en la evolución natural de los trastornos. ¿Disminuyen los antidepresivos los suicidios en los adolescentes? ¿Disminuyen los fármacos para tratar el TDAH las repeticiones de grado escolar y los accidentes en el hogar? Algunos hallazgos apenas están comenzando a aparecer en la literatura (8).

Por último, como lo señala sabiamente Rapoport, no podemos olvidar que la psicofarmacología pediátrica significa prescribir medicación a personas con un cerebro en fase de desarrollo y, casi siempre, por periodos prolongados. En consecuencia, debemos mejorar la vigilancia de los psicofármacos a largo plazo mediante estudios epidemiológicos

subsiguientes a la comercialización que estén bien concebidos.

Bibliografía

1. Kielsing C, Baker-Henningham H, Belfer M et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 2011;378:1515-25.
2. Polanczyk G, Horta B, Lima M et al. The worldwide prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-8.
3. Polanczyk G, Rohde LA, Szobot C et al. Treatment of ADHD in Latin America and the Caribbean. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:721-2.
4. Schmitz M, Denardin D, Silva TL et al. Smoking during pregnancy and ADHD inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1338-45.
5. Kielsing C, Rohde LA. Going global: epidemiology of child and adolescent psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1236-7.
6. Salum GA, Polanczyk G, Miguel EC et al. Effects of childhood development on late-life mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:498-503.
7. Amminger GP, Schöfer 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.
8. Raman SR, Marshall SW, Haynes K et al. Stimulant treatment and injury among children with attention deficit hyperactivity disorder: an application of the self-controlled case series study design. *Inj Prev* (in press).

Psicofarmacología pediátrica: ¿Cuánto hemos avanzado?

**SANDEEP GROVER,
NATASHA KATE**

Department of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Desde sus inicios, la psicofarmacología pediátrica ha sido un punto de interés clínico al igual que de preocupación. Si bien se ha intentado constantemente descubrir la «píldora mágica» para los trastornos psiquiátricos, los problemas de toxicidad a menudo han eclipsado el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, conforme se han vuelto norma los estudios randomizados de doble ciego

comparativos con placebo, la psicofarmacología pediátrica ha alcanzado cierto grado de madurez. Rapoport analiza la evolución, los procedimientos actuales y el futuro de la psicofarmacología pediátrica. Sin embargo, hay otros aspectos importantes relevantes al ejercicio clínico en todo el mundo que nos gustaría comentar brevemente.

Para empezar, una gran parte de la literatura en torno a la psicofarmacología pediátrica proviene de Estados Unidos y de los países europeos. La mayor parte de los estudios sobre fármacos se realizan en poblaciones homogéneas de individuos caucásicos y a menudo excluyen otros grupos étnicos y culturales. Sin embar-

go, los estudios han demostrado que los diferentes grupos étnicos metabolizan los fármacos en forma diferente y por tanto la toxicidad y la eficacia en un grupo no pueden fácilmente extrapolarse a otro (1,2). Esto es muy importante dado que una enorme población de los niños en la actualidad residen en Asia y África. En condiciones ideales, en el futuro, debiéramos concebir estudios multicéntricos o internacionales a gran escala para generar datos que puedan ser aplicables a niños y adolescentes de todo el mundo. Además, en los países occidentales se han establecido criterios diagnósticos para diversos trastornos psiquiátricos que pueden no ser válidos del todo en otras poblaciones.

Aun en el mundo Occidental, los criterios diagnósticos para las enfermedades mentales más graves y frecuentes están establecidos para poblaciones de adultos. Los investigadores y los profesionales clínicos a menudo aplican los criterios de los adultos a los niños y los adolescentes, lo cual a veces no es apropiado. Por ejemplo, los datos muestran que la depresión infantil tiene diferencias fenomenológicas con respecto a la depresión en el adulto. Hasta que desarrollemos una cultura suficiente así como evidencia basada en la edad, los psiquiatras pediátricos deben ser cautos y a la vez tomar decisiones en torno a la prescripción.

En segundo lugar, incluso en una población homogénea, la mayor parte de la evidencia psicofarmacológica es aplicable a un trastorno específico y a un grupo de edad en concreto. Los datos de eficacia para un diagnóstico no implican eficacia para otros diagnósticos relacionados. Así mismo, los datos disponibles no debieran considerarse aplicables a todas las edades durante la infancia y la adolescencia, ya que el grado de fuerza comprobatoria actual basado en estudios randomizados y controlados está limitado a ciertos grupos de edad. Por ejemplo, la US Food and Drug Administration ha aprobado la utilización de estimulantes para niños mayores de 6 años únicamente, basándose en datos provenientes de un estudio randomizado comparativo (3). En cambio, los datos disponibles parecen indicar que en algunos casos se utilizan estimulantes en niños de un mínimo de hasta 2 años de edad (4). Cabe recordar que los órganos y los sistemas (incluido y sobre todo el sistema nervioso central) en los niños se encuentran en un estado de desarrollo constante y cualquier forma de tratamiento farmacológico puede repercutir en esto. Los datos de toxicidad disponibles para la mayoría de los fármacos no se extienden más allá de seis meses a un año, y los estudios que hacen seguimiento a los participantes por dos años se designan como «a largo plazo». Aunque son comprensibles las limitaciones de los investigadores y del propio estudio, el profesional clínico debe recordar que simplemente no contamos con suficiente información con respecto a cómo un fármaco específico repercutirá en un niño durante su crecimiento hasta la edad adulta.

Se están acumulando datos indicativos de que, al igual que en los adultos, los antipsicóticos de segunda generación producen aumento de peso importante y dislipidemia en niños y adolescentes (5). Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y el carecer de datos de vigilancia a largo plazo sobre los efectos secundarios cardiometabólicos en quienes reciben antipsicóticos es una limitación importante de los datos actuales. El incremento de la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y complicaciones cardiovasculares en los grupos de menor edad repercutirá en grado importante en los gastos de salud en un futuro.

Así mismo, la costumbre creciente de utilizar diferentes fármacos para diferentes síntomas en vez de tratar trastornos conduce a la polifarmacia, lo que se suma al dilema de la toxicidad. Como lo señala Rapoport, la polifarmacia y la utilización de medicamentos con indicaciones extraoficiales deben desalentarse rotundamente.

Un aspecto que no analiza Rapoport es la escasez de investigación sobre las actitudes de los pacientes y sus progenitores (quienes a menudo son los que toman la decisión) hacia el empleo de los medicamentos, tanto a corto plazo como a largo plazo. Algunos estudios indican que los progenitores por lo general temen administrar psicoactivos a sus niños y a menudo prefieren las psicoterapias a los compuestos farmacológicos (6). Las tasas de cumplimiento de la medicación en pacientes con trastornos como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad varían desde un 56% hasta un 75% (7) y las actitudes hacia la medicación ciertamente contribuyen al menor cumplimiento del tratamiento. De ahí que el profesional clínico no debe ignorar la necesidad de valorar las actitudes y las inquietudes de pacientes y cuidadores. Los profesionales clínicos debieran trabajar con ellos para aclarar posibles creencias erróneas y conceptos equívocos con respecto al empleo de medicamentos en la infancia y la adolescencia.

Por último, un problema frecuente en casi toda la psicofarmacología, y sobre todo en la psicofarmacología pediátrica, es que aunque contamos con gran cantidad de datos sobre la eficacia, lamenta-

blemente adolecemos de la falta de datos de eficacia verdadera en la práctica.

Pese a todos estos problemas, el futuro de la psicofarmacología pediátrica parece brillante. Con el reconocimiento de los conflictos de interés económico y la mayor financiación gubernamental para valorar diversos psicoactivos y su aplicación a diferentes trastornos en niños y adolescentes, cabe esperar que pronto contemos con mucho mejores datos de calidad de fuentes neutrales que puedan fortalecer la confianza de la utilización de medicamentos en niños y adolescentes. Además, con el desarrollo de la farmacogenómica psiquiátrica, es de esperar que pronto podamos desarrollar fármacos más dirigidos y comprender las variaciones genéticas que influyen en la respuesta al tratamiento y de esta manera desplazarnos desde la selección empírica de los medicamentos hasta la medicina personalizada en el verdadero sentido.

Bibliografía

1. Degenhardt EK, Tamayo JM, Jamal HH et al. Relationship between African-American or Caucasian origin and outcomes in the olanzapine treatment of acute mania: a pooled analysis of three adult studies conducted in the United States of America. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:141-5.
2. Lin KM, Poland RE. Ethnicity, culture, and psychopharmacology. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Neuropsychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994:1907-18.
3. Zito JM, Safer DJ, DosReis S et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:17-25.
4. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *JAMA* 2000;283:1059-60.
5. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
6. Lazaratou H, Anagnostopoulos DC, Alevisos EV et al. Parental attitudes and opinions on the use of psychotropic medication in mental disorders of childhood. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:32.
7. Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 59-67.

Tratamiento psicofarmacológico en los niños y en los adolescentes. ¿Uso adecuado o abuso?

HELMUT REMSCHMIDT

*Department of Child and Adolescent Psychiatry,
Philipps University, Marburg, Germany*

El artículo de J. Rapoport es un análisis exhaustivo y bien equilibrado de la psicofarmacología pediátrica en los últimos cuatro decenios. Sin duda ahora estamos experimentando no sólo en Estados Unidos sino en muchos otros países del mundo, un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de los trastornos mentales en los niños y los adolescentes. Algunos autores hablan de una «expansión espectacular de la utilización de fármacos psicoactivos en niños en los últimos años» (1).

Esto podría tener diferentes causas: los medicamentos son fáciles de recetar y de aplicar, los tratamientos son menos dilatados en comparación con la psicoterapia y en algunos trastornos (como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad -TDAH-) hay un extenso grupo de pacientes que responden rápidamente. Sin embargo, también podría tener que ver con un cambio de un modelo categórico a uno dimensional de la enfermedad, que facilita el tratamiento de los casos menos graves mediante el empleo de umbrales más bajos y sin tomar muy en cuenta la carga del sufrimiento. En este contexto, la cuestión de la intensificación cognitiva en los niños se vuelve cada vez más relevante. La Internet abunda en anuncios del «dopaje del cerebro como una revolución tranquila».

En el tratamiento psicofarmacológico de los niños siempre se ha de tomar en cuenta la perspectiva del desarrollo. Es verdad que nuestros conocimientos en este campo todavía son limitados. Sin embargo, a veces no se toma en cuenta el conocimiento existente. Por ejemplo, la ineficacia de los antidepresivos tricíclicos en los niños tiene que ver con la maduración incompleta de los sistemas transmisores en esta edad.

En relación con el conocimiento sobre la maduración del cerebro está la cuestión de la cualificación de los médicos para prescribir psicoactivos a los niños. Debido a la distribución irregular de psi-

quiátras de la infancia y la adolescencia y otros especialistas con experiencia en este campo, un número importante de niños que necesitan tratamiento psicofarmacológico reciben su medicación de médicos generales y otros recetadores con grados variables de interés y capacitación (2).

No se sabe mucho respecto a los efectos a largo plazo de la mayor parte de los psicoactivos cuando se administran en la infancia. En este sentido, es una fuente de inquietud que los niños bipolares preescolares como se les dice se traten con compuestos que ni siquiera se han probado en grado suficiente en adultos y que se creen nuevas categorías como los trastornos de la gama bipolar (3,4). Así mismo, hay otras nuevas designaciones como «autorregulación emocional deficiente» que todavía no tienen una validación empírica convincente pero que ya se utiliza en los estudios sobre medicación.

Estudios como este plantean la cuestión de la validez de los diagnósticos. Vemos una tendencia a establecer diagnósticos basándonos en escalas de calificación y listas de cotejo, pasando por alto información importante que se puede obtener mediante entrevistas detalladas y la observación de los pacientes. Incluso las entrevistas normalizadas omiten elementos importantes del trastorno cuando no se combinan con un antecedente familiar detallado y un interrogatorio individual del paciente.

Otro problema importante en psicofarmacología pediátrica es la comorbilidad. Esto se aplica más o menos a todos los trastornos psicopatológicos en la infancia y la adolescencia. Por ejemplo, en un estudio sobre los trastornos de la gama del autismo, 95% de los pacientes tenían tres o más trastornos psiquiátricos y 47% tenían más de cinco (5). Esto es un gran reto para la medicación, ya que conduce a la polifarmacia y todas sus consecuencias.

Hay una notable escasez de estudios sobre tratamientos combinados (p. ej., medicación más psicoterapia cognitiva conductual o intervenciones familiares, o programas escolares específicos), aunque es bien sabido que los factores

ambientales interaccionan en grado significativo con el tratamiento farmacológico. Así mismo, se carece en absoluto de estudios sobre el efecto placebo en psicofarmacología pediátrica, aunque la experiencia clínica indica que este efecto es importante también en los niños.

Es muy interesante que la mayor parte de los estudios en psicofarmacología pediátrica provenga de muy pocos centros productivos. Esto plantea la cuestión de la financiación por la industria farmacéutica y posiblemente también los conflictos de intereses. En este contexto, ha de resaltarse la importancia de las directrices éticas, como las producidas por la Asociación Internacional para la Psiquiatría Pediátrica y de la Adolescencia y Profesionales Afines (IACAPAP).

En cuanto a las perspectivas futuras, las que me parecen más promisorias son la reclasificación de los síndromes en términos de endofenotipos que permiten un enfoque más cuidadosamente adaptado al tratamiento farmacológico; los enfoques de tratamiento combinado (medicación y tratamientos sin medicación); y la investigación de nuevos medicamentos tras el esclarecimiento de las trayectorias del desarrollo del cerebro para los diferentes endofenotipos.

Todavía hay en el público, como lo menciona Rapoport, «un clima en contra de la medicación para los niños con trastorno mental». Esto tiene que ver con una falta de comprensión generalizada, como la que especifica que los síndromes conductualmente definidos no son verdaderos trastornos y no pueden tratarse con medicación, y que los fármacos psicoactivos envenenan el cerebro y producen dependencia. Las dos afirmaciones son incorrectas en esta formulación general, pero difíciles de refutar. Los mejores argumentos en contra de estos malos entendidos son una indicación clara y restrictiva para el tratamiento psicofarmacológico y su incorporación en un plan de tratamiento integral, que comprenda otros componentes terapéuticos (p. ej., psicoterapia, intervenciones familiares y escolares). La medicación por sí sola no es suficiente en la mayoría de los casos.

El tratamiento psicofarmacológico en los niños era y todavía es un largo camino. J. Rapoport y sus colaboradores han hecho una contribución notable para avanzar.

Bibliografía

1. MalikM, Lake J, LawsonWB et al. Culturally adapted pharmacotherapy and the integrative formulation. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2010;19:791-814.
2. Dell ML. Child and adolescent depression: psychotherapeutic, ethical, and related nonpharmacologic considerations for general psychiatrists and others who prescribe. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35:181-201.
3. Biederman J, Joshi G, Mick E et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:91-102.
4. Joshi G, Wozniak J, Mick E et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:7-14.
5. Joshi G, Petty C, Wozniak J et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord* 2010;40:1361-70.

La eficacia de la psicoterapia y la farmacoterapia en el tratamiento de los trastornos depresivos y por ansiedad: un metanálisis de comparaciones directas

PIM CUIJPERS^{1,3}, MARIT SIJBRANDIJ^{1,2}, SANDER L. KOOLE^{1,2}, GERHARD ANDERSSON^{4,5},
AARTJAN T. BEEKMAN^{2,6}, CHARLES F. REYNOLDS III⁷

¹Department of Clinical Psychology, VU University Amsterdam, Van der Boechorststraat 1, 1081 TC Amsterdam, The Netherlands; ²EMGO Institute for Health and Care Research, VU University and VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Leuphana University, Lüneburg, Germany; ⁴Department of Behavioural Sciences and Learning, Swedish Institute for Disability Research, University of Linköping, Sweden; ⁵Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁶Department of Psychiatry, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁷Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Aunque la psicoterapia y la medicación antidepresiva son eficaces para el tratamiento de los trastornos depresivos y por ansiedad, no se sabe si tienen la misma eficacia para todos los tipos de trastornos y si todos los tipos de psicoterapia y antidepresivos tienen la misma eficacia para cada trastorno. Llevamos a cabo un metanálisis de estudios en los cuales se comparó directamente la psicoterapia y la medicación antidepresiva en el tratamiento de los trastornos depresivos y por ansiedad. Las búsquedas sistemáticas en las bases de datos de la bibliografía dieron por resultado 67 estudios randomizados, que comprendían 5.993 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 40 estudios enfocados en los trastornos depresivos y 27 enfocados en los trastornos por ansiedad. La magnitud de efecto global que indicó la diferencia entre la psicoterapia y la farmacoterapia después del tratamiento en todos los trastornos fue $g = 0,02$ (IC del 95%: $-0,07$ a $0,10$), la cual no fue estadísticamente significativa. La farmacoterapia fue significativamente más eficaz que la psicoterapia en la distimia ($g = 0,30$) y la psicoterapia fue significativamente más eficaz que la farmacoterapia en el trastorno obsesivo-compulsivo ($g = 0,64$). Por otra parte, la farmacoterapia fue significativamente más eficaz que la psicoterapia no directiva ($g = 0,33$) y la psicoterapia fue significativamente más eficaz que la farmacoterapia con antidepresivos tricíclicos ($g = 0,21$). Estos resultados se mantuvieron significativos cuando efectuamos el ajuste con respecto a otras características de los estudios en el análisis de meta-regresión multifactorial excepto por las diferencias de los efectos en la distimia, que ya no fueron estadísticamente significativos.

Palabras clave: Psicoterapia, medicación antidepresiva, trastornos depresivos, trastornos por ansiedad, distimia, trastorno obsesivo-compulsivo, metanálisis.

(*World Psychiatry* 2013;12:137–148)

Los trastornos depresivos y por ansiedad tienen una considerable prevalencia (1,2) y altos grados de utilización de servicios concomitantes, una morbilidad considerable (3), costos económicos sustanciales (4-6) y una pérdida importante de la calidad de vida para los pacientes y sus familiares (7,8). Se dispone de varios tratamientos eficaces para los trastornos depresivos y por ansiedad, entre ellos, diferentes formas de psicoterapia y medicación antidepresiva (9-11). Aunque se ha demostrado que los dos tipos de tratamiento son eficaces, no se sabe si tienen la misma eficacia para todos los trastornos depresivos y por ansiedad. Se dispone de datos provenientes de metanálisis de estudios que comparan directamente la psicoterapia y la farmacoterapia los cuales indican que tienen más o menos la misma eficacia en la depresión (12) y el trastorno por ansiedad generalizado (TAG) (13). No está claro si esto es aplicable a todos los trastornos por depresión y ansiedad. Por ejemplo, en el caso del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno por ansiedad social (TAS), todavía no se han llevado a cabo metanálisis de comparaciones directas entre la psicoterapia y la farmacoterapia, aun cuando se haya llevado a cabo un considerable número de estos estudios comparativos.

Por otra parte, continúa sin aclararse si todos los tipos de psicoterapia y todos los tipos de medicación antidepresiva tienen efectos equivalentes. En un metanálisis previo observamos que el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) era un poco más eficaz que la psicoterapia (12), en tanto que los antidepresivos tricíclicos (ATC) y la psicoterapia tenían la misma eficacia. Sin embargo, el análisis repetido de estos datos demostró que no había diferencias significativas entre la psicoterapia y los ISRS después del ajuste

con respecto a las diferencias en la deserción de los dos tratamientos. Otro metanálisis confirmó que la psicoterapia y los ISRS tenían la misma eficacia, cuando sólo se incluyeron las psicoterapias auténticas (14).

También es posible que existan diferencias entre las diferentes formas de psicoterapia. Hay algunos indicios basados en la investigación metanalítica de que la terapia interpersonal (TIP) puede ser un poco más eficaz que otras psicoterapias en el tratamiento de la depresión (15,16), aunque esto no está confirmado en todos los metanálisis (17). Así mismo, hay algunas indicaciones de que la psicoterapia psicodinámica (18) y la psicoterapia de apoyo no directiva (19) pueden ser un poco menos eficaces que otras psicoterapias. Dadas estas diferencias potenciales entre las psicoterapias, es concebible que las diferencias de los efectos de la psicoterapia y la farmacoterapia dependan del tipo de terapia. Los metanálisis previos pueden no haber detectado estas diferencias de efectos debido al número pequeño de los estudios incorporados y la falta resultante de potencia estadística.

En el presente estudio informamos los resultados de un metanálisis global de los estudios en los cuales se compararon directamente entre sí la psicoterapia y la medicación antidepresiva para los trastornos depresivos y por ansiedad.

MÉTODOS

Identificación y selección de estudios

Se utilizaron varias estrategias para identificar estudios relevantes. Realizamos una búsqueda en cuatro bases de datos

importantes de la bibliografía (PubMed, PsycInfo, EMBA-SEa y la base de datos Cochrane de estudios randomizados) mediante la combinación de términos indicativos de cada uno de los trastornos con términos indicativos de un tratamiento psicológico (tanto los términos de MeSH como las palabras de texto) y los estudios randomizados comparativos. También verificamos las citas bibliográficas de 116 metanálisis previos de tratamientos psicológicos para los trastornos contemplados. En la figura 1 se muestran los detalles de las búsquedas y las series de búsqueda exactas.

Incluimos estudios randomizados en los cuales los efectos de un tratamiento psicológico se compararon directamente con los efectos de la medicación antidepresiva en adultos con trastorno depresivo, trastorno por pánico con o sin agorafobia, TAG, TAS, TOC o trastorno por estrés postraumático (TEPT). Sólo se incluyeron los estudios en los cuales los sujetos cumplieron los criterios diagnósticos para el trastorno según una entrevista diagnóstica estructurada —como la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID), la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) o la Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)—. No se utilizaron los trastornos mentales o somáticos concomitantes como un criterio de exclusión. Se excluyeron los estudios sobre pacientes internos, adolescentes y niños (menores de 18 años de edad). También excluimos los estudios de mantenimiento, dirigidos a personas que ya se habían restablecido o parcialmente restablecido después de un tratamiento previo y se consideraron para inclusión estudios sobre otros tipos de medicación, como benzodiazepinas para los trastornos por ansiedad. Se consideraron para el metanálisis estudios en inglés, alemán, español y holandés.

Valoración de la calidad y extracción de datos

Evaluamos la calidad de los estudios incluidos utilizando la herramienta de valoración del «riesgo de sesgo» de la Colaboración Cochrane (20). Esta herramienta valora posibles fuentes de sesgo en estudios randomizados, las que comprenden la generación adecuada de la secuencia de asignación, el ocultamiento de la asignación a trastornos, la prevención de conocimiento de la intervención asignada (enmascaramiento de evaluadores) y el manejo de datos de resultados incompletos (esto se calificó como positivo cuando se llevaron a cabo análisis por intención de tratar, lo que significa que se incluyeron en los análisis todos los pacientes asignados de manera aleatoria). La valoración fue realizada por dos investigadores independientes y los desacuerdos se resolvieron a través del intercambio de criterios.

También codificamos las características de los participantes (trastorno, método de incorporación, grupo elegido como objetivo); el tipo de antidepresivo que se utilizó (ISRS, ATC, inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), otro tratamiento o tratamiento protocolizado que incluyese varios antidepresivos); y las características de la psicoterapia (formato, número de sesiones y tipo de psicoterapia). Los tipos de psicoterapia que identificamos fueron psicoterapia cognitiva conductual (PTCC), TIP, psicoterapia de solución de problemas, psicoterapia de apoyo no directiva, psicoterapia psicodinámica y otras más. Aunque las PTCC utilizaron una mezcla de diferentes técnicas, las aglutinamos en un grupo. Calificamos una terapia como PTCC cuando comprendía reestructuración cognitiva o un enfoque conductual (como la exposición y la prevención de las respuestas). Si en un

tratamiento se utilizó una mezcla de PTCC y TIP, las consideramos como «otras», junto con otros enfoques terapéuticos.

Metanálisis

Por cada comparación entre una psicoterapia y una farmacoterapia, se evaluó la magnitud de efecto que indicaba la diferencia entre los dos grupos en la posprueba (Hedges). Se calcularon las magnitudes de efecto sustrayendo (en la posprueba) la calificación promedio del grupo de psicoterapia a la calificación promedio del grupo con farmacoterapia y dividiendo el resultado entre la desviación estándar combinada. Puesto que algunos estudios tenían tamaños de muestra relativamente pequeños, corregimos la magnitud del efecto con respecto al sesgo de muestra pequeña (21).

En los cálculos de las magnitudes de efecto en estudios de pacientes con trastornos depresivos, sólo utilizamos los instrumentos que explícitamente medían síntomas de depresión. En estudios en que se analizaron los trastornos por ansiedad, sólo utilizamos instrumentos que explícitamente medían los síntomas de ansiedad. Si se utilizó más de una medida, se calculó la media de las magnitudes de efecto, de manera que cada estudio proporcionó sólo una magnitud de efecto. Si no se comunicaron las medias y las desviaciones estándar, utilizamos los procedimientos del programa informático Metanálisis Exhaustivo (versión 2.2.021) para calcular la magnitud del efecto utilizando variables dicotómicas; y si tampoco se contaba con estas, utilizamos otras estadísticas (como el valor de la *t* o el valor de la *p*). Para calcular las medias combinadas de las magnitudes de efecto también utilizamos el programa Metanálisis Exhaustivo. Dado que esperábamos una considerable heterogeneidad entre los estudios, utilizamos un modelo de combinación de efectos aleatorios en todos los análisis.

Sólo analizamos las diferencias de efectos en la posprueba y no analizamos los efectos a más largo plazo. Los tipos de desenlaces comunicados en el seguimiento y los periodos del seguimiento fueron muy diferentes entre los estudios. Así mismo, algunos estudios comunicaron sólo variables naturalistas, en tanto que otros aplicaron sesiones de mantenimiento y tratamientos de mantenimiento durante todo el periodo de seguimiento o parte del mismo. Debido a estas considerables diferencias, determinamos que no era significativo combinar los resultados de estas variables.

Como una prueba de la homogeneidad de las magnitudes de efecto, calculamos la estadística de la *I*². Un valor del 0% indica ninguna heterogeneidad observada, en tanto que los valores más altos indican una heterogeneidad creciente: 25% como baja, 50% como moderada y 75% como heterogeneidad alta (22). Calculamos los intervalos de confianza del 95% en torno a la *I*² (23) utilizando el enfoque basado en la χ^2 no central dentro del módulo de Heterogi para el programa Stata (24).

Llevamos a cabo análisis de subgrupos según el modelo de efectos mixtos, en el cual los estudios dentro de los subgrupos son combinados con el modelo de efectos aleatorios, en tanto que las pruebas para las diferencias entre los subgrupos se llevaron a cabo con el modelo de efectos fijos. Para las variables continuas, utilizamos análisis de metarregresión para valorar si había una relación importante entre la variable continua y la magnitud del efecto, según lo indicaba un valor de la *Z* y un valor de la *p* asociado.

	Depresión	TAG	TAS	Pánico	TOC/TEPT	Total
<i>21.729 citas bibliográficas identificadas mediante la búsqueda en la literatura</i>						
Pubmed	3320	547	296	849	91	5103
Cochrane	2988	1309	752	1436	128	6613
Psyinfo	2710	337	246	424	32	3749
Embase	4389	372	661	764	78	6264
Total	13407	2565	1955	3473	329	21729
⇓						
<i>Después de eliminar las duplicaciones</i>						
	9860	1562	1228	2032	221	14903
⇓						
<i>Metanálisis previos para verificar bibliografía</i>						
	42	7	14	26	27	116
⇓						
<i>Artículos completos obtenidos</i>						
	1344	136	247	493	58	2278
⇓						
<i>Motivos para la exclusión</i>						
Ninguna comparación correcta	235	49	83	169	27	563
Estudio duplicado	306	32	24	52	5	419
Ningún diagnóstico	165	32	52	112	2	363
Ningún grupo de control	167	7	39	33	3	249
Ninguna psicoterapia	151	7	1	76	3	238
Otras causas	280	8	41	40	10	379
Total	1304	135	240	482	50	2211
⇓						
<i>Incluidos en el metanálisis</i>	40	1	7	11	TOC: 6 TEPT: 2	67

TAG, trastorno por ansiedad generalizada; TAS, trastorno por ansiedad social; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TEPT, trastorno por estrés postraumático.

Figura 1. Selección e inclusión de estudios.

Valoramos el sesgo de publicación inspeccionando la gráfica de embudo en las variables principales y mediante el procedimiento de recorte y llenado de Duval y Tweedie (25), que genera una estimación de la magnitud de efecto después que se ha tomado en cuenta el sesgo de publicación. También llevamos a cabo la prueba de ordenada al origen de Egger para cuantificar el sesgo captado por la gráfica de embudo y valorar si era significativo.

Se llevaron a cabo análisis de metarregresión multifactorial tomando como variable dependiente la magnitud de efecto. Para determinar cuáles variables debían incorporarse como predictoras en el modelo de regresión, primero definimos un grupo de referencia dentro de cada categoría de variables. Para evitar la colinealidad entre los predictores del modelo de regresión, analizamos primero si se encontraban altas correlaciones entre las variables que se pudiesen incorporar en el modelo. En seguida, calculamos las correlaciones entre todos los predictores (excepto las variables de referencia). Puesto que ningu-

na correlación era mayor de $r = 0,60$, todos los predictores se pudieron incorporar en los modelos de regresión. Se llevaron a cabo análisis de regresión multifactorial en el programa STATA MP, versión 11 para Mac.

RESULTADOS

Selección e inclusión de los estudios

Después de analizar un total de 21.279 resúmenes (14.903 tras eliminar los duplicados), obtuvimos 2.278 artículos de texto completo para análisis adicional. Excluimos 2.211 de los estudios obtenidos. En la figura 1 se presenta el flujograma que describe el proceso de inclusión, incluidos los motivos para la exclusión. En total de 67 estudios cumplieron los criterios de inclusión para este metanálisis. En la tabla 1 se informan algunas características de los estudios incluidos (26-92).

Tabla 1. Algunas características de los estudios incluidos

Estudio	Trastorno	Psicoterapia	Medicación	Calidad*	País
Bakhshani et al (26)	GAD	CBT (n=7)	TCA (n=7)	- - - +	Irán
Bakker et al (27)	PAN	CBT (n=35)	SSRI (n=32) TCA (n=32)	- - - +	Europa
Barber et al (28)	MDD	DYN (n=51)	Mixta/otra (n = 55)	- - + +	Estados Unidos
Barlow et al (29)	PAN	CBT (n=65)	TCA (n=83)	- - + +	Estados Unidos
Barrett et al (30)	Mood	PST (n=80)	SSRI (n=80)	+ + + +	Estados Unidos
Bedi et al (31)	MDD	Orientación (n= 39)	Mixta/otra (n = 44)	+ + - -	Europa
Black et al (32)	PAN	CBT (n=25)	SSRI (n=25)	- - - -	Estados Unidos
Blackburn & Moore (33)	MDD	CBT	Mixta/otra	- - - +	Europa
Blanco et al (34)	SAD	CBT (n=32)	MAOI (n=35)	+ + + +	Estados Unidos
Blomhoff et al (35)	SAD	BT (n=98)	SSRI (n=95)	+ + + +	Europa
Browne et al (36)	DYS	IPT (n=122)	SSRI (n=117)	+ + + -	Canadá
Clark et al (37)	PAN	CBT (n=16)	TCA (n=16)	- - + -	Europa
Dannon et al (38)	PAN	CBT (n=23)	SSRI (n=27)	- - - -	Israel
David et al (39)	MDD	CBT (n=56) REBT (n=57)	SSRI (n=57)	- - + +	Europa
Davidson et al (40)	SAD	CBT (n=42)	SSRI (n=39)	+ + + +	Estados Unidos
Dekker et al (41)	MDD	DYN (n=59)	Mixta/otra (n = 44)	- - + -	Europa
Dunlop et al (42)	MDD	CBT (n=41)	SSRI (n=39)	+ + + +	Estados Unidos
Dunner et al (43)	DYS	CBT (n=9)	SSRI (n=11)	- - + -	Estados Unidos
Elkin et al (44)	MDD	IPT (n=61) CBT (n=59)	TCA (n=57)	+ + + +	Estados Unidos
Faramarzi et al (45)	MDD	CBT (n=29)	SSRI (n=30)	- - + -	Irán
Finkenzeller et al (46)	MDD	IPT (n=23)	SSRI (n=24)	+ - + +	Europa
Foa et al (47)	OCD	BT (n=19)	TCA (n=27)	- - + -	Estados Unidos
Frank et al (48)	MDD	IPT (n=160)	SSRI (n=158)	- - + +	Estados Unidos
Frommberger et al (49)	PTSD	CBT (n=10)	SSRI (n=11)	- - - -	Europa
Hegerl et al (50)	Mood	CBT (n=52)	SSRI (n=76)	+ + + +	Europa
Heimberg et al (51)	SAD	CBT (n=28) Orientación (n= 26)	MAOI (n=27)	- - + +	Estados Unidos
Hendriks et al (52)	PAN	CBT (n=20)	SSRI (n=17)	+ + + +	Europa
Hoexter et al (53)	OCD	CBT (n=13)	SSRI (n=13)	+ - + -	Brasil
Hollon et al (54)	MDD	CBT (n=25)	TCA (n=57)	- - + +	Estados Unidos
Jarrett et al (55)	MDD	CBT (n=36)	MAOI (n=36)	+ + + +	Estados Unidos
Keller et al (56)	MDD	CBASP (n=226)	SNRI (n=220)	+ + + +	Estados Unidos
Kolk et al (57)	PTSD	EMDR (n=24)	SSRI (n=26)	- - + +	Estados Unidos
Koszycki et al (58)	PAN	CBT (n=59)	SSRI (n=62)	+ + + +	Canadá
Lesperance et al (59)	MDD	IPT (n=67)	SSRI (n=75)	+ + + +	Canadá
Loerch et al (60)	PAN	CBT (n=14)	MAOI (n=16)	- - + +	Europa
Markowitz et al (61)	DYS	IPT (n=23) Orientación (n= 26)	SSRI (n=24)	- - + +	Estados Unidos
Marshall et al (62)	MDD	CBT (n=37) IPT (n=35)	Mixta/otra (n = 30)	- - - -	Canadá
Martin et al (63)	MDD	IPT (n=13)	SNRI (n=15)	- - - +	Europa

Tabla 1. Algunas características de los estudios incluidos (continuación)

Study	Disorder	Psychotherapy	Medication	Quality*	Country
McBride et al (64)	MDD	CBT (n=21)	Mixta/otra (n = 21)	- - - -	Canadá
McKnight et al (65)	MDD	CBT	TCA	- - - -	Estados Unidos
McLean & Hakstian (66)	MDD	DYN (n=44) BT (n=42)	TCA (n=49)	- - + -	Canadá
Miranda et al (67)	MDD	CBT (n=90)	Mixta/otra (n = 88)	+ + + +	Estados Unidos
Mohr et al (68)	MDD	CBT (n=20) Supp Ex (n=19)	SSRI (n=15)	- - - +	Estados Unidos
Mörtberg et al (69)	SAD	CBT ind (n=32) CBT grp (n=35)	Mixta/otra (n = 33)	+ + + +	Europa
Murphy et al (70)	MDD	CBT (n=22)	TCA (n=24)	+ + - +	Estados Unidos
Murphy et al (71)	MDD	PST (n=29)	TCA (n=27)	+ + + +	Europa
Mynors-Wallis et al (72)	MDD	PST gp (n=39) PST n (n=41)	SSRI (n=36)	+ + + +	Europa
Nakatani et al (73)	OCD	BT (n=10)	SSRI (n=10)	- - + -	Japón
Nazari et al (74)	OCD	EMDR (n=30)	SSRI (n=30)	- - + -	Irán
Oosterbaan et al (75)	SPH	CBT (n=28)	MAOI (n=27)	- - + +	Europa
Prasko et al (76)	SPH	CBT (n=22)	MAOI (n=20)	- - + -	Europa
Ravindran et al (77)	DYS	CBT (n=24)	SSRI (n=22)	+ + + -	Canadá
Reynolds et al (78)	MDD	IPT (n=16)	TCA (n=25)	- - + +	Estados Unidos
Rush et al (79)	MDD	CBT (n=19)	TCA (n=22)	- - + +	Estados Unidos
Salminen et al (80)	MDD	DYN (n=26)	SSRI (n=25)	- - - +	Europa
Schulberg et al (81)	MDD	IPT (n=93)	TCA (n=91)	- - + +	Estados Unidos
Scott & Freeman (82)	MDD	CBT (n=29) Orientación (n= 29)	TCA (n=26)	+ + + +	Europa
Shamsaei et al (83)	MDD	CBT (n=40)	SSRI (n=40)	+ - + -	Irán
Shareh et al (84)	OCD	CBT (n=6)	SSRI (n=6)	- - - -	Irán
Sharp et al (85)	PAN	CBT (n=29)	SSRI (n=29)	- - - -	Europa
Sharp et al (86)	Mood	Orientación (n= 112)	Mixta/otra (n = 106)	+ + + +	Europa
Sousa et al (87)	OCD	CBT (n=25)	SSRI (n=25)	- - + -	Brasil
Spinhoven et al (88)	PAN	CBT (n=20)	SSRI (n=19)	- - - +	Europa
Thompson et al (89)	MDD	CBT (n=36)	TCA (n=33)	- - - +	Estados Unidos
Van Apeldoorn et al (90)	PAN	CBT (n=36)	Mixta/otra (n = 37)	+ + + +	Europa
Weissman et al (91)	MDD	IPT (n=23)	TCA (n=20)	- - + -	Estados Unidos
Williams et al (92)	Mood	PST (n=113)	SSRI (n=106)	+ + + +	Estados Unidos

*Se designa con un signo positivo o negativo los cuatro criterios de calidad: secuencia de asignación, enmascaramiento de la asignación a las condiciones, enmascaramiento de asesores y análisis por intención de tratar.

TAG (GAD), trastorno por ansiedad generalizada; PAN, trastorno por pánico con o sin agorafobia; MDD (MDD), trastorno depresivo mayor; TAM (Mood), trastorno afectivo mixto; TAS (SAD), trastorno por ansiedad social; DYS, trastorno distímico; TOC (OCD), trastorno obsesivo-compulsivo; TEPT (PTSD), trastorno por estrés posttraumático; PTCC (CBT), psicoterapia cognitiva conductual; DIN (DYN), psicoterapia dinámica; TSP (PST), terapia de solución de problemas; TC (BT), psicoterapia conductual; TIP (IPT), terapia interpersonal; TREC (REBT), terapia racional emotiva conductual emotiva; CBASP, sistema psicoterapia de análisis cognitivo conductual; EMDR, desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares; Sup Ex, psicoterapia expresiva de apoyo; ind, formato individual; grp, formato de grupo; gp, proporcionada por un médico general; n, proporcionada por una enfermera; ATC (TCA), antidepresivos tricíclicos; ISRS (SSRI), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IMAO (MAOI), inhibidor de la monoaminoxidasa; IRSN (SRNI), inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Características de los estudios incluidos

En los 67 estudios participó un total de 5.993 pacientes (3.142 en psicoterapia y 2.851 en farmacoterapia). Cuarenta estudios se enfocaban en trastornos depresivos (32 en el tras-

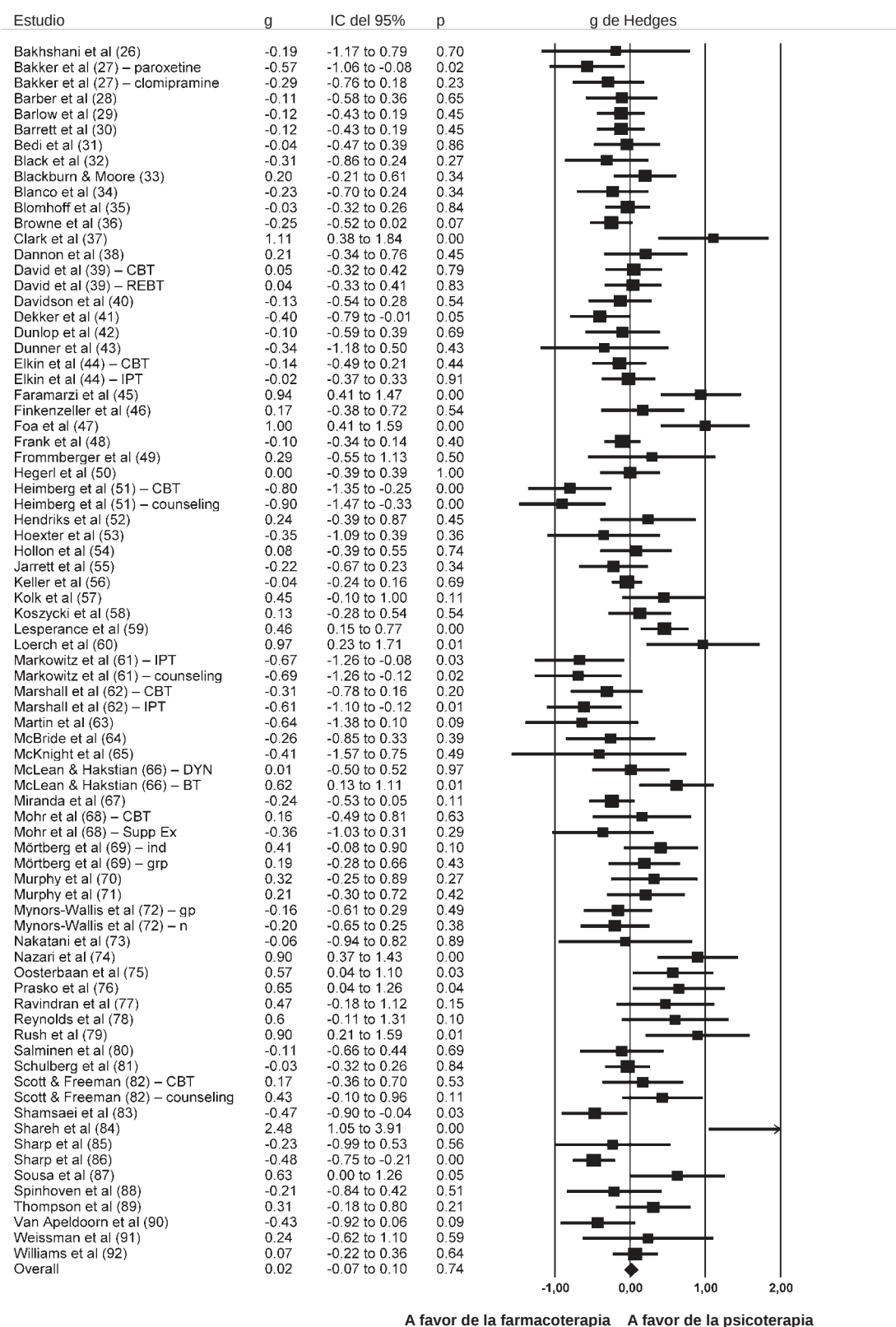
torno depresivo mayor, cuatro en la distimia y cuatro en los trastornos afectivos mixtos) y 27 en los trastornos por ansiedad (11 en el trastorno por pánico con o sin agorafobia, seis en TOC, siete en TAS, dos en TEPT y uno en TAG). Muchos estudios (n = 32) incorporaban a pacientes exclusivamente

Tabla 2. Efectos comparativos de la psicoterapia y la farmacoterapia: análisis de subgrupos

	N	g	IC del 95%	I ²	IC del 95%	p
Todos los estudios	78	0.02	−0.07 to 0.10	62	52 to 70	
Posibles casos atípicos eliminados	68	−0.07	−0.14 to 0.01	41	21 to 56	
Una magnitud de efecto por estudio (más alta)	67	0.06	−0.03 to 0.15	62	51 to 71	
Una magnitud de efecto por estudio (más baja)	67	0.03	−0.07 to 0.12	62	51 to 71	
Trastornos afectivos						
Cualquier trastorno afectivo	48	−0.03	−0.14 to 0.08	52	0 to 47	0.01
Depresión mayor	39	0.02	−0.10 to 0.13	46	22 to 63	
Distimia	5	−0.30	−0.60 to −0.00	55	0 to 83	
Trastornos afectivos mixtos	4	−0.14	−0.45 to 0.17	64	0 to 88	
Trastornos por ansiedad						
Cualquier trastorno por ansiedad	30	0.10	−0.05 to 0.25	71	59 to 80	
Trastorno por pánico	12	0.00	−0.28 to 0.28	62	28 to 79	
TAS	9	−0.03	−0.34 to 0.28	74	50 to 87	
TOC	6	0.64	0.20 to 1.08	72	36 to 88	
Otros	3	0.24	−0.39 to 0.86	0	0 to 90	
Tipo de psicoterapia						
Psicoterapia cognitiva-conductual	49	0.09	−0.03 to 0.20	60	46 to 71	0.12
Psicoterapia interpersonal	11	−0.09	−0.31 to 0.14	65	33 to 82	
Terapia de solución de problemas	5	−0.04	−0.36 to 0.27	0	0 to 79	
Orientación	6	−0.33	−0.64 to −0.02	69	27 to 87	
Otros	7	0.07	−0.21 to 0.34	67	27 to 85	
Formato de tratamiento						
Individual	62	0.02	−0.08 to 0.12	61	48 to 70	0.89
De grupo	14	0.03	−0.18 to 0.25	71	50 to 83	
Farmacoterapia						
ISRS	37	0.01	−0.12 to 0.13	58	40 to 71	0.02
ATC	20	0.21	0.04 to 0.39	52	19 to 71	
IMAO	7	−0.05	−0.34 to 0.25	83	65 to 91	
Mixta/protocolo/otros	14	−0.19	−0.37 to 0.00	49	5 to 72	
Alistamiento						
Sólo muestras clínicas	36	0.07	−0.06 to 0.20	55	34 to 69	0.52
También incorporación de la población	35	−0.03	−0.16 to 0.10	65	50 to 76	
Otro método de alistamiento	7	−0.04	−0.34 to 0.25	76	49 to 89	
País						
Estados Unidos	31	−0.07	−0.21 to 0.07	52	28 to 68	0.17
Europa	29	0.03	−0.11 to 0.17	56	34 to 71	
Otro	18	0.15	−0.04 to 0.34	76	62 to 85	
Calidad						
Calificación 0-1	31	0.10	−0.06 to 0.25	69	56 to 79	0.44
Calificación 2-3	25	−0.03	−0.19 to 0.13	65	46 to 78	
Calificación 4	24	−0.02	−0.17 to 0.12	38	0 to 62	

Todos los análisis de subgrupos se llevaron a cabo con el modelo de efectos aleatorios; una magnitud de efecto positivo indica efectos superiores de la psicoterapia; los valores de la p indican si las magnitudes de efecto en los subgrupos fueron significativamente diferentes entre sí; los valores significativos se resaltan en negrita.

TAS, trastorno por ansiedad social; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivo tricíclico; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa.



PTCC, psicoterapia cognitiva conductual, TREC, terapia racional emotiva conductual; TIP, terapia interpersonal; DYN, psicoterapia dinámica; TC, terapia conductual; Sub Ex, psicoterapia de apoyo y expresiva; ind, formato individual; grp, formato de grupo; gp, proporcionada por un médico general; n, proporcionada por una enfermera.

Figura 2. Diferencias de efectos de la psicoterapia y la farmacoterapia (g de Hedges).

Tabla 3. Coeficientes de regresión normalizados de las características de los estudios de psicoterapia y farmacoterapia.

		Modelo completo			Modelo pormenorizado		
		Coefficiente	IC del 95%	p	Coefficiente	IC del 95%	p
Trastorno							
	TDM	Ref.					
	Distimia	-0.01	-0.46 to 0.43				
	Otro trastorno afectivo	0.02	-0.42 to 0.45				
	Trastorno por pánico	-0.10	0.42 to 0.21				
	TAS	0.12	-0.28 to 0.53				
	TOC	0.52	0.01 to 1.03	<0.05	0.76	0.36 to 1.15	<0.001
	Otro trastorno por ansiedad	0.32	-0.30 to 0.95				
Alistamiento de muestras clínicas únicamente		0.05	-0.17 to 0.26				
Adultos en el grupo general frente al específico		-0.41	-0.70 to -0.13	<0.01	-0.27	-0.50 to -0.05	<0.05
Psicoterapia							
	PTCC	Ref.					
	TIP	-0.16	-0.45 to 0.12				
	Orientación	-0.51	-0.92 to -0.19	<0.05	-0.41	-0.72 to -0.09	<0.05
	Otra terapia	-0.03	-0.39 to 0.33				
Farmacoterapia							
	ISRS	Ref.					
	ATC	0.32	0.06 to 0.58	<0.05	0.31	0.11 to 0.50	<0.01
	IMAO	0.07	-0.34 to 0.48				
	Otro	-0.23	-0.51 to 0.05				
Formato de psicoterapia individual		0.01	-0.27 to 0.28				
Número de sesiones de psicoterapia		0.01	-0.02 to 0.04				
Calidad del estudio		0.00	-0.07 to 0.08				
País							
	USA	Ref.					
	Europa	0.26	0.03 to 0.49	<0.05	0.18	0.00 to 0.36	<0.05
	Otro	-0.00	-0.31 to 0.31				
Constante		0.31	-0.29 to 0.91		0.09	-0.12 to 0.29	

TDM, Trastorno depresivo mayor; TAS, trastorno por ansiedad social; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; PTCC, psicoterapia cognitiva conductual; TIP, terapia interpersonal; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ATC, antidepresivo tricíclico; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa.

de muestras clínicas y la mayoría (n = 56) estaban dirigidos a adultos en general en vez de a una población más específica (como adultos mayores o pacientes con un trastorno somático concomitante). La mayor parte de las psicoterapias (49 de las 78 que se analizaron en estos estudios) se caracterizaban como PTCC; 11 estudios analizaron la TIP, cinco la psicoterapia de solución de problemas, seis la psicoterapia no directiva, cuatro las psicoterapias psicodinámicas y los restantes tres otras terapias. Casi todas las terapias (n = 62) utilizaron un formato de tratamiento individual y el número de sesiones de tratamiento fluctuó de seis a 20; la mayor parte de las terapias (n = 45) se llevaron a cabo en 12 a 18 sesiones. Los antidepresivos que se analizaron en los estudios comprendieron ISRS (n = 37), ATC (n = 20), IRSN (n = 2), IMAO (n = 7) y protocolos de tratamiento con diferentes tipos de medicación antidepresiva (n = 12). La mayor parte de los estudios fueron realizados en Estados Unidos (n = 27) o en Europa (n = 23).

Valoración de la calidad

La calidad de los estudios fue variable. Veintisiete estudios comunicaron una generación de secuencia adecuada, no así los otros 40. En 24 estudios se comunicó la asignación a los trastornos por una parte (tercera) independiente. En 49 estudios se comunicó el enmascaramiento los evaluadores respecto a los resultados o se utilizaron sólo resultados autonotificados, en tanto que 18 no comunicaron enmascaramiento. En 42 estudios se llevaron a cabo análisis por intención de tratar (se analizó una calificación después del tratamiento para cada paciente aun cuando se considerase la última observación hasta la deserción o que se estimase la calificación basándose en trayectorias de respuesta previas). Veinte estudios cumplieron los cuatro criterios de calidad, cuatro cumplieron tres criterios y los restantes 43 cumplieron dos criterios o menos.

Efectos comparativos de la psicoterapia y la farmacoterapia

La media global de la magnitud del efecto que indicó la diferencia entre la psicoterapia y la farmacoterapia en la posprueba para las 78 comparaciones fue 0,02 (IC del 95%; $< 0,07$ a $0,10$; tabla 2) a favor de la psicoterapia, pero no significativamente diferente de cero. La heterogeneidad fue moderada a considerable ($I^2 = 62$; IC del 95%: 52 a 70). Los resultados de estos análisis globales se presentan en la figura 2.

La eliminación de los posibles resultados atípicos (en los cuales el IC del 95% de la magnitud de efecto no se superpuso al IC del 95% de la magnitud de efecto combinado) produjo una magnitud de efecto pequeña no significativa a favor de la farmacoterapia y una heterogeneidad un poco menor ($I^2 = 41$; baja a moderada).

En este metanálisis incluimos 10 estudios en los cuales dos tratamientos psicológicos fueron comparados con el mismo grupo de farmacoterapia, así como un estudio en el cual un tratamiento psicológico se comparó con dos tipos diferentes de medicación antidepressiva. Esto significa que múltiples comparaciones de estos estudios, no independientes entre sí, fueron incorporadas en el mismo análisis, lo cual puede haber resultado en una reducción artificial de la heterogeneidad y puede haber afectado a la magnitud de efecto combinada. Analizamos los posibles efectos de esto al llevar a cabo un análisis en el cual incorporamos solamente una magnitud de efecto por estudio. En primer lugar, incluimos sólo la comparación con la magnitud de efecto más grande de estos estudios y luego llevamos a cabo otro análisis en el cual incluimos sólo la magnitud de efecto más pequeña. Como puede verse en la tabla 2, las magnitudes de efecto resultantes así como los niveles de heterogeneidad fueron equivalentes con los análisis globales.

No identificamos indicios de sesgo de publicación. La magnitud del efecto no se modificó después del ajuste con respecto al sesgo de publicación, según el procedimiento de recorte y llenado de Duval y Tweedie, y conforme a este procedimiento no se había imputado ningún estudio faltante.

Análisis moderadores unifactoriales

Analizamos si había diferencias significativas entre la psicoterapia y la farmacoterapia en subgrupos específicos de estudios. Los resultados de estos análisis de subgrupos se presentan en la tabla 2. Observamos que la magnitud del efecto se asociaba en grado significativo al tipo de trastorno ($p < 0,01$). De manera más específica, observamos que la farmacoterapia era más eficaz que la psicoterapia en la distimia (magnitud de efecto diferencial: $g = -0,30$; IC del 95%; $-0,60$ a $-0,00$; $I^2 = 55$; IC del 95%: 0 a 83). En cambio, la psicoterapia fue más eficaz que la farmacoterapia en el TOC (diferencia en la magnitud de efecto: $g = 0,64$; IC del 95%: $0,20$ a $1,08$; $I^2 = 72$; IC del 95%: 36 a 88).

También observamos que el tipo de farmacoterapia se asociaba en grado significativo a la diferencia de la magnitud de efecto ($p < 0,05$). El tratamiento con ATC fue significativamente menos eficaz que la psicoterapia ($g = 0,21$; IC del 95%: $0,04$ a $0,39$; $I^2 = 52$; IC del 95%: 19 a 71), en tanto que no hubo ninguna diferencia significativa entre otros tipos de farmacoterapia y la psicoterapia. Por otra parte, encontramos que el tratamiento mediante psicoterapia de apoyo no directiva era

menos eficaz que la farmacoterapia ($g = -0,33$; IC del 95%: $-0,64$ a $-0,2$; $I^2 = 69$; IC del 95%: 27 a 87).

No observamos que la magnitud de efecto se asociase al formato de tratamiento de la psicoterapia, el método de incorporación de los pacientes, el país donde se llevó a cabo el estudio o la calidad del estudio.

Análisis de metarregresión multifactorial

Puesto que identificamos varios moderadores de resultados importantes en los análisis de moderadores unifactoriales, decidimos llevar a cabo un análisis de metarregresión multifactorial en el cual ingresáramos simultáneamente los predictores relevantes. En la tabla 3 se presentan los resultados de estos análisis. Los efectos de la psicoterapia fueron todavía significativamente más altos que los de la farmacoterapia en estudios sobre el TOC, aun después del ajuste con respecto a otras características de los estudios incluidos. También observamos que la psicoterapia de apoyo no directiva todavía era significativamente menos eficaz que la farmacoterapia y que las ATC permanecían significativamente menos eficaces que la psicoterapia. En la distimia, la psicoterapia y la farmacoterapia ya no mostraron diferencias significativas entre sí.

En el análisis de metarregresión multifactorial, los efectos de dos predictores resultaron significativos: los estudios en Europa tuvieron una magnitud de efecto combinada más alta (lo que indica efectos superiores de la psicoterapia) que los estudios en otras partes del mundo y la farmacoterapia fue significativamente más eficaz en estudios realizados en grupos específicos elegidos como objetivo (como adultos mayores y pacientes que habían tenido un trastorno médico general) que en aquellos adultos en general.

También llevamos a cabo un análisis de metarregresión retrospectivo (manual). En este análisis, omitimos la variable menos significativa en cada paso, hasta que sólo se conservaron los predictores significativos ($p < 0,05$) en el modelo (tabla 3). En este modelo estricto, observamos que eran significativos los mismos predictores del modelo de metarregresión completo.

DISCUSIÓN

En este metanálisis encontramos que las diferencias de los efectos entre la psicoterapia y la medicación antidepressiva eran pequeñas a inexistentes para la depresión mayor, el trastorno por pánico y el TAS. También identificamos indicios de que la farmacoterapia era significativamente más eficaz en la distimia y que la psicoterapia era significativamente más eficaz en el TOC. Por otra parte, la farmacoterapia fue significativamente más eficaz que la psicoterapia no directiva y la psicoterapia fue significativamente más eficaz que la farmacoterapia con ATC. Estas relaciones se mantuvieron significativas cuando efectuamos el ajuste con respecto a otras características de los estudios en el análisis de metarregresión multifactorial, excepto por las diferencias de efectos en la distimia, que ya no fueron significativas. En estos análisis de metarregresión multifactorial también observamos que la psicoterapia era más eficaz en los estudios de Europa en comparación con los de otros países y que la farmacoterapia era significativamente más eficaz en estudios de grupos diana específicos que en los adultos en general.

Los presentes resultados indican que las diferentes clases de antidepresivos y psicoterapias tienen grados variables de eficacia en el tratamiento de la depresión y los trastornos por ansiedad. Los ATC y la psicoterapia no directiva al parecer fueron menos eficaces que los otros tratamientos, aunque descubrimos en un metanálisis previo que los efectos más bajos de la psicoterapia no directiva pueden ser causados en parte por la fidelidad del investigador (93). El hallazgo de que la psicoterapia es menos eficaz que la farmacoterapia en la distimia es congruente con los resultados de la investigación metanalítica previa (94). Sin embargo, el número de estudios es pequeño y la diferencia ya no fue estadísticamente significativa después del ajuste con respecto a la calidad y otras características del estudio. Como tal, el hallazgo no es muy estable y se necesita más investigación para analizar esta cuestión.

En el TOC los resultados son bastante directos en cuanto que la psicoterapia es claramente más eficaz que los antidepresivos, aun después del ajuste con respecto a la calidad y otras características de los estudios. Este es el primer metanálisis en demostrar que la psicoterapia es más eficaz que la farmacoterapia. Este hallazgo también es importante desde una perspectiva clínica, pues el TOC suele considerarse como el trastorno por ansiedad más grave.

Una de las fortalezas de este estudio es la amplia gama de trastornos y tratamientos que incluimos. Sin embargo, el estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, para varios trastornos se contó con un número insuficiente de estudios. Sólo tuvimos algunos estudios en que se analizó el TEPT, el TAG y la distimia. En segundo lugar, la calidad de muchos de los estudios incluidos no fue óptima. En tercer lugar, debido a las múltiples diferencias entre los estudios, sólo analizamos los efectos diferenciales de la psicoterapia y la farmacoterapia en la posprueba y no analizamos los efectos a más largo plazo. No hay indicios de que la psicoterapia pueda tener efectos sostenidos a más largo plazo, en tanto que los antidepresivos no tienen efectos potentes cuando los pacientes dejan de tomarlos (95). En cuarto lugar, sólo consideramos los efectos de los tratamientos sobre los trastornos que estaban concebidos para abordar. Por último, aunque es bien sabido que las farmacoterapias tienen varios efectos secundarios, los cuales a menudo se comunican en los estudios, la idea de que las psicoterapias pueden tener efectos negativos sólo apenas últimamente se ha reconocido (96) y estos efectos negativos no suelen comunicarse en los estudios. Por tanto, no fue posible comparar las psicoterapias y las farmacoterapias por lo que respecta a los efectos negativos.

Pese a las limitaciones, llegamos a la conclusión de que la farmacoterapia y la psicoterapia tienen efectos equivalentes en varios trastornos depresivos y por ansiedad, pero esto no es aplicable a todos los trastornos, sobre todo para el TOC y posiblemente la distimia. Por otro lado, la mayor parte de las psicoterapias y las farmacoterapias tienen la misma eficacia, pero esto de nuevo no es aplicable a todos los tratamientos, en concreto para los ATC y la psicoterapia de apoyo no directiva. Por último, si bien los tratamientos pueden tener efectos similares, es posible que no sean iguales por lo que respecta a las preferencias y costos para el paciente, lo que justifica más investigaciones para los diferentes trastornos.

Bibliografía

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
4. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P et al. Depression: cost-of-illness studies in the international literature: a review. *J Ment Health Policy Econ* 2000;3:3-10.
5. Greenberg PE, Birnbaum HG. The economic burden of depression in the US: societal and patient perspectives. *Exp Opin Pharmacother* 2005;6:369-76.
6. Smit F, Cuijpers P, Oostenbrink J et al. Excess costs of common mental disorders: population based cohort study. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9:193-200.
7. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
8. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry* 2007;190:326-32.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression; the treatment and management of depression in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Holborn, 2009.
10. Bauer M, Bschor T, Pfennig A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
11. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:77-84.
12. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P et al. Are psychological and pharmacological interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
13. Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95.
14. Spielmanns GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:142-9.
15. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
16. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: results of a network meta-analysis. Submitted for publication.
17. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P et al. Interpersonal psychotherapy of depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:581-92.
18. Driessen E, Cuijpers P, de Maat SCM et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:25-36.
19. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;32:280-91.
20. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.1. Cochrane Collaboration, 2008.

21. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
23. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007;335:914-6.
24. Orsini N, Higgins J, Bottai M et al. *Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis*. Boston: Boston College Department of Economics, 2005.
25. 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.
26. Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. Effectiveness of short term cognitive behavior therapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Med Sci* 2007;7:1076-81.
27. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P et al. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:831-8.
28. Barber J, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73:66-73.
29. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
30. Barrett JE, Williams JW, Oxman TE et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-12.
31. Bedi N, Chilvers C, Churchill R et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000;177:312-8.
32. Black DW, Wesner R, Bowers W et al. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44-50.
33. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with current depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
34. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286-95.
35. Blomhoff S, Haug TT, Hellström K et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
36. Browne G, Steiner M, Roberts J et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Dis* 2002;68:317-30.
37. Clark DM, Salkovskis PM, Hackman A et al. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759-69.
38. Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A et al. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:41-6.
39. David D, Szentagotai A, Lupu V et al. Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial, post-treatment outcomes, and six-month follow-up. *J Clin Psychol* 2008;64:728-46.
40. Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1005-13.
41. Dekker JJM, Koelen JA, Van HL et al. Speed of action: the relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *J Affect Disord* 2008;109:183-8.
42. Dunlop BW, Kelley ME, Mletzko TC et al. Depression beliefs, treatment preference, and outcomes in a randomized trial for major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:375-81.
43. Dunner DL, Schmalting KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
44. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
45. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S et al. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. *J Affect Disord* 2008;108:159-64.
46. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. *Nervenarzt* 2009;80:805-12.
47. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:151-61.
48. Frank E, Cassano GB, Rucci P et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. *Psychol Med* 2011;41:151-62.
49. Frommberger U, Stieglitz RD, Nyberg E et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004;8:19-23.
50. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:31-44.
51. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
52. Hendriks GJ, Keijsers GP, Kampman M et al. A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:11-9.
53. Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'Alcante CC et al. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:734-45.
54. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:774-81.
55. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
56. Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
57. Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry* 2007;68:37-46.
58. Koszycki D, Taljaard M, Segal S et al. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med* 2011;41:373-83.
59. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.
60. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural

therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999;174:205-12.

61. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL et al. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J Affect Disord* 2005;89:167-75.
62. Marshall MB, Zuroff DC, McBride C et al. Self-criticism predicts differential response to treatment for major depression. *J Clin Psychol* 2008;64:231-44.
63. Martin SD, Martin E, Rai SS et al. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:641-8.
64. McBride C, Segal Z, Kennedy S et al. Changes in autobiographical memory specificity following cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for major depression. *Psychopathology* 2007;40:147-52.
65. McKnight DL, Nelson-Gray RO, Barnhill J. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. *Behav Ther* 1992;1:99-111.
66. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:818-36.
67. Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:57-65.
68. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
69. Mørortberg E, Clark DM, Sundin O et al. Intensive group cognitive treatment and individual cognitive therapy vs. treatment as usual in social phobia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:142-54.
70. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33-41.
71. Murphy GE, Carney RM, Kneesevich MA et al. Cognitive behavior therapy, relaxation training and tricyclic antidepressant medication in the treatment of depression. *Psychol Rep* 1995;77:403-20.
72. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
73. Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder – effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005;74:269-76.
74. Nazari H, Momeni N, Jariani M et al. Comparison of eye movement desensitization and reprocessing with citalopram in treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011;15:270-4.
75. Oosterbaan DB, van Balkom AJLM, Spinhoven P et al. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2001;8:263-73.
76. Prasko J, Dockery C, Horacek J et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:473-81.
77. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z et al. Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am J Psychiatry* 1999;156:1608-17.
78. Reynolds CF, Miller MD, Pasternak RE et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156:202-8.
79. Rush AJ, Beck AT, Kovacs M et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Ther Res* 1977;1:17-38.
80. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom* 2008;77:351-7.
81. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:913-9.
82. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304:883-7.
83. Shamsaei F, Rahimi A, Zarabian MK et al. Efficacy of pharmacotherapy and cognitive therapy, alone and in combination in major depressive disorder. *Hong Kong J Psychiatry* 2008;18:76-80.
84. Shareh H, Gharraee B, Atef-Vahid MK et al. Metacognitive therapy (MCT), fluvoxamine, and combined treatment in improving obsessive-compulsive, depressive and anxiety symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2010;4:17-25.
85. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-42.
86. Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A et al. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health Technol Assess* 2010;14:43.
87. Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR et al. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1133-9.
88. Spinhoven P, Onstein EJ, Klinkhamer RA et al. Panic management, trazodone and a combination of both in the treatment of panic disorder. *Clin Psychol Psychother* 1996;3:86-92.
89. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D et al. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:225-40.
90. van Apeldoorn FJ, van Hout WJPJ, Mersch PPA et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117: 260-70.
91. Weissman MM, Prusoff BA, Dimascio A et al. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979;136:555-8.
92. Williams JW, Barrett J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284:1519-26.
93. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;32:280-91.
94. Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J et al. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:51-62.
95. Imel ZE, Malterer MB, McKay KM et al. A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 2008;110:197-206.
96. Barlow DH. Negative effects from psychological treatments. *Am Psychol* 2010;65:13-20.

El abuso sexual en la infancia temprana aumenta la tentativa de suicidio

JORGE LOPEZ-CASTROMAN¹, NADINE MELHEM², BORIS BIRMAHER², LAURENCE GREENHILL³, DAVID KOLKO², BARBARA STANLEY³, JAMIE ZELAZNY², BETH BRODSKY³, REBECA GARCÍA-NIETO¹, AINSLEY K. BURKE⁴, J. JOHN MANN⁴, DAVID A. BRENT⁴, MARIA A. OQUENDO^{3,4}

¹IIS-Fundación Jiménez Díaz, Department of Psychiatry, CIBERSAM, Madrid, Spain; ²Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA; ³Department of Psychiatry, Columbia University/New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁴Department of Neuroscience, Columbia University/New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

El abuso sexual durante la infancia constantemente se ha relacionado con la conducta suicida. Estudiamos las características de la tentativa de suicidio en individuos deprimidos que durante la infancia habían sufrido abuso sexual. En promedio, el abuso sexual comenzó antes de los 9 años de edad. A menudo ocurrió simultáneamente con malos tratos físicos. Las personas que intentaban el suicidio más a menudo presentaban trastornos de la personalidad y habían soportado abuso por periodos más prolongados, pero no mostraban diferencias en otras características clínicas en comparación con las personas que no habían intentado suicidarse. El inicio más temprano del abuso sexual y su duración se relacionaron con más tentativas de suicidio. Sin embargo, cuando se tomaron en cuenta los trastornos de personalidad en el modelo de regresión, sólo estos trastornos pronosticaron el número de tentativas. La gravedad del abuso sexual y la presentación concomitante de malos tratos físicos se correlacionaron con la edad en que se intentó por primera vez el suicidio. Sin embargo, sólo la gravedad del abuso sexual interrelacionó en grado mínimo con la edad en que ocurrió la primera tentativa de suicidio en el modelo de regresión. Por último, cuanto más temprana fue la edad en que se inició el abuso sexual tanto más frecuente fue la tentativa, aun después del ajuste con respecto a edad, género sexual y trastornos de la personalidad. Esto indica que las características del abuso sexual en la infancia, sobre todo edad de inicio, se han de tomar en cuenta al estudiar el riesgo de conducta suicida en poblaciones objeto de abuso.

Palabras clave: Suicidio, características del suicidio, traumatismo temprano, sucesos cotidianos.

(*World Psychiatry* 2013;12:149–154)

Los malos tratos en la infancia lamentablemente son un problema frecuente. En 2008, se estima que en Estados Unidos 772.000 niños fueron víctimas de malos tratos y se confirmaron 120.000 casos de malos tratos físicos y 70.000 de abuso físico (1). La tasa de prevalencia de por vida de malos tratos físicos, según la Encuesta Nacional de Comorbilidad, se estima en un 16,5% (y 62,5% de los informes afectan a mujeres) (2), en tanto que un metanálisis reciente de estudios en muestras no clínicas ha estimado una prevalencia de abuso sexual de 19,2% en las mujeres y del 7,9% en los hombres en el curso de la vida (3).

El abuso sexual y, en menor grado, los malos tratos físicos en la infancia se han interrelacionado invariablemente con la conducta suicida (4-3). De hecho, quienes informan alguna experiencia traumática en la infancia muestran un riesgo dos a cinco veces mayor de intentar el suicidio en comparación con los que no la refieren (5), y la relación de la tentativa de suicidio con los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la infancia es más sólida que con los malos tratos verbales y la violencia en los niños (7). Los malos tratos físicamente más dolorosos también se relacionan con un mayor número de tentativas de suicidio subsiguiente que los malos tratos menos dolorosos (7). Los malos tratos repetidos, en comparación con los episodios aislados de malos tratos, o los malos tratos por un miembro de la familia inmediata también intensifican el riesgo de tentativa de suicidio a una edad más avanzada (8).

Las investigaciones recientes parecen indicar que el abuso es muy perjudicial cuando ocurre a una edad muy temprana, y los altos grados de depresión son más frecuentes en los niños que fueron objeto de malos tratos durante los primeros cinco años de vida (9). Sin embargo, a nuestro entender, no se dispone de estudios en los que se analice la relación existente entre la edad a la que se inician los malos tratos y el riesgo de conducta suicida a una mayor edad.

Estudiamos las características de las tentativas de suicidio en una muestra de individuos deprimidos que habían sido objeto de abuso durante la infancia. Planteamos la hipótesis de que un mayor riesgo de tentativa de suicidio se relaciona con el abuso sexual durante la infancia más que con los malos tratos físicos, y que las mediciones de la gravedad de la conducta suicida, como el mayor número de tentativas de suicidio, la edad menor a la primera tentativa de suicidio, la mayor letalidad de los intentos y la tentativa de suicidio más grave, se interrelacionan con la edad más temprana a la que se inicia el abuso. Dado su papel bien establecido en el riesgo de la conducta suicida (10-12), efectuamos el ajuste con respecto a género sexual, edad y trastornos de la personalidad.

MÉTODOS

Participantes en el estudio

La muestra inicial consistió en 288 adultos deprimidos que se incorporaron en las unidades de pacientes internos y externos de dos clínicas universitarias, el Instituto y Clínica de Psiquiatría de Occidente en Pittsburgh (n = 188) y el Instituto Psiquiátrico de Nueva York (NYSPI, n = 100) como parte de un estudio más extenso (13). Para obtener información exacta sobre el abuso, seleccionamos 222 sujetos que habían completado el análisis de experiencias en la infancia y la adolescencia (CARE) (14). Dado que el abuso sexual, pero no los malos tratos físicos, se asociaban significativamente a tentativas de suicidio ($X^2 = 4,439$; $df = 1$; $p = 0,035$ y $X^2 = 0,145$; $df = 1$; $p = 0,704$, respectivamente), analizamos con más detalle sólo a los individuos que habían sufrido abuso sexual (n = 103). Se excluyó a quienes habían tenido malos tratos físicos, pero no abuso sexual. Todos los participantes autorizaron por escrito su

consentimiento informado según lo exige la Junta de Análisis Institucional de la Universidad de Pittsburgh, Centro Médico St. Francis y el NYSPI.

La edad promedio en la muestra fue $40,3 \pm 7,9$ años (intervalo: 23 a 60 años) y 93,2% de los sujetos eran mujeres ($n = 96$). La media del número total de años de escolaridad fue $14,0 \pm 2,9$ (intervalo: 9 a 24 años). La mayoría de los sujetos eran separados o divorciados ($n = 41$; 39,8%) o casados ($n = 38$; 36,9%).

Por lo que respecta a las características étnicas, 60,2% de los sujetos eran blancos ($n = 80$), 27,8% eran estadounidenses de origen africano ($n = 37$), 0,8% eran asiáticos ($n = 1$) y 3,0% eran de más de una raza ($n = 4$). Se pasó por alto la raza en 11 sujetos, la mayoría de ellos de origen hispanoamericano (10/11). En total, 9,0% de los sujetos eran hispanoamericanos ($n = 12$).

Los diagnósticos primarios del Eje I en el curso de la vida fueron depresión mayor (86,4%, $n = 89$) y trastorno bipolar (13,6%; $n = 14$). Los diagnósticos secundarios en el curso de la vida fueron trastornos por ansiedad con exclusión del trastorno por estrés posttraumático (TPET) (54,4%, $n = 56$), TPET (42,7%, $n = 44$) y distimia (12,6%, $n = 13$). Por lo que respecta a los diagnósticos del Eje II, 38,8% de Los sujetos ($n = 40$) cumplían los criterios para un trastorno de la personalidad y el trastorno límite de la personalidad fue el diagnóstico más frecuente (25,2%, $n = 26$). En relación con el uso de sustancias, 45,6% de los sujetos ($n = 47$) comunicaron el consumo de alcohol, 17,5% ($n = 18$) refirieron utilizar cocaína, 23,3% ($n = 24$) comunicaron el consumo de cannabis y 58,3% ($n = 60$) refirieron el empleo de por lo menos una sustancia.

Valoración

En todos los sujetos se valoró la presentación en el curso de la vida, y en el momento de la valoración, de trastornos psiquiátricos del DSM-IV utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-1) (15). Los trastornos de la personalidad fueron diagnosticados utilizando la Entrevista Clínica Estructurada del Eje II (SCID-II) (16). La gravedad de la depresión se valoró mediante la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión (HAM-17) (17). La conducta suicida se valoró utilizando el formato de antecedentes de suicidio de la Universidad de Columbia (10). La Escala de Valoración de la Letalidad del Daño Médico (12) y la Escala de Beck sobre Tentativa de Suicidio (18).

Las definiciones operacionales de los malos tratos físicos y el abuso sexual durante la infancia se basaron en un estudio previo realizado por nuestro grupo (19). Los profesionales clínicos a nivel de maestría o los psicólogos clínicos llevaron a cabo la valoración. Médicos o profesionales clínicos con doctorado confirmaron después la valoración en reuniones para consenso. En todos los sujetos se valoró el antecedente de malos tratos físicos en la infancia y abuso sexual mediante una serie de preguntas de detección en el cuestionario demográfico y en CARE. Las preguntas para la valoración consistieron en: a) cualquier antecedente de malos tratos físicos o de abuso sexual en el curso de la vida; b) en caso positivo, si el abuso fue físico, sexual o ambos a la vez; y c) en caso positivo, si el abuso tuvo lugar antes de los 15 años de edad. La CARE es una entrevista que se enfoca en las experiencias adversas ocurridas en las primeras etapas de la infancia. Permite valorar en forma retrospectiva si hubo o no malos tratos físicos o abuso sexual, edad en la que se iniciaron, gravedad, duración y perpetrador

del abuso entre los 8 y los 18 años de edad. En la valoración del abuso sexual hubo un acuerdo del 86,5% entre la CARE y las preguntas de valoración (192/222; $\kappa = 0,73$, IC del 95% = 0,63 a 0,81). La gravedad del abuso fue la calificación máxima en cualquier episodio de abuso sexual según la escala de CARE. La edad a la que se inició el abuso fue la edad más temprana a la cual el paciente admitió haber sufrido abuso sexual.

Para valorar las medidas de los rasgos de impulsividad y agresividad, se administró a los participantes el Inventario de Agresividad de Brown-Goodwin (20), la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS) (21) y el Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee (22).

El papel que desempeñó el perpetrador del abuso se clasificó en dos grupos: a) el guardián primario en el hogar (hermano, padre, padrastro, familiar cercano) o padre no custodio; b) extraño (familiar, niñera, vecino y otros adultos que viviesen fuera del domicilio). Para quienes habían sufrido abuso de diferentes personas, consideramos como principal perpetrador del abuso al individuo que había infligido el abuso más grave.

Análisis estadísticos

Se utilizaron análisis de la χ^2 para explorar la relación de algún intento de suicidio con malos tratos físicos o abuso sexual comunicados. En la submuestra de los individuos objeto de abuso sexual se compararon los que habían intentado frente a los que no habían intentado el suicidio en cuanto a las variables demográficas y diagnósticas y características del abuso utilizando análisis de la χ^2 y análisis de la varianza. Se llevaron a cabo correlaciones bifactoriales dentro de la muestra de las personas que sufrieron abuso sexual y que habían intentado el suicidio. Utilizamos la correlación de Pearson para analizar la relación entre las variables de la respuesta que medía la gravedad de la conducta suicida (número de tentativas de suicidio, letalidad de la tentativa de suicidio, edad a la que ocurrió la primera tentativa de suicidio y el grado de intento de suicidio) y las características del abuso (edad al inicio del abuso, malos tratos físicos concomitantes, rol del perpetrador del abuso, gravedad del abuso, duración del abuso y repetición de los episodios de abuso).

Los modelos de regresión lineal se elaboraron de manera que incluyesen las características del abuso que se correlacionaban en grado significativo con las variables de respuesta. Se pusieron a prueba los efectos principales y las interacciones pero no se detectaron interacciones significativas. El grado de significancia se estableció en $\alpha = 0,05$ (bilateral). En los modelos de regresión se introdujeron los trastornos de la personalidad, el género sexual y la edad como covariables para el ajuste con respecto a su relación con las características de las tentativas de suicidio (la edad a la que se efectuó la primera tentativa se ajustó con respecto a los trastornos de la personalidad y el género sexual únicamente). Los análisis de correlación y regresión se repitieron incluyendo sólo a las mujeres (93,2%), pero los resultados globales fueron similares con y sin los hombres, de manera que se muestran los resultados sólo por lo que respecta a la muestra total.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Entre los pacientes que fueron objeto de abuso sexual, los que intentaron suicidio y los que no lo intentaron no fueron

Tabla 1. Variables sociodemográficas, clínicas y de antecedentes en personas con antecedente de abuso sexual que intentaron o que no intentaron el suicidio

	Pacientes con tentativa de suicidio (n = 57)	Pacientes sin tentativa de suicidio (n = 46)	Resultados de la prueba (df = 1)	p
Edad (años, media $\pm$ DE)	40.1 $\pm$ 8.9	40.6 $\pm$ 6.7	F=0.92	0.763
Género sexual (porcentaje de hombres)	7.0	6.5	X ² =0.01	0.921
Escolaridad (años, media $\pm$ DE)	14.0 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 2.8	F=0.001	0.981
Raza (porcentaje de blancos no hispanoamericanos)	53.6	65.2	X ² =1.41	0.234
Casados (%)	33.3	41.3	X ² =0.69	0.405
Diagnóstico de depresión mayor en el curso de la vida (%)	80.7	93.5	X ² =3.54	0.060
Diagnóstico de trastorno bipolar en el curso de la vida (%)	19.3	6.5		
Diagnóstico de TPET en el curso de la vida (%)	47.4	37.0	X ² =1.13	0.288
Diagnóstico de trastorno de la personalidad (%)	59.3	18.6	X ² =16.32	0.000
Diagnóstico de trastorno límite de la personalidad (%)	42.6	7.0	X ² =15.48	0.000
Consumo de sustancias (%)	61.4	54.3	X ² =0.52	0.470
Calificación en HAM-D (media $\pm$ DE)	13.5 $\pm$ 7.0	12.5 $\pm$ 7.2	F=0.50	0.480
Impulsividad (BIS, media $\pm$ DE)	63.1 $\pm$ 19.5	57.2 $\pm$ 18.2	F=2.34	0.129
Agresividad (Brown-Goodwin, media $\pm$ DE)	21.1 $\pm$ 5.8	20.2 $\pm$ 6.4	F=0.464	0.497
Hostilidad (Buss-Durkee, media $\pm$ DE)	39.4 $\pm$ 11.8	36.7 $\pm$ 12.5	F=1.18	0.279
Edad de inicio del abuso (años, media $\pm$ DE)	8.00 $\pm$ 4.3	8.8 $\pm$ 3.7	F=0.91	0.343
Malos tratos físicos concomitantes (%)	54.4	54.3	X ² =0.00	0.997
Rol del perpetrador del abuso (en el domicilio o progenitor, %)	45.3	32.6	X ² =1.66	0.198
Gravedad del abuso (CARE, media $\pm$ DE)	5.5 $\pm$ 6.4	5.9 $\pm$ 5.0	F=0.08	0.767
Episodios repetidos de abuso (%)	35.1	26.1	X ² =0.96	0.326
Duración del abuso (meses, media $\pm$ DE)	40.4 $\pm$ 47.1	16.7 $\pm$ 30.1	F=8.09	0.005

TPET, trastorno por estrés postraumático, HAM-D, Escala de Hamilton para la Valoración de la Depresión; BIS, Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee; CARE, Análisis de Experiencias en la Infancia y la Adolescencia.

diferentes en cuanto a raza, edad y otras variables sociodemográficas (tabla 1). Por lo que respecta a los diagnósticos en el curso de la vida, los que intentaron el suicidio tuvieron más posibilidades de recibir un diagnóstico de trastornos de la personalidad (X² = 16,32; df = 1; p < 0,001), sobre todo el trastorno límite de la personalidad (X² = 15,4; df = 1; p < 0,001). No se detectaron diferencias entre los que intentaron y los que no intentaron el suicidio en lo referente a TPET o abuso de sustancias. Los grupos no mostraron diferencias significativas en la gravedad de la depresión (según se valoró mediante la escala HAM-17). Así mismo, las medidas de impulsividad, agresividad u hostilidad no fueron diferentes entre los que intentaron y los que no intentaron el suicidio.

En promedio, el abuso sexual ocurrió antes de los 9 años de edad tanto en los que intentaron como en los que no intentaron el suicidio y a menudo (54,4%) se presentó simultáneamente con el abuso físico. La media de la gravedad se comunicó entre 5 y 6 (5 correspondió a «coito simulado sobre las prendas de vestir» y 6 correspondió a «el niño masturbó al perpetrador del abuso o participó en la masturbación del perpetrador o en el coito simulado bajo la ropa»). Por lo que respecta a las características del abuso, quienes intentaron el suicidio sufrieron abuso sexual por un periodo más prolongado que los que no lo intentaron (40,4 frente a 16,7 meses; F = 8,01; df = 1; p = 0,005). No se detectó ninguna otra diferencia entre quienes intentaron el suicidio y quienes no lo intentaron en lo referente

Tabla 2. Correlaciones (r) entre la gravedad de la conducta suicida y las características del abuso

	Edad de inicio	Duración máxima	Gravedad máxima	Principal perpetrador del abuso	Número de episodios	Malos tratos físicos
Número de tentativas	-.273 (p=0.048)	.293 (p=0.004)	.101 (p=0.456)	-.171 (p=0.222)	.259 (p=0.052)	.187 (p=0.163)
Calificación total (SIS)	-.382 (p=0.005)	.183 (p=0.203)	-.154 (p=0.258)	-.190 (p=0.178)	.200 (p=0.139)	.141 (p=0.302)
Edad de primer tentativa	.135 (p=0.335)	-.038 (p=0.791)	-.298 (p=0.024)	.114 (p=0.418)	-.017 (p=0.901)	-.323 (p=0.014)
Letalidad máxima	-.067 (p=0.631)	.039 (p=0.786)	.005 (p=0.973)	.056 (p=0.689)	.068 (p=0.615)	-.061 (p=0.651)

SIS, Escala de Tentativa de Suicidio.

Tabla 3. Predictores de gravedad de la conducta suicida

Variable de respuesta	Variables indicadoras	Beta	t	p
Número de tentativas de suicidio	Edad	0.09	0.00	0.99
	Género sexual	0.03	0.66	0.49
	Trastornos de la personalidad	0.36	0.46	0.000
	Número de episodios del abuso	0.14	0.10	0.30
	Duración del abuso	0.151	1.42	0.159
Edad a la primera tentativa de suicidio	Edad al inicio del abuso	-0.17	-0.05	0.67
	Género sexual	0.00	-0.00	0.999
	Trastornos de la personalidad	-0.09	-0.71	0.483
	Gravedad del abuso sexual	-0.24	-1.70	0.094
Tentativa de suicidio	Malos tratos físicos	-0.24	-1.73	0.090
	Edad	-0.25	-1.78	0.083
	Género sexual	0.06	0.47	0.64
	Trastornos de la personalidad	-0.06	-0.44	0.66
	Edad al inicio del abuso	-0.37	-2.67	0.011

a edad al inicio del abuso, malos tratos físicos concomitantes, rol del perpetrador del abuso, gravedad del abuso y repetición de los episodios de abuso (tabla 1).

Características de las tentativas de suicidio

En el grupo de los que intentaron el suicidio, la media del número de tentativas fue $1,4 \pm 0,49$. El inicio más temprano del abuso sexual ($r = 0,273$; $p = 0,048$) y la duración del abuso ($r = 0,293$; $p = 0,004$) se relacionaron con más tentativas de suicidio en el curso de la vida. Así mismo, se identificó una correlación casi significativa entre el número de episodios de abuso y el número de tentativas de suicidio ($r = 0,259$; $p = 0,052$). Las características restantes del abuso sexual no mostraron ninguna relación con el número de tentativas de suicidio (tabla 2). Analizamos otras características demográficas y clínicas de la muestra e identificamos los trastornos de la personalidad y su correlación con el número de tentativas ($r = 0,462$; $p < 0,001$). Después de incluir los trastornos de la personalidad en el modelo de regresión, sólo estos trastornos, y no la edad al inicio del abuso sexual o el número de episodios de abuso, pronosticó el número de tentativas (tabla 2). Por tanto, valoramos la colinealidad entre la edad a la que se inició el abuso sexual y los trastornos de la personalidad. Los individuos con diagnósticos de trastorno de la personalidad por lo general comunicaron en promedio una edad menor de inicio del abuso sexual en comparación con el resto de la muestra (7,4 frente a 9,1 años, respectivamente; $f = 3,87$; $df = 1$; $p = 0,052$).

Cuanto más grave fue el abuso sexual, tanto más pronto ocurrió el primer intento de suicidio ($r = -0,298$; $p = 0,024$). Así mismo, la presentación simultánea de abuso físico se relacionó significativamente con un inicio más temprano de las tentativas de suicidio ($r = -0,323$; $p = 0,014$). Sin embargo, la edad al inicio del abuso no se relacionó con la edad a la que se intentó por primera vez el suicidio. No surgieron otros hallazgos importantes. Todas las relaciones significativas desaparecieron en

el modelo de regresión cuando se efectuó el ajuste con respecto a trastornos de la personalidad y género sexual; sólo la gravedad del abuso sexual se asoció en grado mínimo a la edad en que se intentó por primera vez el suicidio (tabla 3).

Sólo se detectó una correlación significativa entre las características del abuso y el grado de tentativa de suicidio: cuanto menor era la edad al inicio del abuso sexual, tanto mayor era la tentativa de suicidio ($r = -0,382$; $p = 0,005$). Este hallazgo persistió incluso después del ajuste con respecto a la edad, el género sexual y los diagnósticos de trastorno de la personalidad de los participantes en el modelo de regresión (tabla 3). Los sujetos menores de 12 años de edad al inicio del abuso sexual comunicaron más tentativas de suicidio que los sujetos mayores de 12 años ($F = 8,35$; $df = 1$; $p = 0,006$) pero ninguna otra diferencia en las características suicidas.

La letalidad de la tentativa más letal (según se valoró mediante la Escala de Valoración de la Letalidad del Daño Médico) no se relacionó con ninguna característica del abuso sexual. En consecuencia, no se llevaron a cabo análisis de regresión.

DISCUSIÓN

En escasos estudios se han analizado los efectos de diferentes características del abuso en la infancia y su relación con las tentativas de suicidio subsiguientes, pese a la interrelación bien conocida entre el abuso y la conducta suicida (23,24). Sin embargo, el abuso sexual grave, como la penetración vaginal o anal en la infancia, parece relacionarse con tasas más altas de ideación suicida y tentativas de suicidio que las actividades sexuales menos graves, como las ofensas sexuales (6). En este estudio, analizamos el efecto de la edad al inicio del abuso sexual sobre las características de la conducta suicida en el curso del tiempo. En nuestra muestra sólo el abuso sexual pero no el físico, se relacionó con conducta suicida.

Este hallazgo se contrapone a los datos previos sobre el abuso físico y el riesgo de suicidio en muestras más extensas (25), pero es compatible con informes que indican un mayor riesgo de tentativas de suicidio después del abuso sexual en comparación con los malos tratos físicos (5,26). Si bien el abuso sexual parece estar relacionado claramente con un aumento del riesgo de conducta suicida, independientemente de los factores de confusión, un estudio previo demostró que la interrelación de los malos tratos físicos y la conducta suicida en gran parte podría explicarse por el contexto socioeconómico y familiar en el cual ocurrieron los malos tratos (6).

De acuerdo con nuestra hipótesis, un inicio de abuso sexual a una edad más temprana se relacionó con una mayor tentativa de suicidio. Este hallazgo persistió aun después que se hizo el ajuste con respecto a otras variables, como trastornos de la personalidad, edad y género sexual. Sin embargo, la edad al inicio del abuso no se relacionó con ningún otro de los indicadores seleccionados de gravedad de la tentativa de suicidio. El que los trastornos de la personalidad se relacionaran tanto con la edad al inicio del abuso como con el número de tentativas de suicidio en el curso de la vida puede explicar por qué la edad al inicio del abuso sexual no se asoció al número de tentativas de suicidio en el modelo de regresión ajustado. En concordancia con la literatura (11,27,28), la conducta suicida fue más frecuente en individuos con trastornos de la personalidad. Se han propuesto los rasgos de agresión impulsiva como un fenotipo intermedio de

suicidio (29) y pueden mediar la relación del trastorno límite de la personalidad con la conducta suicida (30,31). No detectamos calificaciones más altas de impulsividad, agresividad u hostilidad entre los que intentaron el suicidio, pero las diferencias entre los grupos no fueron las esperadas, ya que el abuso sexual se correlaciona con estas medidas y toda la muestra estuvo expuesta a este tipo de abuso (19,32-34).

Los mecanismos que vinculan el abuso en la infancia y la conducta suicida aún no se han esclarecido, pero es posible que el efecto del abuso en la infancia sobre el desarrollo del cerebro sea una causa al menos parcial de esta relación. En una extensa serie de investigaciones del desarrollo se han valorado las consecuencias del traumatismo temprano sobre el funcionamiento cognitivo y afectivo. Las personas que sufrieron malos tratos en la infancia han mostrado una disminución del desempeño intelectual, alteraciones de las funciones de memoria y ejecutivas y disfunciones en campos del funcionamiento afectivo, como el procesamiento de recompensas o la percepción emocional (35). Por otra parte, el abuso durante la infancia puede alterar los procesos de desarrollo relacionados con el fortalecimiento de la regulación de las emociones y las habilidades interpersonales asociadas (36,37). Se considera que las dificultades en la regulación de las emociones confieren riesgo para los trastornos mentales subsiguientes (38,39) y pueden mediar la relación del traumatismo durante la infancia con la psicopatología del niño y el adulto (40-43). Así mismo, hay pruebas de que el abuso sexual aumenta la sensibilidad a los sucesos vitales depresógenos subsiguientes (44). El grado en el cual la psicopatología de los individuos que sufren abuso, que es un factor de riesgo importante para las conductas suicidas, es un factor mediador de la relación entre el abuso en la infancia y la conducta suicida y aún no se ha determinado. Las alteraciones cognitivas (45) y la desregulación emocional (46) también se han asociado de manera independiente a un aumento de la conducta suicida.

El momento en que ocurre el traumatismo físico sexual durante la infancia puede determinar los efectos de las experiencias traumáticas sobre el cerebro en fase de desarrollo (38,47). Por ejemplo, la repercusión de las reacciones al estrés a consecuencia del abuso infantil temprano podrían dar por resultado que estos niños tengan estrés crónico y estén muy alerta y tengan una regulación del cortisol atípica (41,48). La edad más temprana del inicio del abuso también se ha vinculado a una memoria sobregeneralizada más acentuada (49), un término que describe una dificultad para recuperar las memorias autobiográficas específicas, y a un aumento del riesgo de TPET (47). En nuestra muestra, el inicio modal del abuso fue inmediatamente antes de los 9 años de edad. Nuestro hallazgo de que cuanto menor sea la edad a la que se inicie el abuso, tanto más frecuentes son las tentativas de suicidio, es congruente con los estudios antes señalados. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para dilucidar esto ya que la relación entre la edad de inicio de las experiencias traumáticas y sus consecuencias podría no ser lineal. También observamos que el abuso sexual que comienza después de los 12 años de edad se relacionó con menos tentativa de suicidio a una mayor edad. Según investigación del desarrollo, los sistemas cerebrales subyacentes a los brotes de crecimiento pueden mostrar una mayor susceptibilidad a las influencias ambientales (38). Andersen et al (50) comunicaron en una muestra de mujeres que, durante determinados periodos, el abuso sexual se relacionaba

con un volumen más pequeño del hipocampo (a los 3 a 5 años de edad) o con disfunciones del cuerpo calloso (a los 9 a 10 años de edad) y la corteza prefrontal (a los 11 a 14 años de edad) (50). La interacción del estrés en una etapa temprana de la vida y el pequeño volumen del hipocampo también incrementan el riesgo de depresión (31).

Se han de tomar en cuenta varias limitaciones en el presente estudio. El tamaño de la muestra relativamente pequeño dificulta la posibilidad de detectar diferencias entre los grupos de estudio y los análisis tienen un diseño transversal. El sesgo de recuerdo podría presentarse, ya que la media del número de años desde el inicio del abuso en la infancia hasta el momento de la valoración fue $31,7 \pm 9,2$. Sin embargo, más estudios en este campo también se han basado en los registros retrospectivos del abuso infantil, aun cuando su utilización sea debatida (52). Si los factores de la personalidad median los efectos del abuso sexual en la infancia sobre la conducta suicida subsiguiente, incluidos los trastornos de la personalidad, en el modelo pueden haber originado una subestimación de estos efectos. La pubertad ocurre en promedio entre los 12 y los 13 años de edad (53), pero no valoramos la etapa de la pubertad y la pubertad temprana se ha relacionado con el abuso sexual (54). Por último, no se tomaron en cuenta otros tipos de abuso, como el abuso psicológico y emocional (55), y otros factores moderadores, como los estilos parentales (56) pueden tener importancia en la relación entre el abuso y la conducta suicida.

En suma, nuestros análisis revelan que, entre los individuos deprimidos, cuanto más temprana es la edad a la que se inicia el abuso sexual, tanto mayor es la tentativa de suicidio comunicada por quienes intentan el suicidio. Esto indica que la edad a la que se inicia el abuso debiera tomarse en cuenta junto con el tipo y la gravedad del abuso al estudiar el riesgo de la conducta suicida en poblaciones que sufren abuso sexual.

Bibliografía

1. US Department of Health and Human Services. Child Maltreatment 2008. www.acf.hhs.gov.
2. Afifi TO, Brownridge DA, Cox BJ et al. Physical punishment, childhood abuse and psychiatric disorders. *Child Abuse Negl* 2006;30:1093-103.
3. Pereda N, Guilera G, Forns M et al. The prevalence of child sexual abuse in community and student samples: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2009;29:328-38.
4. Briere J, Evans D, Runtz M et al. Symptomatology in men who were molested as children: a comparison study. *Am J Orthopsychiatry* 1988;58:457-61.
5. Dube SR, Anda RF, Felitti VJ et al. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA* 2001;286:3089-96.
6. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse Negl* 2008;32:607-19.
7. Joiner TE, Sachs-Ericsson NJ, Wingate LR et al. Childhood physical and sexual abuse and lifetime number of suicide attempts: a persistent and theoretically important relationship. *Behav Res Ther* 2007;45:539-47.
8. Brezo J, Paris J, Vitaro F et al. Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse. *Br J Psychiatry* 2008;193:134-9.
9. Cicchetti D, Rogosch FA, Gunnar MR et al. The differential impacts of early physical and sexual abuse and internalizing pro-

blems on daytime cortisol rhythm in school-aged children. *Child Dev* 2010;81:252-69.

10. Blasco-Fontecilla H, Baca-Garcia E, Duberstein P et al. An exploratory study of the relationship between diverse life events and specific personality disorders in a sample of suicide attempters. *J Pers Disord* 2010;24:773-84.
11. Chesin MS, Jeglic EL, Stanley B. Pathways to high-lethality suicide attempts in individuals with borderline personality disorder. *Arch Suicide Res* 2010;14:342-62.
12. Oquendo MA, Bongiovi-Garcia ME, Galfalvy H et al. Sex differences in clinical predictors of suicidal acts after major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2007;164:134-41.
13. Brent DA, Oquendo M, Birmaher B et al. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:801-7.
14. Chaffin M, Wherry J, Newlin C et al. The Abuse Dimensions Inventory: initial data on a research measure of abuse severity. *J Interpersonal Viol* 1999;12:569-89.
15. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: New York State Psychiatric Institute, 2002.
16. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), Version 2.0. New York: New York Psychiatric Institute, 1996.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
18. Beck A, Schuyler D, Herman I. Development of suicidal intent scales. In: Beck A, Lettieri D, Resnick H et al (eds). *The prediction of suicide*. Oxford: Charles Press, 1974:45-55.
19. Brodsky BS, Mann JJ, Stanley B et al. Familial transmission of suicidal behavior: factors mediating the relationship between childhood abuse and offspring suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 2008;69:584-96.
20. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC et al. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979;1:131-9.
21. Barratt ES. Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychol Rep* 1965;16:547-54.
22. Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol* 1957;21:343-9.
23. Glowinski AL, Bucholz KK, Nelson EC et al. Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1300-7.
24. Roy A. African American and Caucasian attempters compared for suicide risk factors: a preliminary study. *Suicide Life Threat Behav* 2003;33:443-7.
25. Swogger MT, You S, Cashman-Brown S et al. Childhood physical abuse, aggression, and suicide attempts among criminal offenders. *Psychiatry Res* 2011;185:363-7.
26. Afifi TO, Enns MW, Cox BJ et al. Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences. *Am J Public Health* 2008;98:946-52.
27. Baca-Garcia E, Perez-Rodriguez MM, Keyes KM et al. Suicidal ideation and suicide attempts in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *Mol Psychiatry* 2010;15:250-9.
28. Borges G, Loera CR. Alcohol and drug use in suicidal behaviour. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:195-204.
29. McGirr A, Alda M, Seguin M et al. Familial aggregation of suicide explained by cluster B traits: a three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1124-34.
30. Brodsky BS, Malone KM, Ellis SP et al. Characteristics of borderline personality disorder associated with suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1997;154:1715-9.
31. Black DW, Blum N, Pfohl B et al. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *J Pers Disord* 2004;18:226-39.
32. Wagner S, Baskaya O, Anicker NJ et al. The catechol O-methyltransferase (COMT) Val(158)Met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:110-7.
33. Roy A. Childhood trauma and hostility as an adult: relevance to suicidal behavior. *Psychiatry Res* 2001;102:97-101.
34. Perroud N, Jausse I, Guillaume S et al. COMT but not serotonin-related genes modulates the influence of childhood abuse on anger traits. *Genes Brain Behav* 2010;9:193-202.
35. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology* 2011;214:55-70.
36. Shipman K, Edwards A, Brown A et al. Managing emotion in a maltreating context: a pilot study examining child neglect. *Child Abuse Negl* 2005;29:1015-29.
37. Shipman K, Zeman J, Penza S et al. Emotion management skills in sexually maltreated and nonmaltreated girls: a developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol* 2000;12:47-62.
38. Tottenham N, Sheridan MA. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci* 2009;3:68.
39. Burns EE, Jackson JL, Harding HG. Child maltreatment, emotion regulation, and posttraumatic stress: the impact of emotional abuse. *J Aggress Maltreat Trauma* 2010;19:801-19.
40. Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-Garcia E et al. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry* 2010;51:121-9.
41. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007;58:145-73.
42. Famularo R, Fenton T, Kinscherff R et al. Psychiatric comorbidity in childhood post traumatic stress disorder. *Child Abuse Negl* 1996;20:953-61.
43. Roy A. Reported childhood trauma and suicide attempts in schizophrenic patients. *Suicide Life Threat Behav* 2005;35:690-3.
44. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med* 2004;34:1475.
45. Jollant F, Bellivier F, Leboyer M et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2005;162:304-10.
46. Anestis MD, Bagge CL, Tull MT et al. Clarifying the role of emotion dysregulation in the interpersonal-psychological theory of suicidal behavior in an undergraduate sample. *J Psychiatr Res* 2011;45:603-11.
47. McCutcheon VV, Sartor CE, Pommer NE et al. Age at trauma exposure and PTSD risk in young adult women. *J Trauma Stress* 2010;23:811-4.
48. Flory JD, Yehuda R, Grossman R et al. Childhood trauma and basal cortisol in people with personality disorders. *Compr Psychiatry* 2009;50:34-7.
49. Crane C, Duggan DS. Overgeneral autobiographical memory and age of onset of childhood sexual abuse in patients with recurrent suicidal behaviour. *Br J Clin Psychol* 2009;48:93-100.
50. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES et al. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:292-301.
51. Rao U, Chen LA, Bidesi AS et al. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:357-64.
52. Fergusson DM, Horwood LJ, Boden JM. Structural equation modeling of repeated retrospective reports of childhood maltreatment. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:93-104.
53. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003;111:844-50.
54. Zabin LS, Emerson MR, Rowland DL. Childhood sexual abuse and early menarche: the direction of their relationship and its implications. *J Adolesc Health* 2005;36:393-400.
55. Forman EM, Berk MS, Henriques GR et al. History of multiple suicide attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry* 2004;161:437-43.
56. Greening L, Stoppelbein L, Luebke A. The moderating effects of parenting styles on African-American and Caucasian children's suicidal behaviors. *J Youth Adolesc* 2010;39:357-69.

Estigma personal en los trastornos de la gama de la esquizofrenia: un análisis sistemático de las tasas de prevalencia, correlaciones, repercusión e intervención

GABRIEL GERLINGER¹, MARTA HAUSER^{2,3}, MARC DE HERT⁴, KATHLEEN LACLUYSE⁴,
MARTIEN WAMPERS⁴, CHRISTOPH U. CORRELL^{2,5-7}

¹Institute of Medical Psychology, Charité e Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ²Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore - Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, New York, NY, USA; ³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité e Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁴University Psychiatric Center campus Kortenberg, Catholic University Leuven, Kortenberg, Belgium; ⁵Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY, USA; ⁶Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ⁷Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY, USA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónica de PubMed, Medline y Web of Science con respecto a la prevalencia, las correlaciones y los efectos del estigma personal (es decir, la estigmatización percibida y padecida y el autoestigma) en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. De 54 estudios (n = 5.871), publicados entre 1994 y 2011, 23 (42,6%) comunicaron tasas de prevalencia y 44 (81,5%) informaron correlaciones o consecuencias de la estigmatización percibida o padecida o autoestigma. Sólo se identificaron dos estudios específicos sobre intervención en el estigma personal. En promedio, 64,5% (intervalo: 45,0 a 80,0%) de los pacientes percibieron el estigma, 55,9% (intervalo: 22,5 a 96,0%) padecieron en efecto el estigma y 49,2% (intervalo: 27,9 a 77,0%) comunicaron la alienación (vergüenza) como el aspecto más frecuente del autoestigma. Si bien las variables sociodemográficas sólo se relacionaron en grado mínimo con el estigma, las variables psicosociales, sobre todo la menor calidad de vida, mostraron correlaciones significativas en general y los factores relacionados con la enfermedad mostraron interrelaciones heterogéneas, excepto por la ansiedad social que inequívocamente se asoció a estigma personal. Están bien caracterizadas la prevalencia y la repercusión del estigma personal en los desenlaces individuales en pacientes con trastorno de la gama de la esquizofrenia y sin embargo son muy diferentes las medidas y los métodos. Por el contrario, lamentablemente se carece de investigación en torno a la evolución del estigma personal durante el curso de la enfermedad y, sobre todo, de estudios de intervenciones específicas que debieran realizarse utilizando métodos y variables normalizados.

Palabras clave: Esquizofrenia, psicosis, estigma. Autoestigma, estigma personal, estigma percibido, correlaciones.

(*World Psychiatry* 2013;12:155–164)

La investigación sobre el estigma psiquiátrico hasta en tiempos recientes se ha enfocado principalmente en los conceptos de salud mental del público y las reacciones negativas de individuos o grupos sociales hacia las personas con enfermedades mentales (1-3). Se han identificado varias características de enfermedades y pacientes como factores que influyen en la estigmatización (4,5) y se han establecido iniciativas contra el estigma para disminuir las actitudes estigmatizantes y las acciones discriminatorias en los individuos y la sociedad en general (6,7). Sin embargo, en el último decenio una mejor comprensión del proceso del estigma ha desviado la atención del estigma del público a la experiencia subjetiva de las personas estigmatizadas. La investigación ha identificado variables interindividuales que podrían incrementar o reducir la repercusión del estigma en el individuo (8), al igual que las variables intraindividuales que modifican la repercusión del estigma sobre los resultados relativos a la salud. Este nuevo centro de interés se acompañó de un aumento de la serie de investigaciones en torno a las intervenciones terapéuticas que abordan las características intraindividuales e interindividuales en las personas con enfermedades mentales y que están dirigidas a reducir la prevalencia y los efectos negativos del estigma (9-12).

En los últimos años, la incorporación propuesta del síndrome de psicosis atenuada en el DSM-5 ha planteado inquietudes en torno a que la estigmatización potencial de los pacientes se designe como «con riesgo» (13-16), sobre todo tomando en cuenta el considerable número de resultados positivos falsos (sólo alrededor de un 30% de los pacientes muestran síntomas prodrómicos iniciales putativos que tarde o temprano avanzan a la psicosis en los siguientes 2,5 años) (17-19). Esto plantea la

duda de si las diferentes etapas de los trastornos de la gama de la esquizofrenia —es decir, el síndrome de alto riesgo clínico, el primer episodio y la enfermedad crónica— puedan tener una influencia diferente del estigma y el autoestigma.

A fin de valorar la investigación en torno al estigma, es pertinente una definición precisa de «estigma». En la mayor parte de los estudios, la propuesta clásica de Goffman de que el estigma es un «atributo que es profundamente desacreditador» y que reduce a quien lo tiene «de una persona integral y habitual a una empañada y desmerecida» (20) es la definición básica en la que se expanden los autores. Sin embargo, Link Y Phelan (21) critican la notable variabilidad de las definiciones de estigma que utilizan integrantes de diferentes disciplinas y redefinen el estigma como la presentación simultánea de «encasillamiento, adopción de estereotipos, separación, pérdida de condición y discriminación».

Otra diferenciación terminológica importante es la que existe entre el estigma público (es decir, «la población general aprueba el prejuicio y manifiesta la discriminación hacia las personas con enfermedad mental» (22) y el estigma personal (que consta del estigma percibido, el estigma padecido y el autoestigma). La percepción o anticipación del estigma hace referencia a las creencias de las personas en torno a las actitudes de la población general hacia su condición y hacia ellos mismos como miembros de un grupo potencialmente estigmatizado (23). El estigma padecido designa la discriminación o las restricciones que realmente afrontan las personas afectas. Por último, la interiorización y la adopción de puntos de vista estereotípicos o estigmatizantes, es decir, de estigma público, por el individuo estigmatizado se designan como autoestigma

o estigma interiorizado (12). Así mismo, se ha definido el autoestigma como un tipo de transformación de identidad que podría conducir a la pérdida de creencias previamente sostenidas (positivas) en torno a sí mismo, lo cual, a su vez genera consecuencias negativas para la persona, como una menor autoestima y autoeficacia (14). En este análisis sistemático, nos enfocamos exclusivamente en publicaciones que contienen datos sobre cualquiera de las tres definiciones antes señaladas del estigma personal.

Pese a la importancia del estigma personal, a nuestro entender, hasta el momento no se ha publicado ningún análisis sistemático sobre este tema. Por tanto, quisimos analizar sistemáticamente la prevalencia, las correlaciones y las consecuencias del estigma personal en personas que padecen trastornos de la gama de la esquizofrenia. Por otra parte, nuestro propósito fue evaluar si existen diferencias cuantitativas o cualitativas en el estigma personal dependiendo de la fase de la enfermedad, y planteamos la hipótesis de que el estigma personal se incrementaría conforme aumentase la duración y el padecimiento de la enfermedad. También quisimos evaluar si se han valorado las intervenciones específicamente dirigidas al estigma personal en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Por último, otro de nuestros propósitos fue valorar las fortalezas y las deficiencias de la base de evidencia científica actual a fin de identificar lagunas que deban llenarse mediante investigaciones adicionales.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis sistemático de la literatura para identificar estudios que informan sobre la prevalencia, las correlaciones y los efectos del estigma personal en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Llevamos a cabo una búsqueda electrónica en PubMed, Medline y Web of Science para localizar artículos publicados, especializados, utilizando las siguientes palabras clave: esquizofrenia/«psicosis»/«pródromo»/riesgo ultraelevado/«riesgo clínico alto» Y «estigma»/«autoestigma», sin restricciones de tiempo o idioma. Además, se revisaron las listas bibliográficas de los artículos identificados y de dos revisiones de las escalas de estigma (25,26) y dos análisis descriptivos del estigma personal (16,27) para identificar artículos adicionales. Los artículos a incluirse en este análisis debían cumplir todos los siguientes criterios de inclusión: a) informar sobre el estigma personal, no público; b) una mayoría de la muestra ($\geq 70\%$) debía tener el diagnóstico de esquizofrenia o de un trastorno de la gama de la esquizofrenia, o que los resultados para este subgrupo diagnóstico se comunicasen por separado; c) datos cuantitativos o semicuantitativos disponibles sobre prevalencia, correlaciones o repercusión del estigma personal o con respecto a una intervención dirigida al estigma personal.

Por lo que respecta a los datos de prevalencia, se ponderaron las medias y los porcentajes para el número de casos incluidos en un estudio específico, cuando fue posible. Para calcular los porcentajes ponderados de las dimensiones del estigma personal, sólo se utilizaron proporciones de las calificaciones de escala de valoración. Si una escala medía más de dos niveles («sí» frente a «no»), se utilizaron las proporciones comunicadas de las calificaciones superiores al punto medio de la escala. No se resumió la media de las calificaciones de las escalas y no se comunica aquí, ya que muy pocos estudios utilizaron las mismas escalas o subescalas.

Para clasificar los resultados relativos a la prevalencia de estigma previsto/percibido y padecido, utilizamos el modelo conceptual implementado en el Inventario de Experiencias de Estigma de Pacientes Psiquiátricos (28), que contiene los siguientes cuatro dominios: a) interacción interpersonal, b) imagen pública de personas con enfermedades mentales, c) acceso a roles sociales y d) discriminación estructural. A fin de indicar cuál proporción de los pacientes tenía estigma previsto/percibido o padecido siquiera (en por lo menos una de las categorías), se creó un dominio global utilizando el dominio con la prevalencia más alta comunicada de estigma por estudio y muestra.

Para clasificar los resultados en torno al autoestigma, utilizamos las subescalas alienación, aceptación de estereotipo (acuerdo de estereotipo), merma de la autoestima y resistencia al estigma de la Escala de Estigma Interiorizado de las Enfermedades Mentales (ISMI, 25) y la Escala de Autoestigma de las Enfermedades Mentales (SSMIS, 22). La subescala resistencia al estigma indica la capacidad del individuo para contravenir la interiorización del estigma y tiene una correlación negativa con todos los demás dominios del autoestigma. Puesto que los dominios del autoestigma están interrelacionados e interactúan de manera jerárquica, no se creó ninguna categoría global.

RESULTADOS

La búsqueda de «esquizofrenia» Y «estigma» produjo 377 aciertos, «psicosis» Y «estigma» 136, «pródromo» Y «estigma» 4, «riesgo ultraelevado» Y «estigma» 0, «riesgo clínico alto» Y «estigma» 2, «esquizofrenia» Y «autoestigma» 16 y «psicosis» Y «autoestigma» 6 aciertos, sumando un total global de 541 aciertos. Después de descartar los duplicados, quedaron 457 artículos, todos en inglés.

Con base en el título y el resumen, se excluyeron 365 artículos debido a la falta de relevancia. La mayor parte de estos artículos excluidos se enfocaban en las actitudes del público y los estereotipos hacia las personas con trastornos de la gama de la esquizofrenia (público, estigma) o la carga para los familiares y parientes de pacientes psiquiátricos, o que comunicaban la necesidad y la utilidad de las iniciativas antiestigma público en torno a las enfermedades mentales o a la esquizofrenia. Algunos analizaban la necesidad de «renombrar» la esquizofrenia a fin de disminuir el estigma (29). Se añadieron tres artículos después de verificar las listas bibliográficas adicionales. Después de analizar a fondo 95 estudios, 54 artículos, publicados entre 1994 y 2011, cumplieron nuestros criterios de inclusión (fig. 1).

Prevalencia del estigma personal

Veintitrés (42,6%) de las 54 publicaciones incluidas informaron sobre la prevalencia del estigma previsto ($n = 12$), el estigma padecido ($n = 17$) o el autoestigma ($n = 6$). De éstos, 15 estudios comunicaban principalmente correlaciones del estigma personal, en tanto que la valoración de la prevalencia era sólo secundaria. Los tamaños de las muestras fluctuaron de 31 a 1.229 participantes (total $n = 5.871$, media: $n = 267$), la media de edad fluctuó de 24,5 años (DE = 6,3) a 54,3 (DE = 16,6) años, y el porcentaje de participantes del género masculino fluctuó entre un 38% y un 71%. Los participantes en su mayor parte eran ambulatorios y sin un foco específico o restricción

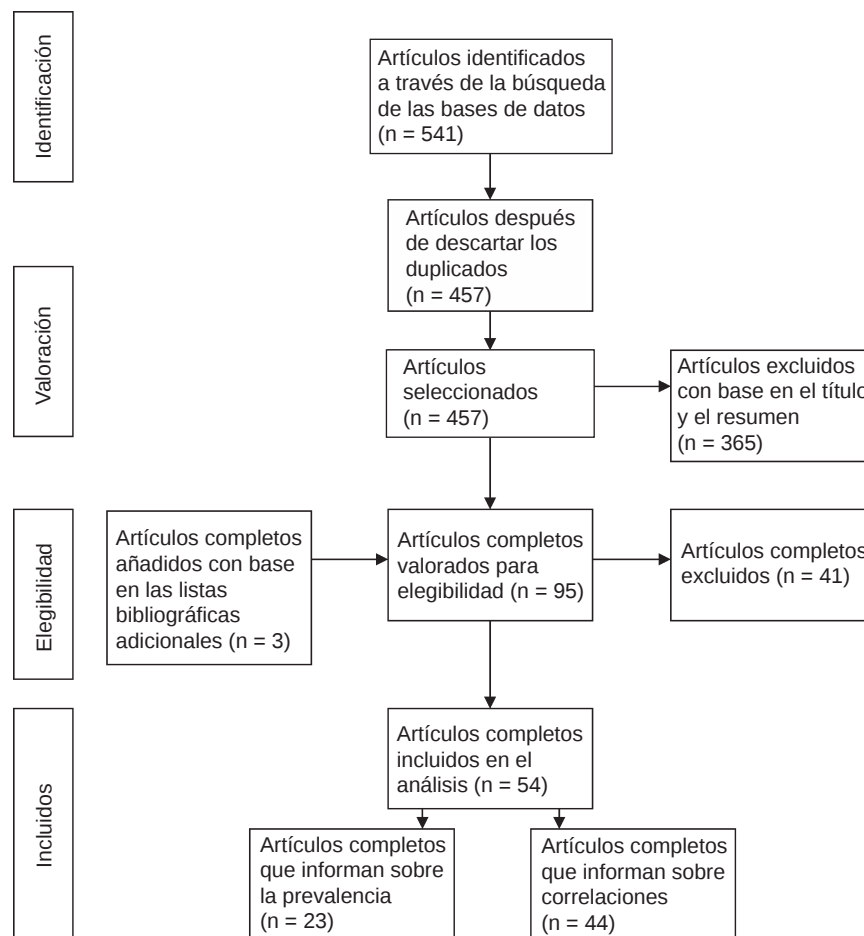


Figura 1. Proceso de análisis

en las etapas de las enfermedades individuales o la gravedad de las enfermedades. Aunque se implementaron encuestas y entrevistas hasta en 40 países, la mayoría de los sujetos (71,7%) fue valorada en Europa y en Estados Unidos.

Las tasas del estigma previsto/percibido fluctuaron del 33,7% en la discriminación estructural relacionada con seguro médico (28) al 80% en las interacciones personales (30); un porcentaje ponderado del 64,5% de todos los pacientes previó/percibió el estigma en relación con un mínimo de una de las categorías especificadas (tabla 1).

Por lo que respecta al estigma padecido, las tasas fluctuaron del 6% para el estigma estructural (31) hasta el 87% de los pacientes con rechazo experimentado en las relaciones interpersonales (31), y una proporción ponderada del 55,9% de todos los pacientes había encontrado estigma en por lo menos uno de los contextos notificados (tabla 2).

Un porcentaje ponderado del 52,6% de los pacientes notificó la resistencia al estigma, un 49,2% alienación (vergüenza), un 35,2% disminución de la autoestima y un 26,8% aceptación/acuerdo de estereotipo (tabla 3).

Correlaciones y efectos del estigma personal

En 44 estudios (81,5%) se comunicaron correlaciones o efectos del estigma personal. De estos, en 24 se analizaron las

relaciones con el estigma percibido o padecido y en 23 con el autoestigma. Los estudios incluidos se caracterizaron por la heterogeneidad de las características de la muestra y los métodos. El tamaño de la muestra fluctuó de 35 a 1.229 participantes (total $n = 8.132$; media $n = 185$), la media de edad fluctuó de 24,5 (DE = 6,3) a 64,7 (DE = 8,7) años y el porcentaje de participantes del género masculino fluctuó entre un 39,7% y un 100%. En 32 estudios, los participantes del género masculino representaron la mayoría. La mayor parte de los estudios utilizaron un diseño de cuestionario con una fecha de medición. Los participantes incorporados provenían de todos los tipos de centros de asistencia sanitaria, de entornos rurales y urbanos, y se hallaban en todas las etapas y gravedad de la enfermedad. Casi todos los estudios fueron realizados en Europa, Norteamérica, Australia y Asia, en tanto que no se comunicaron datos sobre las poblaciones sudamericanas o africanas.

En general, las variables concernientes al funcionamiento psicosocial y el bienestar general de los participantes, como la calidad de vida, el empoderamiento, la autoestima y la autoeficacia, tuvieron una relación inversa con el estigma personal en la mayor parte de los estudios. Los resultados demostraron que de todas las variables antes señaladas, la calidad de vida fue la analizada con más detalle y se observó que estaba inversamente relacionada con el estigma percibido/padecido y con el autoestigma en todos los estudios que abordaron esta

Tabla 1. Prevalencia de la estigmatización prevista/percibida

	Estudio	N	Prevalencia (%)
Global	Angermeyer et al (28)	101	69.0
	Berge & Ranney (30)	31	80.0
	Cechnicki et al (31)	202	58.0
	Dickerson et al (32)	74	70.0
	Ertugrul & Ulug (33)	60	45.0
	Karidi et al (34)	150	66.7
	Kleim et al (35)	127	64.0
	Lai et al (36)	72	51.0
	Lee et al (37)	320	69.7
	McCann et al (38)	81	74.0
	Tarrier et al (39)	35	53.1
	Thornicroft et al (40)	732	64.0
		1985	64.5
Interacción interpersonal			
Rechazo	Angermeyer et al (28)	101	64.4
	Cechnicki et al (31)	202	58.0
	Kleim et al (35)	127	64.0
	Lai et al (36)	72	51.0
Evitación	Angermeyer et al (28)	101	66.3
	Karidi et al (34)	150	67.7
Otros	Berge & Ranney (30)	31	80.0
	McCann et al (38)	81	74.0
		865	63.9
Imagen pública de personas con enfermedades mentales			
Cobertura de medios de comunicación	Angermeyer et al (28)	101	66.0
Representación en largometrajes	Angermeyer et al (28)	101	66.0
General	Cechnicki et al (31)	202	41.0
	Dickerson et al (32)	74	70.0
		478	56.3
Acceso a roles sociales			
Ocupación	Angermeyer et al (28)	101	69.0
	Berge & Ranney (30)	31	51.6
	Cechnicki et al (31)	202	55.0
	McCann et al (38)	81	51.4
	Thornicroft et al (40)	732	64.0
Asociación	Angermeyer et al (28)	101	44.6
	Berge & Ranney (30)	31	74.2
	Cechnicki et al (31)	202	40.0
	Thornicroft et al (40)	732	55.0
Amistad	Berge & Ranney (30)	31	53.3
		2244	56.8

Tabla 1. Prevalencia de la estigmatización prevista/percibida (continuación)

	Estudio	N	Prevalencia (%)
Discriminación estructural			
Seguro médico	Angermeyer et al (28)	101	33.7
Rehabilitación	Angermeyer et al (28)	101	42.6
General	Cechnicki et al (31)	202	49.0
		404	43.6

Para determinar el porcentaje total, se ponderaron los valores medios para el número de casos incluidos en un estudio específico.

relación. Los síntomas positivos, la depresión (solamente estigma percibido o padecido) y la psicopatología general fueron abordadas en varios estudios y resultaron relacionadas con el estigma personal en la mayoría de los casos, en tanto que fueron infrecuentes los estudios dirigidos a actitudes, creencias y personalidad de los pacientes, pero produjeron correlaciones en su mayor parte significativas (52,53).

El alfabetismo (es decir, la capacidad para leer y escribir) se relacionó con el estigma percibido/padecido en el único estudio que midió esta relación (52). Otras variables sociodemográficas no se relacionaron con el estigma percibido/padecido o el autoestigma. Esto también se aplicó al contexto del tratamiento y a la mayor parte de las características de la enfermedad, tales como la duración de la enfermedad (sólo el estigma percibido o experimentado), el número de hospitalizaciones en el curso de la vida, los síntomas negativos (solamente estigma percibido o experimentado) y la introspección.

Por último, los datos fueron equívocos con respecto a la interrelación entre una serie de variables y el estigma personal. Si bien la edad no se correlacionó con el estigma percibido/padecido, los resultados fueron contradictorios por lo que respecta al autoestigma. Karidi et al (34) observaron que una mayor edad se correlacionaba negativamente con el autoestigma, en tanto que otros estudios comunicaron que la mayor edad se relacionaba con una escasa resistencia al estigma (54), vivencia de más discriminación y más aislamiento relacionado con el estigma (49). En cinco de ocho estudios no se comunicó ninguna relación entre la edad y el autoestigma. Así mismo, se observó que el género sexual masculino se relacionaba con el autoestigma en sentidos opuestos (34,51). La mayor edad al inicio de la enfermedad o la primera hospitalización se correlacionó negativamente con el estigma percibido/experimentado en uno de los dos estudios (48). Los hallazgos en torno al autoestigma y la edad de inicio fueron contradictorios; un estudio comunicó una relación positiva (34), otro comunicó una relación negativa (12) y dos estudios no comunicaron ninguna relación. Por otra parte, la duración de la enfermedad (sólo autoestigma), los síntomas negativos (sólo autoestigma), la depresión (sólo el autoestigma), el cumplimiento del tratamiento (sólo el estigma percibido o padecido) y el funcionamiento social (sólo estigma percibido o padecido) mostraron relaciones ambiguas con los aspectos del estigma personal (tabla 4).

Estigma personal como indicador de resultado

En 15 estudios (27,8%) se comunicaron los coeficientes de estigma percibido/padecido (seis estudios) y autoestigma (dos

Tabla 2. Prevalencia de estigmatización vivida

	Estudio	N	Prevalencia (%)
General	Angermeyer et al (28)	101	60.0
	Baldwin & Marcus (41)	86	29.0
	Botha et al (42)	100	65.0
	Brohan et al (43)	904	69.4
	Cechnicki et al (31)	202	87.0
	Chee et al (44)	306	39.0
	Dickerson et al (32)	74	55.0
	Ertugrul & Ulug (33)	60	45.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	96.0
	Karidi et al (34)	150	32.5
	Lai et al (36)	72	73.0
	Lee et al (37)	320	68.0
	Loganathan & Murthy (46)	200	22.5
	Sibitz et al (47)	157	37.6
	Switaj (48)	153	69.0
	Thornicroft et al (40)	732	47.0
	Werner et al (49)	86	27.4
		3793	55.9
Interacción personal			
Rechazo	Angermeyer et al (28)	101	60.0
	Cechnicki et al (31)	202	87.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	18.6
	Lee et al (50)	320	48.0
Evitación	Angermeyer et al (28)	101	51.5
	Karidi et al (34)	150	32.5
	Switaj (48)	153	41.2
Ofensa	Botha et al (42)	100	58.0
	Dickerson et al	74	55.0
	Loganathan & Murthy (46)	200	22.5
	Switaj (48)	153	69.0
Otros	Switaj (48)	100	39.0
	Cechnicki et al (31)	202	50.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	47.7
	Karidi et al (34)	150	10.0
	Lee et al (37)	320	68.0
	Switaj (48)	153	59.0
		2659	49.9
Imagen pública de personas con enfermedades mentales			
Cobertura de medios de comunicación	Angermeyer et al (28)	101	38.0
	Dickerson et al (32)	74	43.0
	Lai et al (36)	72	46.0
	Switaj (48)	153	45.0
	Angermeyer et al (28)	101	40.6

Tabla 2. Prevalencia de estigmatización vivida (continuación)

	Estudio	N	Prevalencia (%)
Representación en largometrajes			
Otros	Cechnicki et al (31)	202	38.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	24.4
	Switaj (48)	153	63.0
		946	42.8
Acceso a roles sociales			
Ocupación	Angermeyer et al (28)	101	19.0
	Baldwin & Marcus (41)	86	29.0
	Cechnicki et al (31)	202	31.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	36.0
	Lai et al (36)	72	73.0
	Lee et al (37)	320	46.8
	Thornicroft et al (40)	732	29.0
Asociación	Angermeyer et al (28)	101	21.6
	Cechnicki et al (31)	202	42.0
	Jenkins & Carpenter-Song (45)	90	32.6
	Thornicroft et al (40)	732	27.0
Otros	Thornicroft et al (40)	732	47.0
	Thornicroft et al (40)	732	43.0
		4192	36.9
Discriminación estructural			
Seguro médico	Angermeyer et al (28)	101	15.8
	Lai et al (36)	72	40.0
Rehabilitación	Angermeyer et al (28)	101	13.9
	Lee et al (50)	320	44.0
Otros	Cechnicki et al (31)	202	6.0
		796	26.6

Para determinar el porcentaje total, los valores medios se ponderaron para el número de casos incluidos en un estudio específico.

estudios) como variables indicadoras de los resultados para el paciente. Se observó que el estigma percibido/padecido pronosticaba más depresión, más ansiedad social y más secretismo y aislamiento como estrategias de adaptación, así como menos calidad de vida, menos autoeficacia, menos autoestima, menos funcionamiento social, menos apoyo y menos dominio. El autostigma pronosticó más depresión, más ansiedad social, menos calidad de vida, menos autoestima, menos funcionamiento social, menos esperanza, menos funcionamiento vocacional, menos restablecimiento, menos apoyo y menos cumplimiento del tratamiento (en las subescalas de asistencia al consultorio y participación) (tabla 5).

Resultados adicionales

Nuestra búsqueda en la bibliografía no generó muchos estudios que comunicasen o comparasen datos de pacientes en di-

Tabla 3. Prevalencia del autoestigma y el estigma interiorizado

	Estudio	N	Prevalencia (%)
Autoestigma general	Brohan et al (43)	904	41.7
Vergüenza por alienación	Botha et al (42)	100	77.0
	Lai et al (36)	72	47.0
	Sibitz et al (47)	157	43.9
	Werner et al (49)	86	27.9
		415	49.2
Aceptación/acuerdo de estereotipo	Botha et al (42)	100	42.0
	Sibitz et al (47)	157	15.2
	Werner et al (49)	86	30.0
		343	26.8
Autodecremento, disminución de la autoestima	Jenkins & Carpenter-Song (51)	90	20.9
	Lai et al (36)	72	53.0
		162	35.2
Resistencia al estigma	Botha et al (42)	100	84.0
	Brohan et al (43)	904	49.2
	Sibitz et al (47)	157	63.3
	Werner et al (49)	86	32.5
		1247	52.6

Para determinar el porcentaje total, los valores medios fueron ponderados para el número de casos incluidos en un estudio específico.

ferentes etapas de la enfermedad (es decir, en pródromo inicial, primer episodio, esquizofrenia de múltiples episodios). Sólo dos estudios comunicaron explícitamente las relaciones con el estigma personal en la psicosis de primer episodio (39,60). Al igual que en las muestras crónicas, los pacientes con el primer episodio mostraron un aumento del estigma percibido cuando tenían ansiedad social (69). Esto no difiere de los resultados concernientes a la relación del autoestigma y la ansiedad social en una muestra de pacientes ancianos con múltiples episodios de enfermedad (media de edad = 64,7; DE = 8,7) (66). Así mismo, Los resultados de la segunda muestra de pacientes con psicosis de primer episodio tenían que ver con las tasas de prevalencia y la relación entre los síntomas positivos y el estigma percibido (59) y no fueron diferentes de los resultados con respecto a los pacientes en sus etapas de enfermedad más avanzadas (5,48,53).

Por lo que respecta a las intervenciones dirigidas al estigma personal en concreto, la búsqueda sólo generó dos estudios. En el primer estudio no se identificó ningún efecto de una psicoterapia cognitiva conductual de grupo durante seis semanas sobre la discriminación percibida en 21 pacientes con esquizofrenia que fueron objeto de seguimiento por 18 semanas, pero sí una mejora significativa de la autoestima (78). No se incluyó ningún grupo de control. El segundo estudio, un estudio randomizado y comparativo, analizó el efecto de un programa psicoeducativo de grupo culturalmente pertinente de 10 semanas sobre la percepción del estigma en 48 pacientes con esquizofrenia y demostró una disminución significativa de la calificación de discriminación percibida y mayores capacidades de adaptación en el grupo experimental (79).

DISCUSIÓN

Los resultados de este análisis esquemático indican que el estigma percibido y vivido así como el autoestigma son fenómenos que afectan a un alto porcentaje de pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Un promedio de 64,5% de los pacientes tuvo estigma percibido, un 55,9% de hecho había padecido estigma y un 49,2% comunicó alienación (vergüenza) como el aspecto más frecuente del autoestigma.

Las variables sociodemográficas se relacionaron sólo en grado mínimo con el estigma personal, aunque se observó cierto indicio de una relación significativa con el alfabetismo. Por el contrario, es bastante evidente que los factores psicosociales, como la calidad de vida, se relacionan inversamente con el estigma personal. El panorama concerniente a las variables relacionadas con la enfermedad es bastante ambiguo. Por una parte, la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el número de hospitalizaciones en el curso de la vida mostraron escasas interrelaciones significativas o contradictorias con el estigma personal y la necesidad de analizarse con más detalle. Por otra parte, los síntomas positivos, la depresión y la psicopatología general en su mayor parte resultaron correlacionados significativamente con el estigma personal. Sin embargo, ninguna variable relativa a la enfermedad se correlacionó de manera indudable con el estigma personal, excepto por la ansiedad social, que se evaluó únicamente en dos estudios, uno sobre el estigma percibido (60) y uno sobre el autoestigma (66). Estos resultados son congruentes con otro estudio que se excluyó de nuestro análisis debido a la heterogeneidad de su muestra (80). Sin embargo, la relación de la depresión y la ansiedad social con el estigma personal puede ser un artefacto en el sentido de que las personas deprimidas tienden a percibir las reacciones de su entorno social de una manera negativa. En este caso, la percepción de la estigmatización sería un síntoma de la patología subyacente más que de una variable independiente.

No pudimos identificar un solo estudio que abordase las diferencias concernientes a la repercusión del estigma personal sobre los pacientes en diferentes etapas de la enfermedad. Los únicos dos estudios (39,60) que explícitamente analizaron muestras de pacientes con primer episodio comunicaron resultados que eran similares a los de cohortes con enfermedad crónica. Sin embargo, estas observaciones no pueden reemplazar a las comparaciones de grupo cuantitativas. En consecuencia, la evolución y los efectos del estigma personal en las primeras etapas de la enfermedad siguen siendo una cuestión importante abierta a la investigación, sobre todo dado el enfoque actual en la identificación temprana y prevención de los trastornos de la gama de la esquizofrenia y las inquietudes en torno a la estigmatización del público y, sobre todo, personal de adolescentes y adultos jóvenes a quienes se les puede haber asignado el nombre de un trastorno que podrían nunca presentar. Tal investigación es muy apremiante, dada la introducción del síndrome de psicosis atenuada en la Sección 3 del DSM-5 (81).

La búsqueda bibliográfica identificó sólo dos estudios enfocados en el desarrollo o la evaluación de intervenciones dirigidas a reducir el estigma personal en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Por otra parte, esto es sorprendente, dada la gran cantidad de investigación sobre las variables intrapersonales e interpersonales que modifican el estigma personal y sobre sus efectos adversos, lo que podría guiar el desa-

Tabla 4. Grado de evidencia de las relaciones de variables específicas con el estigma personal

	Correlaciones de la estigmatización percibida/padecida	Correlaciones del autoestigma
Asociación existente		
Factores de riesgo (relación positiva)	Alfabetismo (52) Estigma percibido de familiares (52) y evaluación del estigma del paciente (52) Creencia en que el trastorno es una enfermedad (52) debida al karma (52) o a los malos espíritus (52) Número de alguna (52) y de creencias causales no médicas (52) Diagnóstico de esquizofrenia (28,55) Síntomas positivos (5,32,33,35,39,48,52,56,57) Psicopatología general (33,35,48,56,57) Depresión (32,35,48,57-59) o culpa (62) Ansiedad social (60) Discapacidad (33) Estrategia de adaptación: aislamiento (35,57) o secretismo (35,57) Experiencia de discriminación (62)	Evitación de daño (53) Síntomas positivos (12,64,65) Psicopatología general (34) Ansiedad social (66) Evitación social (12) Aislamiento como estrategia de adaptación (12) Comprensión del efecto de la medicación (67) Experiencia de discriminación (62) Malestar emocional (64)
Factores protectores (relaciones negativas)	Integración social (32,58,61) Calidad de vida (32,48,55,58,59,61,63) Empoderamiento (57,58) Autoestima (30,47,59) y autoeficacia (35,57) Satisfacción con las finanzas (32) Apoyo (63) Dominio (63)	Autodirectividad (53) y persistencia (53) Integración social (64) y apoyo (72) Cumplimiento del tratamiento (67-70) Esperanza (65,71) y empoderamiento (58) Calidad de vida (58,65,72,73) Autoestima (12,54,47,49) Funcionamiento social (43,62) y laboral (73) Restablecimiento (62,74)
Falta de relación	Estado civil casado (33,48,58) Viviendo solo (48,58) Educación (32,33,40,48) Edad (33,35,48,52,56,58) Género sexual masculino (5,32,33,35,40,48,52,58) Características étnicas (5) Residencia (52) Empleo (33,35,40,48,52) e ingresos (32,41,52) Número de sistemas de tratamiento utilizados (52) Tipo de hospital (40,48) Creencia en que la enfermedad se debe a castigo de Dios (52) o magia negra (52) Creencia en que la enfermedad debe tratarla un médico o en un hospital (52), un curandero tradicional (52), un charlatán o chaman (52), curarse con ir a un templo o un santuario (52) Número de creencias de tratamiento (52) o creencias de tratamiento no médico (52) Duración de la enfermedad (48,58) Número de hospitalizaciones en el curso de la vida (48,58) Síntomas negativos (5,32,33,35,48,52,56) Entendimiento (32,33,40,74)	Estado civil casado (58) Vive solo (58) Formación educativa (10,54,64,65,75) Número de hospitalizaciones en el curso de la vida (34,58,64,65) Diagnóstico de esquizofrenia (64) Entendimiento (12) Cumplimiento de medicación (76)
Resultados mixtos/no claros	Edad de inicio/primer hospitalización (48,58) Cumplimiento del tratamiento (38,59) Funcionamiento social (5,32,58,62)	Edad (10,34,49,54,58,64,65,75) Género masculino (10,34,45,58) Edad de inicio/primer hospitalización (12,34,58,65) Duración de la enfermedad (34,58) Depresión (12,58) Síntomas negativos (64,65)

Tabla 5. Estigma personal como predictor de resultado

Estigma percibido/experimentado	Autoestigma
Depresión (58)	Depresión (58)
Ansiedad social (60)	Ansiedad social (66)
Aislamiento (35)	Calidad de vida (72)
Secretismo (35)	Autoestima (12)
Calidad de vida (63)	Funcionamiento social (43,62)
Funcionamiento social (62)	Esperanza (71)
Autoeficacia (35)	Funcionamiento vocacional (73)
Autoestima (77)	Restablecimiento (75)
Apoyo (63)	Apoyo (72)
Dominio (63)	Cumplimiento del tratamiento: asistencia al consultorio (67)
	Cumplimiento del tratamiento: participación (69)

rollo de tales intervenciones terapéuticas. De hecho, muchos estudios incluidos en este análisis describen las repercusiones de sus hallazgos en la creación de intervenciones terapéuticas (30). Esto contrasta con las numerosas intervenciones dirigidas a reducir el estigma público (6,7). Por otra parte, nuestro enfoque en las muestras con trastornos de la gama de la esquizofrenia puede haber excluido estudios realizados en muestras más generales de personas con enfermedades mentales. Además, es posible que hayamos pasado por alto estudios que abordaron de manera indirecta el estigma sin mencionarlo de manera explícita. No obstante, la falta de intervenciones dirigidas al estigma personal es notoria. De ahí que, aunque las intervenciones psicosociales a menudo comprenden el tema general del estigma público y personal en las técnicas de intervención psicoeducativa y otras, los resultados de este análisis resaltan la necesidad de intervenciones para abordar de manera más específica la aceptación y la incorporación del estigma por los pacientes e incrementar la resistencia al estigma en los pacientes. Esto es muy importante pues la eficacia de las iniciativas contra el estigma dirigidas a reducir el estigma público ha sido deficiente (82,83). Por el contrario, un estudio preliminar en individuos con riesgo clínico elevado para la psicosis señaló que la psicoeducación general ayuda a reducir el autoestigma, lo cual en ese estudio no fue el tema de atención principal (84).

Los hallazgos de este análisis han de interpretarse tomando en cuenta sus limitaciones. Estas comprenden los tamaños pequeños de las muestras en algunos de los estudios incluidos, la utilización de diversos diseños y escalas de valoración y la selección de resultados y variables predictivas con frecuencia muy heterogéneas. Así mismo, por lo general no se contó con grupos de comparación, lo que impide valorar la especificidad o las diferencias cuantitativas de los hallazgos en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia en comparación con los otros trastornos mentales.

En resumen, el estigma percibido y padecido, lo mismo que el autoestigma, es frecuente en pacientes con trastornos de la gama de la esquizofrenia. Diez años después que Link y Phelan instaron a la creación de «intervenciones multifacéticas y multinivel» para lograr un «cambio real» (21) en los procesos

relacionados con el estigma, se ha llevado a cabo investigación descriptiva pedida sobre los factores y las características subyacentes que brinda información para implementar tales intervenciones. No obstante, la implementación práctica de estas intervenciones es el siguiente paso importante, para tratar de optimizar los resultados a través de una mejor integración social y funcionamiento. Cabe esperar que el próximo decenio se logre avances importantes en esta dirección.

Reconocimientos

Este estudio fue respaldado en parte por el Zucker Hillside Hospital Mental Advanced Center for Intervention and Services Research for the Study of Schizophrenia, donación (MH090590) del National Institute of Mental Health.

Bibliografía

- Angermeyer MC, Matschinger H. The stigma of mental illness in Germany: a trend analysis. *Int J Soc Psychiatry* 2005;51:276-84.
- Corrigan PW, Penn DL. Lessons from social psychology on discrediting psychiatric stigma. *Am Psychol* 1999;54:765-76.
- Link BG, Phelan JC, Bresnahan M et al. Public conceptions of mental illness: labels, causes, dangerousness, and social distance. *Am J Public Health* 1999;89:1328-33.
- Corrigan PW, Lurie BD, Goldman HH et al. How adolescents perceive the stigma of mental illness and alcohol abuse. *Psychiatr Serv* 2005;56:544-50.
- Penn DL, Kohlmaier JR, Corrigan PW. Interpersonal factors contributing to the stigma of schizophrenia: social skills, perceived attractiveness, and symptoms. *Schizophr Res* 2000;45:37-45.
- Penn DL, Kommuna S, Mansfield M et al. Dispelling the stigma of schizophrenia: II. The impact of information on dangerousness. *Schizophr Bull* 1999;25:437-46.
- Rusch N, Angermeyer MC, Corrigan PW. Mental illness stigma: concepts, consequences, and initiatives to reduce stigma. *Eur Psychiatry* 2005;20:529-39.
- Mueller B, Nordt C, Lauber C et al. Social support modifies perceived stigmatization in the first years of mental illness: a longitudinal approach. *Soc Sci Med* 2006;62:39-49.
- Corrigan PW. Empowerment and serious mental illness: treatment partnerships and community opportunities. *Psychiatr Q* 2002;73:217-28.
- Mak WW, Wu CF. Cognitive insight and causal attribution in the development of self-stigma among individuals with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57:1800-2.
- McCann TV, Clark E. Advancing self-determination with Young adults who have schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004;11:12-20.
- Yanos PT, Roe D, Markus K et al. Pathways between internalized stigma and outcomes related to recovery in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 2008;59:1437-42.
- Ben-Zeev D, Young MA, Corrigan PW. DSM-5 and the stigma of mental illness. *J Ment Health* 2010;19:318-27.
- Corcoran CM, First MB, Cornblatt B. The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-5: a risk-benefit analysis. *Schizophr Res* 2010;120:16-22.
- Linscott RJ, Cross FV. The burden of awareness of psychometric risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2009;166:184-91.
- Yang LH, Wonpat-Borja AJ, Opler MG et al. Potential stigma associated with inclusion of the psychosis risk syndrome in the DSM-5: an empirical question. *Schizophr Res* 2010;120:42-8.

17. 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.
18. Klosterkotter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A et al. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry* 2011;10:165-74.
19. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Maier W et al. Pharmacological intervention in the initial prodromal phase of psychosis. *Eur Psychiatry* 2005;20:1-6.
20. Goffman E. *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1963.
21. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol* 2001;27:363-85.
22. Corrigan PA, Watson AC, Barr L. The self-stigma of mental illness: implications for self-esteem and self-efficacy. *J Soc Clin Psychol* 2006;25:875-84.
23. Lebel T. Perceptions of and responses to stigma. *Sociol Comp* 2008;2:409-32.
24. Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 2002;1:16-20.
25. Brohan E, Slade M, Clement S et al. Experiences of mental illness stigma, prejudice and discrimination: a review of measures. *BMC Health Serv Res* 2010;10:80-91.
26. Link BG, Yang LH, Phelan JC et al. Measuring mental illness stigma. *Schizophr Bull* 2004;30:511-41.
27. Harrison J, Gill A. The experience and consequences of people with mental health problems, the impact of stigma upon people with schizophrenia: a way forward. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010;17:242-50.
28. Angermeyer MC, Beck M, Dietrich S et al. The stigma of mental illness: patients' anticipations and experiences. *Int J Soc Psychiatry* 2004;50:153-62.
29. Luchins DJ. At issue: will the term brain disease reduce stigma and promote parity for mental illnesses? *Schizophr Bull* 2004;30:1043-8.
30. Berge M, Ranney M. Self-esteem and stigma among persons with schizophrenia: implications for mental health. *Care Manag J* 2005;6:139-44.
31. Cechnicki A, Angermeyer MC, Bielanska A. Anticipated and experienced stigma among people with schizophrenia: its nature and correlates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:643-50.
32. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE et al. Experiences of stigma among outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:143-55.
33. Ertugrul A, Ulug B. Perception of stigma among patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004; 39: 73- 7.
34. Karidi MV, Stefanis CN, Theleritis C et al. Perceived social stigma, self-concept, and self-stigmatization of patient with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2010;51:19-30.
35. Kleim B, Vauth R, Adam G et al. Perceived stigma predicts low self-efficacy and poor coping in schizophrenia. *J Mental Health* 2008;17:482-91.
36. Lai YM, Hong CP, Chee CY. Stigma of mental illness. *Singapore Med J* 2001;42:111-4.
37. Lee S, Lee MT, ChiuMY et al. Experience of social stigma by people with schizophrenia in Hong Kong. *Br J Psychiatry* 2005;186:153-7.
38. McCann TV, Boardman G, Clark E et al. Risk profiles for nonadherence to antipsychotic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008;15:622-9.
39. Tarrier N, Khan S, Cater J et al. The subjective consequences of suffering a first episode psychosis: trauma and suicide behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:29-35.
40. Thornicroft G, Brohan E, Rose D et al. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet* 2009;373:408-15.
41. Baldwin ML, Marcus SC. Perceived and measured stigma among workers with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2006;57: 388-92.
42. Botha UA, Koen L, Niehaus DJ. Perceptions of a South African schizophrenia population with regards to community attitudes towards their illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:619-23.
43. Brohan E, Elgie R, Sartorius N et al. Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with schizophrenia in 14 European countries: the GAMIAN-Europe study. *Schizophr Res* 2010;122:232-8.
44. Chee CY, Ng TP, Kua EH. Comparing the stigma of mental illness in a general hospital with a state mental hospital: a Singapore study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:648-53.
45. Jenkins JH, Carpenter-Song EA. Awareness of stigma among persons with schizophrenia: marking the contexts of lived experience. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:520-9.
46. Loganathan S, Murthy SR. Experiences of stigma and discrimination endured by people suffering from schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2008;50:39-46.
47. Sibitz I, Unger A, Woppmann A et al. Stigma resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;37:316-23.
48. Switaj P, Wciorka J, Smolarska-Switaj J et al. Extent and predictors of stigma experienced by patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009;24:513-20.
49. Werner P, Aviv A, Barak Y. Self-stigma, self-esteem and age in persons with schizophrenia. *Int Psychogeriatr* 2008;20:174-87.
50. Lee S, Chiu MY, Tsang A et al. Stigmatizing experience and structural discrimination associated with the treatment of schizophrenia in Hong Kong. *Soc Sci Med* 2006;62:1685-96.
51. Jenkins JH, Carpenter-Song EA. Stigma despite recovery: strategies for living in the aftermath of psychosis. *Med Anthropol Q* 2008;22:381-409.
52. Charles H, Manoranjitham SD, Jacob KS. Stigma and explanatory models among people with schizophrenia and their relatives in Vellore, South India. *Int J Soc Psychiatry* 2007;53:325-32.
53. Margetic BA, Jakovljevic M, Ivanec D et al. Relations of internalized stigma with temperament and character in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2010;51:603-6.
54. Lysaker PH, Tsai J, Yanos P et al. Associations of multiple domains of self-esteem with four dimensions of stigma in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;98:194-200.
55. Lundberg B, Hansson L, Wentz E et al. Are stigma experiences among persons with mental illness, related to perceptions of self-esteem, empowerment and sense of coherence? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:516-22.
56. Margetic B, Aukst-Margetic B, Ivanec D et al. Perception of stigmatization in forensic patients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2008;54:502-13.
57. Vauth R, Kleim B, Wirtz M et al. Self-efficacy and empowerment as outcomes of self-stigmatizing and coping in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;150:71-80.
58. Sibitz I, Amering M, Unger A et al. The impact of the social network, stigma and empowerment on the quality of life in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011;26:28-33.

59. Staring AB, Van der Gaag M, Van den BergeMet al. Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2009;115:363-9.
60. Birchwood M, Trower P, Brunet K et al. Social anxiety and the shame of psychosis: a study in first episode psychosis. *Behav Res Ther* 2007;45:1025-37.
61. Mechanic D, McAlpine D, Rosenfield S et al. Effects of illness attribution and depression on the quality of life among persons with serious mental illness. *Soc Sci Med* 1994;39:155-64.
62. Munoz M, Sanz M, Perez-Santos E et al. Proposal of a socio-cognitive-behavioral structural equation model of internalized stigma in people with severe and persistent mental illness. *Psychiatry Res* 2010;186:402-8.
63. Hsiung PC, Pan AW, Liu SK et al. Mastery and stigma in predicting the subjective quality of life of patients with schizophrenia in Taiwan. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:494-500.
64. Lysaker PH, Davis LW, Warman DM et al. Stigma, social function and symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder: associations across 6 months. *Psychiatry Res* 2007;149:89-95.
65. Lysaker PH, Roe D, Yanos PT. Toward understanding the insight paradox: internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope, and self-esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2007;33:192-9.
66. Lysaker PH, Yanos PT, Outcalt J et al. Association of stigma, self-esteem, and symptoms with concurrent and prospective assessment of social anxiety in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010;4:41-8.
67. Fung KM, Tsang HW, Chan F. Self-stigma, stages of change and psychosocial treatment adherence among Chinese people with schizophrenia: a path analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:561-8.
68. Fung KM, Tsang HW, Corrigan PW. Self-stigma of people with schizophrenia as predictor of their adherence to psychosocial treatment. *Psychiatr Rehabil J* 2008;32:95-104.
69. Tsang HW, Fung KM, Chung RC. Self-stigma and stages of change as predictors of treatment adherence of individuals with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;180:10-5.
70. Tsang HW, Fung KM, Corrigan PW. Psychosocial treatment compliance scale for people with psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:561-9.
71. Lysaker PH, Salyers MP, Tsai J et al. Clinical and psychological correlates of two domains of hopelessness in schizophrenia. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:911-9.
72. Ho WW, Chiu MY, Lo WT et al. Recovery components as determinants of the health-related quality of life among patients with schizophrenia: structural equation modelling analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:71-84.
73. Yanos PT, Lysaker PH, Roe D. Internalized stigma as a barrier to improvement in vocational functioning among people with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2010;178:211-3.
74. Pyne JM, Bean D, Sullivan G. Characteristics of patients with schizophrenia who do not believe they are mentally ill. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:146-53.
75. Lysaker PH, Buck KD, Taylor AC et al. Associations of meta-cognition and internalized stigma with quantitative assessments of self-experience in narratives of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;157:31-8.
76. Tsang HW, Fung KM, Corrigan PW. Psychosocial and sociodemographic correlates of medication compliance among people with schizophrenia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009;40: 3-14.
77. Link BG, Struening EL, Neese-Todd S et al. Stigma as a barrier to recovery: the consequences of stigma for the self-esteem of people with mental illnesses. *Psychiatr Serv* 2001;52:1621-6.
78. Knight MTD, Wykes T, Hayward P. Group treatment of perceived stigma and self-esteem in schizophrenia: a waiting list trial of efficacy. *Behav Cogn Psychother* 2006;34:305-18.
79. Shin SK, Lukens EP. Effects of psychoeducation for Korean Americans with chronic mental illness. *Psychiatr Serv* 2002;53: 1125-31.
80. Rusch N, Corrigan PW, Powell K et al. A stress-coping model of mental illness stigma: II. Emotional stress responses, coping behavior and outcome. *Schizophr Res* 2009;110:65-71.
81. Correll CU, Hauser M, Auther AM et al. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:390-431.
82. Gaebel W, Zask H, Baumann AE et al. Evaluation of the German WPA "Program against stigma and discrimination because of schizophrenia – Open the Doors": results from representative telephone surveys before and after three years of antistigma interventions. *Schizophr Res* 2008;98:184-93.
83. Rosen A, Walter G, Casey D et al. Combatting psychiatric stigma: an overview of contemporary initiatives. *Australas Psychiatry* 2000;8:19-26.
84. Hauser M, Lautenschläger M, Gudlowski Y et al. Psychoeducation with patients at-risk for schizophrenia – an exploratory pilot study. *Patient Educ Couns* 2009;76:138-42.

Prioridades para la investigación de la salud mental en Europa: una encuesta entre las asociaciones nacionales de interesados que integran el proyecto ROAMER

ANDREA FIORILLO¹, MARIO LUCIANO¹, VALERIA DEL VECCHIO¹, GAIA SAMPOGNA¹, CARLA OBRADORS-TARRAGÓ^{2,3}, MARIO MAJ¹, POR PARTE DEL CONSORCIO ROAMER

¹Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, España; ³Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

Dentro del proyecto ROAMER, financiado por la Comisión Europea, se llevó a cabo una encuesta entre las asociaciones/organizaciones nacionales de psiquiatras, otros profesionales de la salud mental, usuarios o cuidadores y residentes de psiquiatría de los 27 países de la Unión Europea, cuyo propósito fue explorar sus puntos de vista acerca de las prioridades para la investigación de salud mental en Europa. Ciento ocho asociaciones/organizaciones contestaron el cuestionario. Las cinco prioridades en investigación seleccionadas con más frecuencia fueron la detección temprana y el tratamiento de los trastornos mentales, la calidad de los servicios de salud mental, la prevención de los trastornos mentales, la rehabilitación y la inclusión social y nuevos fármacos para el tratamiento de los trastornos mentales. Todos estos campos, excepto el último, figuraron entre las 10 prioridades de investigación principales de acuerdo con todas las categorías de interesados, junto con el estigma y la discriminación. Estos resultados parecen apoyar el argumento reciente de que en la investigación psiquiátrica es necesario cierto reequilibrio a favor de los estudios psicosociales y de servicios a la salud.

Palabras clave: Investigación en salud mental, interesados, Europa, proyecto ROAMER.

(*World Psychiatry* 2013;12:165–170)

Un principio general que una y otra vez se ha afirmado en los últimos años en el campo de la atención a la salud (p. ej., 1, 2) es que los programas de investigación reflejan las necesidades y los valores de las personas que utilizan y pagan por los servicios de salud al igual que los de los profesionales que trabajan en tales servicios. Es improbable que esto se logre sin la participación directa de representantes de las dos categorías de interesados en la implementación de estos programas.

Este principio general parece muy relevante en el campo de la salud mental, en el que se han comunicado diferentes puntos de vista de los diversos grupos de interés en torno a varios aspectos, como el objetivo de los servicios de salud mental (en concreto, umbrales para el diagnóstico y la intervención), los resultados esperados de las intervenciones y las prioridades de investigación que se han de adoptar (p. ej., 3,4).

Dentro del marco del proyecto ROAMER («un camino para la investigación de la salud mental en Europa» (5) —un proyecto financiado por la Comisión Europea y concebido para establecer una trayectoria exhaustiva y basada en consenso a fin de promover e integrar la investigación en salud mental en Europa— se ha establecido un programa para «implementar un proceso de consulta formal de diversas categorías de interesados en torno a los campos prioritarios para la investigación en salud mental a un nivel nacional y europeo, y con respecto a las modalidades más apropiadas para su participación en esta investigación».

La primera iniciativa dentro de este programa ha sido la ejecución de una encuesta entre asociaciones/organizaciones nacionales de psiquiatras, otros profesionales de la salud mental, usuarios y cuidadores y residentes de psiquiatría en los 27 países de la Unión Europea, con el propósito de explorar sus puntos de vista sobre las prioridades para la investigación de salud mental en Europa, y la importancia y el grado de desarrollo en su país de diversos campos de investigación en la salud mental.

MÉTODOS

Se elaboró con la participación de los directivos del proyecto ROAMER una lista de asociaciones/organizaciones nacionales de psiquiatras, otros profesionales de la salud mental, usuarios o cuidadores y residentes de psiquiatría activos en los países de la Unión Europea. Se omitió de la lista a las asociaciones y organizaciones cuya dirección electrónica no estuvo disponible, o que no se pudieron contactar a causa de que se regresaban los mensajes. Se estableció contacto con un total de 154 asociaciones u organizaciones.

La encuesta fue realizada por vía electrónica utilizando un cuestionario muy sencillo, elaborado con la participación de los directivos de ROAMER y disponible en 14 idiomas (inglés, checo, holandés, francés, alemán, griego, húngaro, italiano, polaco, portugués, rumano, esloveno, español y sueco). En el cuestionario se pedía a los participantes que identificaran las cinco prioridades de investigación en salud mental en Europa entre una lista de campos de investigación, y que calificaran en una escala de 6 puntos la importancia y el grado de desarrollo de cada campo de investigación en su país. Se les permitía a los informantes recomendar otras prioridades no contempladas en la lista. A cada asociación u organización se le pedía que hiciera su comentario colectivo más que el de algún funcionario o miembro individual.

Ciento ocho asociaciones u organizaciones (enumeradas en el anexo 1) contestaron el cuestionario. Estas comprendieron 31 asociaciones de psiquiatras de entre las 34 con las que se estableció contacto (91,2%), 32 asociaciones de otros profesionales de la salud mental de entre 52 con las que se estableció contacto (61,5%), 23 organizaciones de usuarios o cuidadores de entre 44 con las que se estableció contacto (52,3%) y 22 asociaciones de residentes de psiquiatría de entre las 24 con las que se estableció contacto (91,7%). Las organizaciones que representaban sólo usuarios, sólo cuidadores y tanto usuarios

Tabla 1. Prioridades para la investigación de la salud mental en Europa según las asociaciones y organizaciones nacionales de interesados

Áreas de investigación	Muestra total (N = 104) ^a , %	Psiquiatras (N = 31), %	Otros profesionales de la salud mental (N = 30), %	Usuarios/ cuidadores (N = 23), %	Residentes (N = 20), %
Detección y tratamiento tempranos de los trastornos mentales	52.4	53.3	60.0	34.8	60.0
Calidad de los servicios de salud mental	43.7	53.3	43.3	43.5	30.0
Prevención de los trastornos mentales	40.8	36.7	53.3	30.4	45.0
Nuevos fármacos para los trastornos mentales**	32.0	46.7	10.0	26.1	50.0
Rehabilitación e inclusión social	32.0	23.3	33.3	39.1	35.0
Estigma y discriminación	29.1	26.7	20.0	39.1	35.0
Más acceso a los tratamientos disponibles	26.2	40.0	30.0	17.4	10.0
Nuevas intervenciones psicológicas para los trastornos mentales*	23.3	10.0	30.0	39.1	15.0
Relación entre salud mental y física	18.4	20.0	16.7	21.7	15.0
Prevención de suicidios	18.4	20.0	16.7	17.4	20.0
Riesgo ambiental/factores protectores contra los trastornos mentales	17.5	16.7	26.7	4.3	20.0
Repercusiones sociales y económicas de los trastornos mentales	16.5	20.0	23.3	8.7	10.0
Salud mental y bienestar en la población general	15.5	6.7	30.0	13.0	10.0
Percepción de enfermedad y repercusión del tratamiento por los usuarios*	15.5	6.7	10.0	34.8	15.0
Salud y bienestar de los cuidadores**	14.6	6.7	10.0	39.1	5.0
Epidemiología de los trastornos mentales	12.6	13.3	10.0	17.4	10.0
Mejor cumplimiento de los tratamientos disponibles	11.7	23.3	3.3	13.0	5.0
Resistencia a la adversidad y salud mental	10.7	10.0	16.7	13.0	0
Neuroimágenes de trastornos mentales***	9.7	3.3	3.3	0	40.0
Bases moleculares de los trastornos mentales	9.7	13.3	6.7	0	20.0
Caracterización clínica de los trastornos mentales*	8.7	20.0	0	4.3	10.0
Riesgo genético/factores protectores contra los trastornos mentales	7.8	13.3	3.3	4.3	10.0
Disfunción cognitiva en los trastornos mentales y sus bases neurales*	6.8	0	10.0	0	20.0
Consecuencias del traumatismo en la salud mental	1.9	3.3	3.3	0	0
Cultura y salud mental	1.9	0	6.7	0	0
Modelos animales de trastornos animales	1.0	3.3	0	0	0

^aCuatro asociaciones y organizaciones no llenaron la sección pertinente del cuestionario. Las cifras en negrita identifican las primeras 10 prioridades de cada grupo. Diferencias significativas entre los grupos: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001.

como cuidadores fueron incorporadas en la misma categoría debido al tamaño pequeño de la muestra.

Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva. Las diferencias entre las cuatro categorías de interesados se valoraron utilizando la χ^2 y el análisis de la varianza (ANOVA), según procediese.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las prioridades para la investigación en la salud mental en Europa identificadas por las asociaciones y organizaciones. Tomando en cuenta toda la muestra, las cinco prioridades de investigación que más a menudo se seleccionaron fueron la detección temprana y el tratamiento de los trastornos mentales, la calidad de los servicios en salud mental, la prevención de los trastornos mentales, la rehabilitación y la inclusión social y nuevos fármacos para los trastor-

nos mentales. Todos estos campos, con excepción del último, figuraron entre las 10 principales prioridades de investigación para todas las categorías de usuarios, junto con el estigma y la discriminación.

Sólo las organizaciones de residentes en psiquiatría identificaron algunas áreas de investigación biológicas (es decir, neuroimágenes de trastornos mentales, bases moleculares de los trastornos mentales y disfunción cognitiva de los trastornos mentales y sus bases neurales) entre las primeras 10 prioridades de investigación. La investigación sobre las nuevas intervenciones psicológicas para los trastornos mentales fue seleccionada entre las primeras 10 prioridades por los profesionales de la salud mental no psiquiátricos y usuarios y cuidadores, pero no por los psiquiatras y los residentes de psiquiatría. Sólo los profesionales de la salud mental no psiquiátricos consideraron la investigación sobre la salud mental y el bienestar de la población general como una de

Tabla 2. Importancia de las áreas de investigación según las asociaciones y organizaciones nacionales de interesados

Áreas de investigación	Muestra total (N = 107) ^a , m (DE)	Psiquiatras (N = 30), m (DE)	Otros profesionales de la salud mental (N = 32), m (DE)	Usuarios/ cuidadores (N = 23), m (DE)	Residentes (N = 22), m (DE)
Calidad de los servicios de salud mental*	4.5 (0.7)	4.6 (0.7)	4.5 (0.6)	4.8 (0.4)	4.1 (0.9)
Prevención de suicidios	4.5 (0.8)	4.6 (0.7)	4.4 (0.7)	4.4 (1.2)	4.5 (0.7)
Detección y tratamiento tempranos de los trastornos mentales	4.4 (1.0)	4.5 (0.6)	4.4 (0.7)	4.0 (1.6)	4.5 (0.7)
Rehabilitación e inclusión social	4.4 (0.9)	4.3 (0.8)	4.3 (0.9)	4.6 (1.1)	4.3 (0.9)
Prevención de trastornos mentales	4.3 (1.0)	4.5 (0.7)	4.4 (0.8)	4.1 (1.5)	4.2 (0.9)
Más acceso a los tratamientos disponibles*	4.2 (0.9)	4.5 (0.7)	4.3 (0.8)	4.1 (1.1)	3.9 (0.9)
Estigma y discriminación	4.2 (0.9)	4.2 (1.0)	4.0 (0.8)	4.5 (0.9)	4.2 (0.8)
Repercusiones sociales y económicas de los trastornos mentales	4.2 (0.9)	4.1 (1.0)	4.2 (0.8)	4.5 (1.0)	3.9 (0.8)
Relaciones entre la salud mental y física	4.2 (0.8)	4.4 (0.7)	4.1 (0.9)	4.5 (0.7)	4.0 (1.0)
Percepción de la enfermedad y de la repercusión del tratamiento por los usuarios*	4.1 (1.0)	4.0 (0.9)	4.1 (0.9)	4.5 (1.2)	3.9 (0.9)
Nuevas intervenciones psicológicas para los trastornos mentales**	4.1 (0.9)	3.8 (0.8)	4.2 (0.8)	4.6 (0.7)	3.8 (1.1)
Salud mental y bienestar en la población general	4.0 (1.2)	4.1 (0.9)	4.3 (1.1)	4.0 (1.5)	3.6 (1.1)
Riesgo ambiental/factores protectores contra los trastornos mentales	4.0 (1.0)	4.0 (1.0)	4.1 (0.8)	4.1 (1.0)	3.7 (1.0)
Salud y bienestar de cuidadores***	4.0 (1.0)	3.8 (1.1)	4.1 (0.9)	4.6 (0.8)	3.4 (1.1)
Nuevos fármacos para los trastornos mentales	3.9 (1.2)	4.3 (1.0)	3.5 (1.3)	3.8 (1.3)	3.9 (0.9)
Mejor cumplimiento de los tratamientos disponibles	3.9 (1.0)	4.2 (0.9)	3.7 (0.8)	3.6 (1.3)	4.0 (0.8)
Epidemiología de los trastornos mentales	3.8 (1.0)	3.9 (0.8)	3.8 (1.1)	3.8 (1.1)	3.6 (0.8)
Caracterización clínica de los trastornos mentales****	3.7 (1.2)	4.3 (0.8)	3.4 (1.0)	3.1 (1.7)	4.1 (0.7)
Disfunción cognitiva en los trastornos mentales y sus bases neurales	3.7 (1.1)	3.7 (0.9)	3.6 (1.1)	3.6 (1.4)	3.9 (1.0)
Resistencia a la adversidad y salud mental	3.6 (1.1)	3.7 (1.0)	3.8 (1.0)	3.8 (1.4)	3.1 (1.1)
Consecuencias del traumatismo en la salud mental	3.6 (1.0)	3.7 (0.9)	3.7 (0.7)	3.4 (1.5)	3.6 (0.8)
Cultura y salud mental	3.5 (1.0)	3.4 (0.9)	3.5 (1.0)	3.9 (1.2)	3.2 (1.1)
Riesgo genético/factores protectores contra los trastornos mentales	3.4 (1.1)	3.6 (1.1)	3.3 (1.0)	3.3 (1.3)	3.1 (0.9)
Neuroimágenes de los trastornos mentales	3.3 (1.2)	3.5 (1.1)	3.1 (1.1)	2.9 (1.5)	3.8 (1.1)
Bases moleculares de los trastornos mentales	3.2 (1.2)	3.5 (1.1)	3.0 (1.2)	2.9 (1.5)	3.7 (0.9)
Modelos animales de los trastornos mentales	2.6 (1.4)	2.8 (1.4)	2.3 (1.3)	2.3 (1.7)	2.9 (1.1)

^aUna asociación no llenó la sección pertinente del cuestionario. La importancia de las áreas de investigación se calificó en una escala de 6 puntos (desde 0 — ninguna importancia, hasta 5 — muy importante).

Diferencias significativas entre los grupos: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

las primeras 10 prioridades. La percepción de los usuarios respecto a la enfermedad y la repercusión del tratamiento y la salud y el bienestar de los cuidadores figuraron entre las primeras 10 prioridades de investigación sólo para los usuarios y cuidadores, en tanto que el mejorar el cumplimiento del tratamiento disponible fue priorizado sólo por los psiquiatras.

En la tabla 2 se señala la importancia de los campos de investigación según la calificaron las asociaciones y organizaciones. Las primeras cinco en términos de importancia percibida fueron la calidad de los servicios de salud mental, la prevención del suicidio, la detección y el tratamiento tempranos de los trastornos mentales, la rehabilitación y la inclusión social, así como la prevención de los trastornos mentales.

En la tabla 3 se informa el grado de desarrollo de las áreas de investigación en los países respectivos de acuerdo con la opinión de las asociaciones y organizaciones participantes. Los campos identificados como los más desarrollados fueron la caracterización clínica de los trastornos mentales, la prevención del suicidio, nuevos fármacos para los trastornos mentales, el incremento del acceso a los tratamientos disponibles, la detección oportuna y el tratamiento de los trastornos mentales, la calidad de los servicios de salud mental y las relaciones entre salud mental y física. Por otra parte, se informó que las menos desarrolladas fueron las bases moleculares de los trastornos mentales, los factores de riesgo ambiental y protectores de los trastornos mentales, la resistencia a la adversidad y la salud mental, la prevención de los trastornos mentales, la salud y el

Tabla 3. Grado de desarrollo de las áreas de investigación en sus países según las asociaciones y organizaciones nacionales de interesados

Áreas de investigación	Muestra total (N = 106) ^a , m (DE)	Psiquiatras (N = 31), m (DE)	Otros profesionales de la salud mental (N = 32), m (DE)	Usuarios/ cuidadores (N = 21), m (DE)	Residentes (N = 22), m (DE)
Caracterización clínica de los trastornos mentales	3.3 (1.0)	3.3 (1.1)	3.2 (1.1)	3.3 (1.3)	3.4 (0.9)
Prevención de suicidios	3.0 (1.3)	3.2 (1.1)	3.0 (1.2)	2.2 (1.4)	3.4 (1.2)
Nuevos fármacos para los trastornos mentales	3.0 (1.2)	2.7 (1.2)	3.4 (1.1)	2.8 (1.4)	3.1 (1.1)
Más acceso a los tratamientos disponibles	2.8 (1.1)	2.8 (1.2)	2.6 (1.1)	2.8 (1.1)	3.0 (0.8)
Detección y tratamiento oportuno de los trastornos mentales	2.8 (1.1)	2.9 (1.1)	2.6 (0.9)	2.6 (1.3)	3.1 (1.1)
Calidad de los servicios de salud mental	2.8 (1.0)	3.0 (1.1)	2.7 (0.9)	2.4 (1.0)	3.1 (0.9)
Relaciones entre salud mental y física	2.8 (1.0)	2.8 (1.0)	2.9 (0.9)	2.5 (1.1)	2.6 (1.0)
Epidemiología de los trastornos mentales	2.7 (1.4)	2.5 (1.5)	2.2 (1.4)	2.5 (1.6)	2.9 (1.0)
Nuevas intervenciones psicológicas para los trastornos mentales	2.7 (1.2)	2.9 (1.1)	2.9 (1.2)	2.2 (1.3)	2.4 (1.1)
Disfunción cognitiva en los trastornos mentales y sus bases neurales	2.7 (1.1)	2.7 (1.1)	2.9 (1.0)	2.2 (1.3)	2.9 (1.1)
Mejor cumplimiento de los tratamientos disponibles	2.7 (0.9)	2.7 (1.1)	2.6 (1.0)	2.6 (0.7)	2.6 (0.8)
Neuroimágenes de los trastornos mentales	2.6 (1.4)	2.5 (1.4)	2.8 (1.4)	1.9 (1.2)	2.9 (1.4)
Estigma y discriminación	2.6 (1.1)	2.5 (1.2)	2.6 (1.0)	2.6 (1.1)	2.9 (0.9)
Rehabilitación e inclusión social	2.6 (1.1)	2.7 (1.1)	2.7 (0.9)	2.2 (1.3)	2.9 (0.9)
Riesgo genético/factores protectores de los trastornos mentales	2.5 (1.3)	2.5 (1.3)	2.8 (1.2)	2.2 (1.2)	2.2 (1.3)
Salud mental y bienestar en la población general	2.5 (1.1)	2.5 (1.1)	2.8 (1.0)	2.0 (1.3)	2.4 (1.1)
Consecuencias del traumatismo en la salud mental	2.5 (1.1)	2.3 (1.1)	2.7 (1.2)	2.1 (1.1)	2.7 (1.0)
Percepción de enfermedad y de la repercusión del tratamiento por los usuarios	2.5 (1.0)	2.6 (1.1)	2.4 (1.2)	2.2 (1.0)	2.7 (0.7)
Repercusión social y económica de los trastornos mentales	2.4 (1.1)	2.4 (1.3)	2.5 (1.0)	2.2 (1.1)	2.3 (1.1)
Bases moleculares de los trastornos mentales	2.3 (1.3)	2.0 (1.2)	2.6 (1.5)	1.7 (1.1)	2.6 (1.1)
Riesgo ambiental/factores de protección para los trastornos mentales	2.3 (1.2)	2.6 (1.2)	2.5 (1.1)	1.8 (1.1)	2.2 (1.2)
Resistencia a la adversidad y salud mental	2.3 (1.1)	2.4 (1.2)	2.5 (0.9)	1.7 (1.1)	2.2 (1.0)
Prevención de los trastornos mentales	2.3 (1.1)	2.4 (1.1)	2.5 (1.1)	1.7 (1.2)	2.4 (0.9)
Salud y bienestar de cuidadores	2.2 (1.0)	2.3 (1.1)	2.2 (1.0)	2.0 (1.0)	2.1 (1.1)
Cultura y salud mental	2.0 (1.2)	2.1 (1.4)	1.8 (0.9)	2.1 (1.0)	1.9 (1.3)
Modelos animales de trastornos mentales	1.8 (1.4)	2.0 (1.4)	1.9 (1.5)	0.7 (0.8)	2.1 (1.3)

^aDos organizaciones no llenaron la sección relevante del cuestionario. El grado de desarrollo de los campos de investigación se calificó en una escala de 6 puntos (de 0 — ningún desarrollo, a 5 — muy buen desarrollo).

bienestar de los cuidadores, la cultura y la salud mental y los modelos animales de trastornos mentales.

DISCUSIÓN

Estos resultados parecen apoyar el argumento reciente (6) de que puede ser necesario cierto reequilibrio a favor de los estudios psicosociales y de servicios de salud en la investigación psiquiátrica. De hecho, los únicos campos de investigación incluidos entre las primeras 10 prioridades por todas las categorías de interesados fueron la detección y el tratamiento tempranos de los trastornos mentales, la calidad de los servicios de salud mental, la prevención de los trastornos mentales, la rehabilitación y la inclusión social y el estigma y la discriminación. Entre los diversos campos de investigación biológica propuestos en el cuestionario, sólo tres (es decir, estudios de los trastornos mentales mediante neuroimágenes, bases moleculares de los trastornos mentales y disfunción cognitiva en los trastornos mentales y sus bases neurales) fueron priorizados y únicamente por los residentes de psiquiatría. Ningún campo de investigación biológica fue avalado como prioridad por los usuarios y los cuidadores.

La caracterización clínica de los trastornos mentales fue calificada como el primero o el segundo campo de investigación más desarrollado en sus países por todas las categorías de interesados, si bien sólo los psiquiatras la consideraron como una de las primeras 10 prioridades en investigación. Esto tal vez refleje una percepción general de que este campo ya ha sido investigado lo suficiente y no representa más alguna prioridad, una percepción que no es compartida por la mayoría de los psiquiatras, quienes están al tanto de las limitaciones de los sistemas diagnósticos actuales y sus repercusiones en el ejercicio clínico ordinario y es un tema que les inquieta (véase 7).

Hubo una división entre los usuarios por lo que respecta a la prioridad atribuida a la investigación de diversas intervenciones de salud mental. De hecho, la investigación en torno a nuevas intervenciones psicológicas para los trastornos mentales fue seleccionada entre las primeras 10 prioridades por profesionales de la salud mental no psiquiátricos y usuarios o cuidadores, pero no por los psiquiatras ni los residentes de psiquiatría, en tanto que la investigación sobre nuevos fármacos para los trastornos mentales fue priorizada por los psiquiatras, los usuarios y cuidadores y los residentes de psiquiatría, pero no por los profesionales de la salud mental no psiquiátricos. Al parecer, si bien los usuarios y cuidadores reciben con beneplácito los nuevos avances en las intervenciones psicológicas y farmacológicas, los puntos de vista de los profesionales difieren en este sentido, lo cual posiblemente refleja diferentes percepciones (o suposiciones) sobre el rol y el potencial de los tratamientos actualmente disponibles.

Esta encuesta adolece de algunas limitaciones metodológicas, las cuales se han de reconocer. Las asociaciones y organizaciones fueron invitadas a participar bajo la selección por los directivos del proyecto ROAMER. Aunque tratamos de llegar a todas las principales asociaciones y organizaciones nacionales activas en el campo de la salud mental en diversos países de la Unión Europea, es posible que hayamos omitido algunas de ellas. Así mismo, descartamos de la lista a las asociaciones y organizaciones que no contaban con una dirección electrónica y a las que no se pudo llegar debido a que los mensajes se regresaron. Aunque esto fue inevitable, es posible que hayamos excluido algunas asociaciones y organizaciones activas a través de este procedimiento. No obstante, la encuesta incluyó más de un centenar de asociaciones y organizaciones nacionales, con una alta tasa de respuesta y puede considerarse como un primer paso para tratar de explorar los puntos de vista de las diversas categorías de cuidadores activos en Europa en torno a las prioridades para la investigación en salud mental en el continente.

Desde luego, este es un trabajo que ya se está realizando. Los resultados de esta encuesta se están analizando en varias reuniones dentro del proyecto ROAMER, y los puntos de vista expresados por las diversas categorías de interesados se van a integrar con los de científicos europeos activos en el campo de la salud mental, con el propósito de llegar a puntos de vista comunes y un consenso cuando sea posible.

Agradecimientos

La investigación que dio lugar a estos resultados ha recibido financiación del séptimo Programa de Modelo de la Unión Europea (FP7/2007–2013) bajo el acuerdo para donación número 282586. Las 108 asociaciones que participaron en la encuesta están enumeradas en el anexo 1 y aquí se les agradece su participación. Agradecemos a Constantin Soldatos, Vladimir Velinov, Dan Prelipceanu, Kristian Wahlbeck, Anna Forsman, Susanne Knappe, Szilvia Papp, Matthias Brunn, Rebecca Kuepper, Carolina Ávila, Marta Hernández, Alicja Szofer-Araya, Janka Lubinova y Lucie Scholl por traducir el cuestionario en diversos idiomas.

Bibliografía

1. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technol Assess* 2004;8:15.
2. Renfrew MJ, Dyson L, Herbert G et al. Developing evidence based recommendations in public health – Incorporating the views of practitioners, service users and user representatives. *Health Expect* 2008;11:3-15.
3. Perkins R. What constitutes success? The relative priority and service users' and clinicians' views of mental health services. *Br J Psychiatry* 2001;179:9-10.
4. Thornicroft G, Rose D, Huxley P et al. What are the research priorities of mental health service users? *J Mental Health* 2002;11:1-5.
5. Haro JM, Ayuso-Mateos JL, Bitter I et al. ROAMER: a European roadmap for mental health research. Submitted for publication.
6. Kleinman A. Rebalancing academic psychiatry: why it needs to happen – and soon. *Br J Psychiatry* 2012;201:421-2.
7. Reed GM, Mendonça, Correia J, Esparza P et al. The WPA-WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.

Anexo 1 - Asociaciones y organizaciones profesionales que participaron en la encuesta de partes interesadas del proyecto ROAMER

Asociación Austriaca para Psiquiatría y Psicoterapia, Sociedad Psicológica Austriaca, Pro Mente Oesterreich -Federación Austriaca para la Salud mental-, Hilfe für Angehörige und Freunde psychisch Erkrankter, Sección de Residentes de Psiquiatría de la Asociación Austriaca de Psiquiatría y Psicoterapia (Austria); Sociedad de Neurólogos y Psiquiatras Flamencos, Asociación Belga para las Ciencias Psicológicas, Asociación de Salud Mental Flamenca (VVG), Vlaamse Vereniging Assistenten Psychiatrie (**Bélgica**); Asociación Psiquiátrica Búlgara (Bulgaria); Asociación Psiquiátrica de Chipre, Grupo de Defensa de los Enfermos Mentales de Chipre (KIPRO.DI.PS. A)(Chipre); Asociación Psiquiátrica Checa, Sociedad Psicológica Checa-Moravia, Unión de Asociaciones de Psicólogos en la República Checa, Columbus, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Checa (**República Checa**); Asociación Psiquiátrica Danesa, Asociación Psicológica Danesa (**Dinamarca**); Asociación Psiquiátrica Estoniana, Asociación de Psicólogos Estonianos. Asociación de Defensa de Pacientes Estonianos (EPAA), Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Estoniana (**Estonia**); Asociación Psiquiátrica Finlandesa, Sociedad Psicológica Finlandesa, Asociación Psicológica Finlandesa, Asociación Finlandesa para la Salud Mental, Asociación Nacional de Familias que promueven la Salud Mental en Finlandia (FINFAMI), Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Finlandesa (**Finlandia**); Asociación Francesa de Psiquiatría, Sociedad de Información Psiquiátrica Francesa, Asociación Francesa de Psiquiatras en Ejercicio Privado, Sociedad Psicológica Médica, Ligue Française pour la Santé Mentale, Advocacy France, Association Française Federative des Etudiants en Psychiatrie (**Francia**); Asociación Alemana para la Psiquiatría y la Psicoterapia, Asociación Psicológica Alemana, Bundespsychotherapeutenkammer, Wissenschaftlicher Beirat Psychotherapie, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Alemana para la Psiquiatría y la Psicoterapia (**Alemania**); Asociación Psiquiátrica Helénica, Sociedad Helénica de Neurología y Psiquiatría, Sociedad Psicológica Helénica, Asociación Pan-Helénica de Familias para la Salud Mental, Sociedad para los Derechos y Responsabilidades de los Pacientes Psiquiátricos,

Asociación Helénica de Residentes en Psiquiatría (**Grecia**); Asociación Psiquiátrica Húngara, Asociación Psicológica Húngara, Pszichiatriai Erdekvedelmi Forum, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Húngara (**Hungría**); Sociedad Psicológica de Irlanda, SHINE —Apoyo a personas afectadas por enfermedades mentales, Impero (Organización Irlandesa Educativa y Representativa de Pacientes Mentales), Comité de Residentes del Colegio de Psiquiatría de Irlanda (**Irlanda**); Asociación Psiquiátrica Italiana, Sociedad Psicológica Italiana, Sociedad Italiana de Psicopatología, UNASAM, IDEA, Comité de Psiquiatras Cuidadores Tempranos de la Asociación Psiquiátrica Italiana (**Italia**); Asociación Psiquiátrica Letviana, SKALBES, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Letona (**Letonia**); Asociación Psiquiátrica Lituania, Asociación Psicológica Lituana, Club13&Co, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Lituana (**Lituania**); Sociedad Luxemburguesa de Psiquiatría, Neurología y Psicoterapia (**Luxemburgo**); Asociación Maltesa de Especialistas en Psiquiatría, Asociación Patológica Maltesa, Asociación de Salud Mental de Malta, ANTIDE, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Maltesa (**Malta**). Asociación Psiquiátrica de Países Bajos, ANOIKSIS, Asociación de Resi-

dentés Psiquiátricos de Países Bajos (**Países Bajos**); Asociación Psiquiátrica Polaca, Coalición para la Salud Mental de Polonia INTEGRACIÓN, División de Residencia Psiquiátrica de la Asociación Psiquiátrica Polaca (**Polonia**); Sociedad Portuguesa de Psiquiatría y Salud Mental, Asociación Portuguesa para la Salud Mental, Associação Portuguesa de Internos de Psiquiatría (**Portugal**); Asociación Rumana de Psiquiatría y Psicoterapia, Asociación Rumana de Psiquiatría de la Población, Liga Rumana para la Salud Mental, ALIAT ONG, Asociación Rumana de Residentes en Psiquiatría (**Rumanía**); Asociación Psiquiátrica Eslovaca, Liga Eslovaca para la Salud Mental, (**República Eslovaca**), Asociación Psiquiátrica de Eslovenia, Asociación Psicológica Eslovana, Asociación Eslovana para la Salud Mental, Humana, Residentes Psiquiátricos de la Asociación Psiquiátrica de Eslovenia (**Eslovenia**), Sociedad Española de Psiquiatría, Asociación Española de Neuropsiquiatría, Sección de Psiquiatras Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Española (**España**); Asociación Psiquiátrica Sueca, Coalición Nacional para la Salud Mental (NSPH), Asociación Sueca de Residentes Psiquiátricos (**Suecia**), Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society, RETHINK, Hafal, PENUMBRA, Sección de Residentes del Royal College of Psychiatrists (**Reino Unido**).

Sistema de puntuación del duelo en el DSM-5: valoración y resultados de las propuestas para patologizar el duelo

¿En qué posición diagnóstica queda el duelo ahora que todo se ha calmado y que se ha aprobado el DSM-5? La Comisión del DSM-5 consideró una serie sin precedentes de propuestas para identificar trastornos mentales relacionados con el duelo donde ahora se ha supuesto que son variaciones normales. Las propuestas consideradas en conjunto tienen la posibilidad de transformar la concepción psiquiátrica del duelo y la respuesta del profesional clínico a los pacientes con duelo. Los objetivos para la patologización comprendieron tanto síntomas depresivos durante el duelo como el propio duelo —la añoranza, la incredulidad y otras experiencias distintivas de duelo—.

Cuatro propuestas relativas al duelo llegaron a la última parte del proceso de revisión del DSM-5, un acontecimiento importante por sí mismo. Aquí analizo las propuestas, valoro su validez y presento las decisiones finales de la Comisión, proporcionando un panorama de la posición del duelo después del DSM-5.

PROPUESTAS PARA ELIMINAR EL DUELO COMO CRITERIO DE EXCLUSIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN MAYOR

Esta fue tal vez la propuesta diagnóstica más debatida desde la despatologización de la homosexualidad. El duelo a veces desencadena un trastorno depresivo mayor (TDM). Sin embargo, algunos síntomas de depresión, como el ánimo deprimido, el insomnio, la disminución del interés y del apetito y la falta de concentración, son síntomas de ansiedad general que a menudo se presentan en el duelo normal (1). Por consiguiente, el duelo normal puede satisfacer el criterio de cinco síntomas durante dos semanas del DSM para el TDM, generando un diagnóstico de TDM «positivo falso» incorrecto. La exclusión del duelo (ED) rectificó esta situación al distinguir como normales los episodios de depresión relacionados con el duelo «no complicados» que comprendían sólo síntomas de ansiedad general y que se resolvían con rapidez. Los episodios «complicados» fueron clasificados como TDM, a pesar de la pérdida reciente, si comprendían síntomas patológicos como el retraso psicomotor, la ideación suicida, la sensación de inutilidad o la duración prolongada. La eliminación de la ED significa que los síntomas depresivos por ansiedad general durante dos semanas después del fallecimiento de un ser querido corresponden al diagnóstico de TDM.

El principal argumento para eliminar la ED fue que los casos excluidos son exactamente iguales que otros TDM en los criterios de validación de la patología (2). Sin embargo, al revisarse, las afirmaciones de que la evidencia derivada de investigación apoya tal similitud resultaron infundadas (3). Varios estudios nuevos falsificaron la afirmación de similitud, demostrando, por ejemplo, que la recidiva de la depresión y la aparición de trastornos por ansiedad, que ocurren con altas frecuencias después del TDM, no se presentan más a menudo en los episodios con exclusión de la ED que en las poblaciones que nunca han tenido TDM, lo que demuestra la validez predictiva sólida de

la ED (4-6). Las advertencias de que los trastornos depresivos excluidos contendrían tasas elevadas de casos suicidas resultó sin fundamento (7). Los estudios demostraron que la depresión relacionada con el duelo no complicado es similar a las reacciones no complicadas a otros factores estresantes, lo que plantea la cuestión de si debiera eliminarse la ED o expandirse a otros factores estresantes (8,9). Estudios recientes responden que una exclusión ampliada que se aplique a las reacciones no complicadas a todos los factores estresantes importantes tiene validez concomitante y predictiva, y la recidiva y otros criterios de validación predictivos no son diferentes de los grados de fondo en la población, a diferencia de otros TDM (10,11).

Valoración. Esta es una propuesta inválida y sin apoyo empírico. Se ha demostrado que las reglas de la ED son simultánea y predictivamente válidas y hay una amplia evidencia de gran calidad reproducida. Se han falsificado empíricamente las afirmaciones especulativas que respaldan la eliminación.

Resultados. La propuesta para eliminar la ED fue aceptada por la Comisión del DSM-5. La ED tiene que eliminarse en el DSM-5. Fue reemplazada con una nota vaga que señala que el duelo normal y las reacciones a otros factores estresantes pueden tener síntomas depresivos y el profesional clínico debe juzgar el diagnóstico, pero sin criterios de guía, lo que vuelve prácticamente imposible la investigación y posiblemente será motivo para que se ignore la nota.

PROPUESTA PARA UNA NUEVA CATEGORÍA DE TRASTORNO «RELACIONADO CON EL DUELO COMPLEJO PERSISTENTE

Hasta el DSM-5, los sentimientos de duelo no depresivos no eran abordados por ninguna categoría de trastorno. Sin embargo, dos grupos de investigación del duelo han estado colaborando para validar el duelo intenso y prolongado como algo patológico, llamado trastorno de duelo «prolongado» o «complicado» (12,13). La validación se basó en el riesgo de futuros daños, tales como trastornos, lo que potencialmente confunde el riesgo de trastorno con trastorno en sí, o en la afirmación de que el duelo en el grupo identificado está «descarriado» o «congelado» en el duelo «interminable», una afirmación no fundamentada en evidencia derivada de estudios longitudinales.

Los dos grupos de investigación propusieron diferentes criterios diagnósticos para la categoría propuesta, afirmando los dos un fundamento empírico. El DSM-5 resolvió este conflicto al crear criterios diagnósticos que combinan efectos de las dos propuestas junto con algunos nuevos elementos y recomendando la ubicación en la sección 3 para estudio adicional. Así mismo, los criterios de los investigadores del duelo no exigen que los síntomas hayan sido continuos desde la etapa del duelo agudo, en tanto que el DSM-5 precisa que los síntomas estén presentes más días a partir de la muerte del ser querido. Por último, el DSM-5 aumentó el umbral de duración después de la pérdida desde los seis meses señalados por los investigadores del duelo hasta los 12 meses, un umbral mucho más justifi-

cable, aunque posiblemente todavía demasiado corto dada la evidencia de que muchos individuos todavía están en una trayectoria de curación y no están «descarriados» o «congelados» en su duelo en ese momento (14).

Los criterios de síntomas para el trastorno de duelo según el DSM-5 precisan por lo menos uno de cuatro síntomas de «ansiedad de separación» (añoranza, pena intensa, obsesión por el finado, obsesión por las circunstancias de la muerte) y por lo menos seis de 12 síntomas adicionales que consistan en dificultad para la aceptación, impacto emocional o aturdimiento, dificultad para los recuerdos positivos, amargura o ira, autoculpabilidad, evitación de recuerdos, dificultades para confiar, deseos de unirse a la persona fallecida, tristeza o desapego, pérdida de sentido o vacío, confusión de error o sentir que parte de sí mismo falleció y dificultad para proseguir con los propios intereses o planes. Obsérvese que todos estos fenómenos pueden ocurrir normalmente durante un duelo agudo, de manera que es la intensidad prolongada más que una trayectoria de resolución lo que indica una connotación patológica.

Valoración. En principio es congruente añadir una categoría adecuadamente formulada para el duelo intenso prolongado sin una trayectoria normal de adaptación. Los criterios del DSM-5 mejoraron las propuestas de los investigadores del duelo por lo que respecta a la validez nominal y a la mayor congruencia con la evidencia de la duración. Sin embargo, las propuestas originales habían tenido un historial empírico, en tanto que la propuesta transigida en el DSM-5 no tiene un antecedente de investigación. Por otra parte, muchos ejemplos de casos indican que la pena con la duración señalada en estos criterios establecidos puede representar una meseta a lo largo de una trayectoria de curación normal pero más lenta sobre todo cuando la pérdida o su interacción con variables de la personalidad o contextuales son muy difíciles. Las propuestas de los investigadores del duelo parecen errar por el lado de la casuística, en tanto que está justificada la cautela debido a que esta categoría tiene un alto potencial de abuso, sobre todo si el duelo se convierte en blanco para la producción de medicamentos.

Resultado. El trastorno relacionado con el duelo complejo persistente fue aceptado para incluirse en la sección 3 del DSM-5, para estudio adicional. Esto permite el diagnóstico inmediato bajo «otras categorías especificadas».

PROPUESTA PARA ELIMINAR EL DUELO COMO CRITERIO DE EXCLUSIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE ADAPTACIÓN

El DSM-IV también contenía una exclusión del duelo para el diagnóstico de trastorno de adaptación (TA): «los síntomas no representan duelo». Dada la eliminación prevista de la ED en la depresión mayor, se propuso que también se eliminase la exclusión en el TA.

Sin embargo, el TA y el TDM no son análogos en este sentido. El diagnóstico de TA comprende la especificación «con ánimo deprimido» («cuando las manifestaciones predominantes son síntomas como el ánimo deprimido, tendencia al llanto o sentimientos de inutilidad»), pero a diferencia de la depresión mayor, no hay umbrales de duración o síntomas. En consecuencia, eliminar el duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico de TA significaría que cualquier síntoma depresivo subsindrómico como la tristeza y el insomnio en las primeras

semanas o meses después de la pérdida reuniría los requisitos para el diagnóstico de TA. Estos síntomas son casi universales en el duelo normal temprano (1). En ninguna investigación se ha analizado el duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico de TA (15).

Valoración. Esta es una propuesta inválida y sin fundamento empírico.

Resultado. Esta propuesta fue rechazada por la Comisión del DSM-5. Los criterios de TA del DSM-5 comprenden la exclusión del duelo.

PROPUESTA PARA UNA NUEVA CATEGORÍA DE «TRASTORNO DE ADAPTACIÓN RELACIONADO CON EL DUELO»

Previendo la eliminación del duelo como criterio de exclusión para el diagnóstico de TA, y por tanto la necesidad percibida de incluir los síntomas de duelo entre los síntomas de TA, se propuso una nueva categoría de «TA relacionado con el duelo» para el diagnóstico de los síntomas de duelo no depresivos persistentes. Esta propuesta ofreció un camino por la puerta trasera para introducir el duelo complicado y prolongado en el manual.

Los criterios de síntomas propuestos exigían que «por lo menos durante 12 meses después del fallecimiento de un familiar cercano o un amigo, el individuo experimentase casi todos los días añoranza o anhelo por la persona fallecida, pena intensa y dolor emocional u obsesión por el fallecido o las circunstancias de la muerte. La persona también puede mostrar dificultades para aceptar el fallecimiento, ira intensa en relación con la pérdida o una disminución del sentido de sí mismo, una sensación de que la vida está vacía o dificultades para planear el futuro o realizar actividades o reanudar relaciones».

Esta definición exige sólo un síntoma, sea añoranza «pena» u obsesión; los otros «también pueden» estar presentes. Independientemente de que se exija uno o algunos síntomas, no hay investigación sobre tal categoría y la evidencia existente es muy indicativa de invalidez, y muchos o la mayoría de los afligidos reúnen los requisitos para el diagnóstico en múltiples estudios (16-20). Por ejemplo, Prigerson et al (16) demostraron que la frecuencia de añoranza promedio para todos los afligidos a un año después de la pérdida es de cerca de cada tercer día, no diferente del umbral de añoranza de TA patológico propuesto en el DSM de «casi todos los días».

Valoración. Esta es una propuesta inválida y sin fundamento empírico.

Resultado. Esta propuesta fue rechazada por la Comisión del DSM-5. No aparece la categoría de TA relacionado con el duelo en el DSM-5.

CONCLUSIONES

De las cuatro propuestas, las dos que habrían patologizado prácticamente todo duelo como trastorno de adaptación fueron rechazadas correctamente. El duelo como criterio de exclusión de la depresión mayor se eliminó pese a la evidencia excelente que respalda su validez, un triunfo de la normatividad del DSM sobre la ciencia. Por último, la nueva categoría del trastorno relacionado con el duelo complejo persistente, en principio una categoría necesaria si se formulase en forma apropiada,

se incorporó en la sección 3 del manual para estudio adicional, con los criterios ajustados que son más rigurosos que las propuestas originales pero que todavía carecen de especificidad adecuadamente demostrada.

En total, la Comisión tomó tres decisiones adecuadamente razonables y un error importante con la ED que debiera rectificarse lo más pronto posible. Después del DSM-5, el duelo normal sin duda se continuará diagnosticando cuando incluya escasos síntomas depresivos. Sin embargo, las reacciones de duelo normal que comprenden varios síntomas depresivos por ansiedad general se han patologizado incorrectamente. Dado lo frecuente que estos sentimientos de depresión son parte de un duelo normal, esto hace que un considerable porcentaje de las personas afligidas corran el riesgo de un diagnóstico positivo falso.

Jerome C. Wakefield¹⁻⁴

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, New York University, 550 First Avenue, New York, NY 10016; ²Silver School of Social Work, New York, NY 10003; ³InSPIRES (Institute for Social and Psychiatric Initiatives – Research, Education and Services), Bellevue Hospital/New York University, New York, NY 10016; ⁴Department of Psychiatry, Division of Clinical Phenomenology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032, USA

Bibliografía

1. Clayton P, Desmarais L, Winokur G. A study of normal bereavement. *Am J Psychiatry* 1968;125:168-78.
2. Zisook S, Shear K, Kendler KS. Validity of the bereavement exclusion criterion for the diagnosis of major depressive episode. *World Psychiatry* 2007;6:102-7.
3. Wakefield JC, First MB. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the evidence support the proposed elimination of the exclusion in DSM-5? *World Psychiatry* 2012;11:3-11.
4. Mojtabai R. Bereavement-related depressive episodes: characteristics, 3-year course, and implications for DSM-5. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:920-8.
5. Wakefield JC, Schmitz MF. Recurrence of depression after bereavement-related depression: evidence for the validity of the DSM-IV bereavement exclusion from the Epidemiologic Catchment Area Study. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:480-5.
6. Gilman SE, Breslau J, Trinh NH et al. Bereavement and the diagnosis of major depressive episode in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2012;73:208-15.
7. Wakefield JC, Schmitz MF. Normal vs. disordered bereavement-related depression: are the differences real or tautological? *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:159-68.
8. Wakefield JC, Schmitz MF, First MB et al. Should the bereavement exclusion for major depression be extended to other losses? Evidence from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:433-40.
9. Kendler KS, Myers J, Zisook S. Does bereavement-related major depression differ from major depression associated with other stressful life events? *Am J Psychiatry* 2008;165:1449-55.
10. Wakefield JC, Schmitz MF. Can the DSM's major depression bereavement exclusion be validly extended to other stressors? Evidence from the NCS. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
11. Wakefield JC, Schmitz MF. When does depression become a disorder? Using recurrence rates to evaluate the validity of proposed changes in major depression diagnostic thresholds. *World Psychiatry* 2013;12:44-52.
12. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC et al. Prolonged grief disorder: psychometric validation of criteria proposed for DSM-5 and ICD-11. *PLoS Med* 2009;6:e1000121.
13. Shear MK, Simon N, Wall M et al. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28:103-17.
14. Wakefield JC. Should prolonged grief be classified as a mental disorder in DSM-5? *J Nerv Ment Dis* 2012;200:499-511.
15. Strain JS, Friedman MJ. Considering adjustment disorders as stress response syndromes. *Depress Anxiety* 2011;28:818-23.
16. Prigerson HG, Vanderwerker LC, Maciejewski PK. Prolonged grief disorder: a case for inclusion in DSM-5. In: Stroebe MS, Hansson RO, Schut H et al (eds). *Handbook of bereavement research and practice: advances in theory and intervention*. Washington: American Psychological Association, 2008:165-86.
17. Horowitz MJ, Siegel B, Holen A et al. Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:904-10.
18. Bonanno GA, Kaltman S. Toward an integrative perspective on bereavement. *Psychol Bull* 1999;126:760-76.
19. Thompson LW, Gallagher-Thompson D, Futterman A et al. The effects of late-life spousal bereavement over 30-month interval. *Psychol Aging* 1991;6:434-41.
20. Bowlby J. *Loss: sadness and depression (Attachment and loss, Vol. 3)*. New York: Basic Books, 1980.

Comprendiendo los casos de Breivik y Lanza: ¿pecado y enfermedad?

En un número reciente de *World Psychiatry* (1), I. Melle trató de dar sentido al caso de Anders Breivik, el noruego condenado por matar a 77 personas en 2012. Tristemente, en el mismo año, Adam Lanza atacó la escuela primaria Sandy Hook en Connecticut y mató a 26 personas, incluidos 20 niños.

Los crímenes abominables de esta naturaleza exigen respuestas y demandan acción: ¿por qué las personas podrían cometer estos horrores y cómo se les puede detener en el futuro? En épocas anteriores tales acontecimientos se atribuían al pecado, pero en una época más científicamente iluminada nos enfocamos en la enfermedad psiquiátrica, lo que conduce a que se exijan acciones «para tratar mejor las enfermedades mentales». El enfocarse únicamente en la salud mental, no obstante, ofrece una imagen parcial que distorsiona nuestra comprensión de estas tragedias. Esta clase de malentendido genera políticas deficientes que deterioran más los derechos de los ciudadanos designados como enfermos mentales. Proponemos un análisis conceptual para comprender mejor estos crímenes, de manera que los proveedores de servicios respondan a preguntas de reporteros y funcionarios de gobierno en formas que no perpetúen más daño.

Los psicólogos sociales teorizan que los seres humanos tienen una necesidad intrínseca de comprender los acontecimientos, sobre todo los que implican vida y muerte; la teoría de la atribución, por ejemplo, trata de dar sentido a las acciones de asesinos al enmarcarlas en términos de responsabilidad personal (2). Las personas que cometen crímenes abominables posiblemente no son responsables de esta clase de conducta («de qué otra manera explicar lo inexplicable») y por tanto sin duda son enfermos mentales. Por el contrario, la teoría de la atribución implica que los atacantes en control son pecadores con defectos morales importantes. El enfoque de la psicología en las atribuciones del control es paralelo a las cuestiones legales sobre la intención criminal. Según la ley, un crimen es carente de sentido (y por tanto debido a enfermedad mental) cuando su intención no refleja los factores motivadores normales del crimen (p. ej., ambición, retribución, necesidad económica, presiones por el grupo de compañeros y pasión) (3). Los motivos normales no están evidentemente presentes en los casos de Breivik o Lanza, de manera que se presupone enfermedad mental. Sin embargo, la jurisprudencia occidental reconoce que no todos los casos de crímenes inexplicables representan enfermedad mental. La carencia de locura conduce a la atribución de alguna clase de defecto moral: pecado.

El pecado, como una explicación de la conducta en su mayor parte no contemplado por la psiquiatría y psicología modernas, es rechazado por quienes proponen el determinismo psicológico como S. Freud y B.F. Skinner. Sin embargo, los sustitutos de enfermedad mental y conducta humana general están moderadamente relacionados con la agresividad en el mejor de los casos (4). Estas pequeñas magnitudes de efecto tienen congruencia fenomenológica para los profesionales de la salud mental y los investigadores, quienes saben que es improbable que la gran mayoría de las personas con enfermedades men-

tales sean violentas. ¿No podría algún sustitutivo del pecado ayudar a explicar mejor la conducta de estos asesinos?

Desde luego, aquí está la dificultad: ¿cómo puede la ciencia conductual, divorciada principalmente del pensamiento moral, establecer una medida significativa del pecado? No propongo una *reconciliación* conceptual entre el pecado y la enfermedad, algún puente interpretativo que se pudiese utilizar para dar respuestas a interrogantes en torno a estas tragedias. Al igual que la mayoría de los profesionales de la salud mental, carezco de las habilidades y credenciales para hacerlo. De ahí que necesitamos decir a los reporteros de noticias que busquen respuestas: «Yo, como académico de la salud mental, no soy un experto en este campo» o, si estoy motivado para volverme eficiente, entonces asociarme con los que podrían complementar la respuesta en salud mental —especialistas en ética social, jurisprudentes académicos o teólogos— grupos que, por cierto, están asumiendo mayor prominencia en el ejercicio de la medicina moderna.

Hay quienes podrían cuestionar el daño de un enfoque de la salud mental en los crímenes violentos, arguyendo que esta es una oportunidad para mejorar los recursos destinados a la salud mental (p. ej., 5). Considero que este enfoque de «los fines justifican los medios» es problemático, pues daña más a las personas designadas como enfermos mentales, al igual que la población vejada por este crimen. En primer lugar, la investigación muestra que los programas de educación pública que hacen hincapié en la conexión entre la violencia y la salud mental no logran mejorar la aprobación del público de mayor financiación para la salud mental (6). Por el contrario, los mensajes de medios que vinculan la violencia y la enfermedad mental aumentan significativamente las llamadas discriminatorias para la evitación social, la segregación institucional y el tratamiento coercitivo. En segundo lugar, cualquier herramienta predictiva de la violencia genera positivos falsos masivos, lo que conduce a violaciones atroces de los derechos civiles (4). En tercer lugar, es probable que el temor a ser estigmatizado como violento aleje a las personas de los servicios necesarios en vez de atraerlos a ellos. Por último, aun cuando estas amenazas a los derechos civiles estén algo justificadas, sería insostenible la carga que resultase para la policía. El número de personas que tendrían que vigilarse para evitar otro caso como el de Sandy Hook fácilmente pasaría por alto cualquier esfuerzo combinado de salud mental y policía.

Así que, seamos claros en qué es lo que haremos la próxima vez que ocurra un crimen trágico y los reporteros noticieros nos llamen. La mayoría de nosotros no podemos dar respuesta a preguntas de esta índole. Más bien, dirijámoslos al puñado de investigadores que han tratado de entender el quiasma entre el pecado y la enfermedad. Y apoyemos las tentativas académicas para dar sentido a esta división.

Patrick W. Corrigan

Illinois Institute of Technology, Chicago, IL, USA

Bibliografía

1. Melle I. The Breivik case and what psychiatrists can learn from it. *World Psychiatry* 2013;12:16-21.
2. Weiner B. Social motivation, justice, and the moral emotions: an attributional approach. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2005.
3. Hannon L, DeFronzo J. The truly disadvantaged, public assistance, and crime. *Social Problems* 1998;45:383-92.
4. Fazel S, Singh J, Doll H et al. Use of risk assessment instruments to predict violence and antisocial behaviour in 73 samples involving 24,827 people: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:1-12.
5. Torrey E Stigma and violence. *Psychiatr Serv* 2002;53:1179.
6. Corrigan P, Watson A, Warpinski A et al. Implications of educating the public on mental illness, violence, and stigma. *Psychiatr Serv* 2004;55:577-80.

Atención a la salud mental en la población de Asia Meridional

Este estudio es parte de una serie que describe el desarrollo de la atención a la salud mental de la población de regiones de todo el mundo (véase 1-6), producido por una Comisión asignada por la WPA como parte del Plan de Acción para 2008-2011 (7,8). La guía de la WPA sobre Pasos, Obstáculos y Errores a Evitar en la Implementación de Atención a la Salud Mental de la Población, elaborada por la Comisión, fue publicada previamente en esta revista (9). Aquí describimos estos aspectos en relación con Asia Meridional.

Asia Meridional, hogar del 23% de la población del mundo y del 40% de las personas más pobres, tiene alrededor de 150 a 200 millones de enfermos mentales. Durante siglos, los enfermos mentales se trataban en la población de diversas maneras, que fluctuaban desde la sujeción física con cadenas hasta el tratamiento con los sistemas antiguos de medicina como Ayurveda. Los manicomios u hospitales mentales surgieron con el gobierno británico en la India y la colonización en otros países de Asia del Sur. Si bien proporcionaban tratamiento y cierto alivio al enfermo mental, también eran edificios de descuido, abuso y violación de los derechos humanos. Aunque muchos de estos hospitales en Asia han experimentado cambios para mejorar, algunos de ellos todavía conservan el carácter antiguo y en gran parte custodial en su funcionamiento. En India, los 42 hospitales mentales atienden a sólo un 20% de la población, todos en zonas urbanas, sin contar con servicios para las vastas zonas rurales.

Las políticas actuales en la región comprenden la implementación de la atención a la salud mental en la población, la incorporación de la salud mental en la atención primaria, para garantizar la disponibilidad de medicación, la participación de usuarios y familias y un enfoque en los derechos humanos e igualdad de acceso a la atención a la salud mental en los diferentes grupos. Entre los países, Bangladesh, Bhutan, Pakistán, India y Sri Lanka han logrado algunos avances en la implementación de esos componentes. Nepal se enfoca en proporcionar mínima atención a la salud mental y medicación básica protegiendo los derechos humanos y creando conciencia. Maldivas no cuenta con políticas, leyes o planes. Varios estudios de la región han resaltado el gran número de pacientes no tratados en la población. Incluso los servicios existentes son infrutilizados debido a los modelos explicativos variados que tienen pacientes y familias (9), lo cual da por resultado que busquen ayuda en centros de curación religiosos y tradicionales.

En los últimos 30 a 40 años, se ha intentado varias veces establecer la atención basada en la población en muchos países de la región. En India, las unidades psiquiátricas de hospitales generales se iniciaron en la década de 1960, seguida de la elaboración del programa de salud mental nacional en 1982. El programa tenía contemplado dejar de utilizar hospitales para los enfermos mentales y la integración de la atención a la salud mental en la atención primaria.

El informe técnico de 1990 de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (19) también proporcionó un ímpetu para los programas de atención a la población. Otra serie de iniciativas, como la instauración de clínicas en la población o satélites, los

programas de atención a domicilio, la capacitación de maestros de escuelas, voluntarios o directivos de aldeas para la identificación temprana de los trastornos mentales, también ayudó a impulsar los programas dirigidos a la población.

Las organizaciones no gubernamentales (ONG) también han desempeñado un papel en el crecimiento de la atención a la población. Las ONG en salud mental de India, Maldivas, Nepal y Sri Lanka atienden múltiples problemas de salud mental en la población. Las actividades frecuentes de la ONG son la defensa de los derechos de los pacientes, la promoción de la salud mental, la prevención de los trastornos mentales, la rehabilitación y la prestación de servicios directos (11). Algunas ONG tienen sus propios programas dirigidos a la población y atienden diversos trastornos. En Maldivas, seis ONG participan activamente en el trabajo relacionado con la salud mental, lo que comprende rehabilitación, programas sociales como la capacitación en destrezas cotidianas, la prestación de apoyo psicosocial y la formación de resistencia a la adversidad en torno a los problemas sociales. En Nepal, el Centro para Salud mental y Orientación, una ONG nacional, trabaja a diversos niveles en aspectos preventivos, promocionales y curativos de la salud mental de la población. También está apoyando a otras organizaciones en sus programas psicosociales (12). Es una pena que el trabajo de las ONG sea aislado y no lo estén utilizando los gobiernos para colaboraciones entre el sector privado y el público.

La salud mental no es un campo prioritario para muchos gobiernos en esta región y por tanto los fondos asignados son muy escasos. La financiación nacional o internacional no llega fácilmente por lo menos en India. El nuevo plan de cinco años del gobierno hindú ha aumentado la asignación de fondos a la salud mental. Aunque una gran parte del mismo se invertirá en mejorar las condiciones de hospitales mentales, una porción también se ha asignado a los programas de salud mental de distrito en diversos estados.

Una enorme fuga de cerebros dejó a algunos países de la región con mucho menos psiquiatras. Así mismo, se carece de otros profesionales de la salud mental, como psicólogos clínicos, trabajadoras sociales y más específicamente de enfermeras psiquiátricas. Esto da origen a la necesidad de involucrar a trabajadores de la salud al nivel de la población, profesores, voluntarios, personas decisivas en la población local y familiares, en el proceso de identificación de personas con trastornos mentales, realizar remisiones apropiadas y proporcionar atención e intervenciones psicosociales simples. Esto se ha implementado satisfactoriamente en Sri Lanka, donde se establecieron tras el tsunami los funcionarios de apoyo a la comunidad, un nuevo grupo de trabajadores de la salud mental, luego que resultó evidente que en casi todos los distritos los servicios de atención primaria básicos se vieron abrumados y no podían realizar ninguna actividad adicional (13).

La capacitación y la formación de capacidades son elementos decisivos del rompecabezas y deben formar una parte integral de todas las actividades orientadas a la población. Esto precisaría el empleo de técnicas de información simples, sesiones

de reforzamiento periódico y un componente de evaluación. Es necesaria una nueva serie de capacidades que se enfoquen en el restablecimiento y la rehabilitación, y para la capacitación de una gama más amplia de trabajadores, que comprendan trabajadores de atención informal a la población, dentro del contexto de las necesidades prácticas de un país (14). Varios países en Asia Meridional han creado programas de capacitación para diversos grupos como los trabajadores laicos de la población, los profesores de escuelas y el personal de atención primaria a la salud.

Los médicos de atención primaria existentes en la población a menudo no están listos o inclinados a tratar al enfermo mental. Aunque la capacitación mejora sus destrezas, deben estar lo suficientemente motivados para asumir la responsabilidad adicional de atender a las personas con trastornos mentales. Las innovaciones para abordar las dificultades que representa el personal inadecuado comprenden el empleo de la telepsiquiatría, que está utilizando con éxito en Tamil Nadu, un estado del sur de la India, la ONG Fundación para la Investigación de la Esquizofrenia (15,16).

Se necesita la reasignación del presupuesto para la salud mental en muchos países, ya que una gran parte del presupuesto se invierte en hospitales mentales con pacientes internados por periodos prolongados y con un recambio mínimo. Es necesario un incremento de la asignación para la atención basada en la población y ayudar a las familias a hacer frente al problema.

Una de las desventajas de los programas basados en la población es la falta de acceso a los servicios. Si no se fortalecen los sistemas de atención en la población, muchos pacientes continuarán sin recibir tratamiento. Se debe dar prioridad a las zonas rurales, ya que la mayor parte de las poblaciones en estos países viven en aldeas.

La atención a la población precisa una mezcla correcta de destrezas clínicas y conocimiento práctico del trabajo con las poblaciones y en ellas. Es decisivo el desarrollo profesional continuado y el equipamiento de los profesionales con destrezas basado en evidencia. En muchos lugares de esta región, esto se traduce en un mayor énfasis en la salud mental a un nivel de pregrado.

Ante la carencia de profesionales de la salud mental calificados, muchos países han capacitado a trabajadores de la comunidad laicos, como en el caso de los funcionarios de apoyo a la población en Sri Lanka. Estos funcionarios han intensificado significativamente tanto el acceso global como la cobertura de los servicios de salud mental a las poblaciones en los cuatro distritos, sobre todo en zonas donde previamente el acceso local a la atención psiquiátrica era limitado o nulo (debido al conflicto civil prolongado o a la falta de estructuras de servicios de salud mental) (17). Para la capacitación de los trabajadores de enlace con la población, varias organizaciones han elaborado material y manuales escritos en los idiomas locales, pero estos también deben difundirse ampliamente y utilizarse en la práctica.

Se necesitan programas especiales durante y después de desastres y para los sectores social y económicamente marginados, como las mujeres y los niños pobres, sobre todo en las zonas rurales. Algunos países como India han elaborado guías clínicas y prácticas en este sentido, que deben difundirse ampliamente para proporcionar una uniformidad en la atención.

Se deben desarrollar programas de concienciación utilizando los medios de comunicación locales —prensa, audio (radio

de la comunidad y visuales —canales de TV locales) y organizar clases en escuelas, universidades y otras instituciones educativas. Es evidente la necesidad de componentes promocionales y preventivos, por ejemplo, la remisión para la prevención del suicidio, el control del estrés en el trabajo, los servicios de orientación escolar y universitaria. Los programas de salud mental se han de integrar a otros programas de salud, como los destinados a mujeres y niños, o de desarrollo rural. Por último, para que el sistema sea culturalmente relevante, es importante comprender la percepción de las necesidades de salud mental de las personas.

Rangaswamy Thara, Ramachandran Padmavati
Schizophrenia Research Foundation, Chennai, India

Bibliografía

1. Hanlon C, Wondimagegn D, Alem A. Lessons learned in developing community mental health care in Africa. *World Psychiatry* 2010;9:185-9.
2. Semrau M, Barley E, Law A et al. Lessons learned in developing community mental health care in Europe. *World Psychiatry* 2011;10:217-25.
3. Drake RE, Latimer E. Lessons learned in developing community mental health care in North America. *World Psychiatry* 2012;11:47-51.
4. McGeorge P. Lessons learned in developing community mental health care in Australasia and the South Pacific. *World Psychiatry* 2012;11:129-32.
5. 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.
6. 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.
7. Maj M. The WPA Action Plan 2008–2011. *World Psychiatry* 2008;7:129-30.
8. Maj M. Report on the implementation of the WPA Action Plan 2008–2011. *World Psychiatry* 2011;10:161-4.
9. Thornicroft G, Alem A, Antunes Dos Santos R et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry* 2010;9:67-77.
10. World Health Organization. The introduction of a mental health component into primary health care. Geneva: World Health Organization, 1990.
11. Patel V, Thara R. Meeting the mental health challenges: role of NGO initiatives. New Delhi: SAGE, 2003.
12. Regmi SK, Pokhsarel A, Ojha SP et al. Nepal mental health country profile. *Int Rev Psychiatry* 2004;16:142-9.
13. Wickramage K, Suveendran T, Mahoney J et al. Mental health in Sri Lanka. Evaluation of the impact of community support officers (CSO) in mental health service provision at district level. Colombo: WHO Country Office, 2009.
14. Deva P. Mental health care in Asia. *World Psychiatry* 2007;1:118-20.
15. Thara R, John S, Rao K. Telepsychiatry in Chennai, India: the SCARF experience. *Behav Sci Law* 2008;26:315-22.
16. Thara R, Sujit J. Mobile telepsychiatry in India. *World Psychiatry* 2013;12:84.
17. Thara R, Padmavati R. Community mental health care in India: role of a non-governmental organization. *East J Psychiatry* 2007;10:74-6.

Atención a los efectos psicosociales de las crisis económicas

Las acciones para aliviar la repercusión de la crisis económica en la salud mental propuestas por Wahlbeck y McDaid en el número de octubre de 2012 de *World Psychiatry* (1) realmente son reflexivas y realistas. Sin embargo, es importante dirigir la atención al hecho de que algunas de estas acciones propuestas no tienen un potencial de aplicación global.

Por ejemplo, si bien es verdad que las muertes relacionadas con el consumo de alcohol están vinculadas a crisis económicas en determinados países, en otros, notablemente Grecia, la crisis ha tenido un efecto opuesto, es decir, la reducción del consumo de alcohol y de la conducción en estado de ebriedad (2). En estos casos, los precios de las bebidas alcohólicas y las restricciones a la disponibilidad de alcohol no tendrían ningún propósito —podrían incluso producir más demanda de bebidas alcohólicas por motivos similares a los observados entre 1920 y 1933 durante la prohibición del alcohol en Estados Unidos.

La depresión es una de las principales consecuencias de las crisis económicas. Sin embargo, se ha de tomar en cuenta que la depresión clínica es diferente de la tristeza normal. La tristeza es una respuesta adaptativa normal a las circunstancias adversas. Es lo opuesto, es decir, la falta de respuesta (apatía) que en circunstancias adversas podría considerarse anormal, y a veces incluso un signo de un problema psicopatológico subyacente (esquizofrenia, trastornos de la personalidad o negación histérica de la realidad) (3).

Aunque a veces es difícil la diferenciación entre la depresión y la tristeza normal (4), es importante tenerla presente. Durante periodos de crisis (como la que actualmente está ocurriendo en Europa Meridional) los medios de comunicación masiva son muy rápidos para afirmar que la sociedad en su totalidad se ha deprimido («una sociedad deprimida», «un país deprimido» y cosas parecidas). Desde luego, lo que está ocurriendo es un fenómeno de adaptación completamente comprensible, que no precisa tratamiento sino medidas para combatir las causas que lo producen. No tanto sobre la base de una medicina conductual sino más bien sobre una base política y económica.

Si bien el diagnóstico excesivo de depresión es un problema, su infradiagnóstico también es un problema relevante. La expresión clínica polimorfa y atípica de la depresión es una fuente importante de dificultades diagnósticas. La depresión puede ocultarse detrás de un gran número de trastornos, que fluctúan desde el alcoholismo, el consumo inadecuado de sustancias y el agotamiento hasta la propensión a accidentes, la disfunción sexual y una gran variedad de somatizaciones, e incluso síntomas antitéticos («depresión sonriente») (3).

Al parecer una gran proporción de los suicidios que ocurren durante periodos de crisis económicas son cometidos por personas que sufren de depresión atípica o típica. En vista de esto, es importante detectar muy bien la depresión. Esto es im-

portante de cualquier manera, pero durante periodos de crisis económica se convierte en una necesidad absoluta.

Las políticas dirigidas a fortalecer la necesidad del capital social deben enfocarse en los factores de resistencia a la adversidad social específicos de la cultura. Por ejemplo, en los países de Europa Meridional, la familia (y la población local) tradicionalmente ha cumplido un rol sustancial en el bienestar social. Por tanto, el apoyo a las poblaciones locales y la institución de la familia en estos países en tiempos de crisis es una prioridad.

Las personas vulnerables en la población y los pacientes psiquiátricos figuran entre las personas que tienen más probabilidades de sufrir durante periodos de recesión económica. Es paradójico que sean precisamente los servicios para estos grupos (que están en riesgo y por tanto tienen más necesidad de protección) los que se recorten durante las crisis económicas. Desde luego, esto exige intervenciones de defensa basadas en evidencia. Es importante la comunicación con las autoridades no tanto sobre bases humanistas sino más bien en un lenguaje que comprendan, es decir, en términos de rentabilidad (5,6). La investigación adicional sobre la rentabilidad es naturalmente necesaria para fortalecer los datos existentes.

Nikos G. Christodoulou^{1,2}, George N. Christodoulou^{3,4}

¹University of Nottingham, UK; ²WPA Section on Preventive Psychiatry; ³University of Athens, Greece; ⁴World Federation of Mental Health

Bibliografía

1. Wahlbeck K, McDaid D. Actions to alleviate the mental health impact of the economic crisis. *World Psychiatry* 2012;11:139-45.
2. Kentikelenis A, Karanikolos M, Papanikolas I et al. Health effects of financial crisis: omens of a Greek tragedy. *Lancet* 2011;378:1457-8.
3. Christodoulou GN. Depression as a consequence of the economic crisis. Packet of material for the World Mental Health Day 2012. World Federation for Mental Health, www.wfmh.org.
4. Maj M. Clinical depression vs. understandable sadness. Is the difference clear and is it relevant to treatment decisions? Festschrift volume for Prof. G.N. Christodoulou. Athens: Beta Publishers, 2011:174-8.
5. Vinokur AD, Van Ryn M, Gramlich EM et al. Long-term follow-up and benefit-cost analysis of the Jobs program: a preventive intervention for the unemployed. *J Appl Psychol* 1991;76:213-9.
6. Vinokur AD, Schul V, Vuori J et al. Two years after a job loss: long-term impact of the JOBS Program on reemployment and mental health. *J Occup Health Psychol* 2000;5:32-47.

Salud mental e intervenciones de apoyo psicosocial para los sobrevivientes de violencia sexual y de género durante el conflicto armado: un análisis sistemático

Se ha definido la violencia sexual como «cualquier acto sexual, intento de obtener un acto sexual, comentarios o insinuaciones sexuales desagradables, o actos para traficar, o por lo demás dirigidos, contra la sexualidad de una persona utilizando la coerción, por cualquier individuo sea cual sea su relación con la víctima, en cualquier contexto, incluso pero no únicamente en el hogar y el trabajo» (1). La violencia de género es un término general más amplio que designa cualquier acto nocivo que se perpetre contra una persona en base a diferencias sociales (género) entre hombres y mujeres.

Las tasas de violencia sexual y otras formas de violencia de género suelen ser más altas en zonas de conflicto armados que en ámbitos sin conflicto (2). La violencia sexual y de género durante el conflicto no está restringida a la violación, ni la violencia relacionada con el conflicto termina cuando finalizan los conflictos. Por otra parte, la prevalencia de la violencia sexual por parejas íntimas suele ser más elevada que la de la violencia sexual por extraños (3).

La violencia sexual y de género se ha relacionado con una alta prevalencia de problemas sociales (como exclusión social), ansiedad psicológica y trastornos mentales, entre ellos, trastornos por ansiedad (p. ej., trastorno por estrés postraumático), trastornos afectivos y trastorno por consumo de sustancias (4).

Se dispone de directrices internacionales acordadas para la prevención y la respuesta a la violencia sexual y de género y para el apoyo a la salud mental y psicosocial en condiciones de urgencia (5,6). Sin embargo, pese a la implementación creciente de estas intervenciones, existe un amplio vacío entre las prácticas populares y el conocimiento sobre la eficacia de las intervenciones (7).

Llevamos a cabo un análisis sistemático de la repercusión de las intervenciones en salud mental y de apoyo psicosocial para los sobrevivientes de violencia sexual y de género durante el conflicto armado. Se efectuó una búsqueda en la literatura gris (es decir, evaluaciones publicadas en páginas Web, informes humanitarios, etcétera) y la académica entre el 13 de mayo y el 30 de agosto de 2011.

Con respecto a la literatura gris (no controlada por editores comerciales) llevamos a cabo una búsqueda en la Internet (Google) utilizando territorios identificados en los que se registraron conflictos armados entre 2001 y 2009 como palabras clave en combinación con frases booleanas (disponibles a petición) para reducir la búsqueda a: violencia sexual y de género, salud mental y resultados en el bienestar psicosocial, así como una amplia gama de intervenciones. Además, realizamos una búsqueda en 14 páginas Web de organismos e iniciativas clave en este campo para identificar informes pertinentes.

En el caso de la literatura académica llevamos a cabo una búsqueda en la Base de Datos de Análisis Sistemáticos de Cochrane, Registros de Estudios Controlados Cochrane, PubMed/Medline, PsycINFO y PILOTS. Analizamos las listas bi-

bliográficas de diversos análisis relevantes y de los estudios de valoración incluidos. Establecimos contacto con autores clave en el campo para investigar si conocían más estudios que cumplieren los criterios de inclusión. Se incluyeron los estudios si fueron realizados en sobrevivientes de violencia sexual o de género en zonas de conflicto armado, si describían una intervención en la salud mental o de apoyo psicosocial y si comunicaban la metodología de la evaluación.

Llevamos a cabo una búsqueda sin limitaciones de fecha y limitamos nuestra investigación a los estudios comunicados en inglés. La calidad de los artículos se valoró utilizando la lista de cotejo de Downs & Black para la valoración de la calidad metodológica de los estudios de intervenciones de atención a la salud (8).

De 5.684 registros identificados, se valoraron 189 artículos completos para determinar su elegibilidad y siete estudios cumplieron los criterios de inclusión (9-15). Uno fue un estudio comparativo no randomizado; tres aplicaron diseños preprueba y posprueba no controlados; uno fue un estudio de cohortes retrospectivas con un grupo de comparación; y dos fueron estudios de casos individuales. Se llevaron a cabo cuatro estudios en África Occidental y Central, dos fueron realizados en refugiados en Estados Unidos y uno se llevó a cabo en Albania.

Los estudios incluían mujeres exclusivamente y evaluaban intervenciones interdisciplinarias más genéricas (es decir, psicoterapia de grupo o grupos de apoyo, intervenciones psicosociales y económicas combinadas, atención médica y apoyo psicológico (o intervenciones psicoterapéuticas especializadas (como la psicoterapia cognitiva conductual)). La calidad de los estudios fluctuó de 12 a 16 de 27 apartados en la lista de cotejo de Downs y Black (8), lo que indica limitaciones considerables en el diseño del estudio y la notificación.

Una conclusión evidente de este análisis sistemático es que el número y la calidad de los estudios realizados no son compatibles con la importancia del problema. Se desconoce la magnitud en la cual el conocimiento de otros tipos de poblaciones, por ejemplo, las afectadas por desastres (7) es generalizable. No se identificaron estudios en niños menores de 14 años de edad, participantes del género masculino y sobrevivientes de violencia de pareja íntima/doméstica en zonas afectadas por el conflicto, pese a que esta es una forma más frecuente de violencia que la violación por grupos armados. Además de su escasez relativa, es difícil llegar a alguna conclusión sólida en base a los estudios de evaluación identificados, dadas las serias limitaciones metodológicas.

No obstante, los siete estudios en conjunto apuntan hacia los efectos positivos potenciales de la intervención y no se comunicaron efectos nocivos del tratamiento. Pese a sus limitaciones, los estudios parecen indicar que las evaluaciones de las intervenciones populares pueden realizarse en situaciones difíciles a través de colaboraciones entre organizaciones académicas y de implementación. Tales esfuerzos son decisivos

para fortalecer la evidencia de la eficacia o el daño potencial y proporcionan responsabilidad a los interesados en los contextos de la vida real. Se necesita urgentemente esfuerzos de investigación más enfocados para identificar los efectos de las estrategias específicas que mejoran el bienestar y evitan o tratan los trastornos mentales y los problemas psicosociales en personas que han sobrevivido a la violencia sexual y de género en ámbitos de conflicto (16).

**Wietse A. Tol¹, Vivi Stavrou², M. Claire Greene³,
Christina Mergenthaler³, Claudia García-Moreno⁴,
Mark van Ommeren⁵**

¹Department of Mental Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA & HealthNet TPO; ²Columbia Group for Children in Adversity, Columbia University, New York, NY, USA; ³Global Health Initiative, Yale University, New Haven, CT, USA; ⁴Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁵Department of Mental Health y Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Agradecimientos

El análisis sistemático descrito en esta carta fue financiado por el Departamento de Salud Reproductiva e Investigación de la WHO a través de los fondos de Acción de las Naciones Unidas. Los puntos de vista expresados en esta carta son los de los autores y no necesariamente representan los puntos de vista, políticas o decisiones de sus empleadores.

Bibliografía

- Jewkes R, Sen P, Garcia-Moreno C. Sexual violence. In: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA et al (eds). World report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002:213-39.
- Palermo T, Peterman A. Undercounting, overcounting and the longevity of flawed estimates: statistics on sexual violence in conflict. Bull World Health Organ 2011;89:924-5.
- Stark L, Ager A. A systematic review of prevalence studies of gender-based violence in complex emergencies. Trauma Violence Abuse 2011;12:127-34.
- Johnson K, Asher J, Rosborough S et al. Association of combatant status and sexual violence with health and mental health outcomes in postconflict Liberia. JAMA 2008;300:676-90.
- Inter-Agency Standing Committee. Guidelines for gender-based violence interventions in humanitarian settings: focusing on prevention of and response to sexual violence in emergencies (field test version). Geneva: Inter-Agency Standing Committee, 2005.
- Inter-Agency Standing Committee. IASC guidelines on mental health and psychosocial support in emergency settings. Geneva: Inter-Agency Standing Committee, 2007.
- Tol WA, Barbui C, Galappatti A et al. Mental health and psychosocial support in humanitarian settings: linking practice and research. Lancet 2011;378:1581-91.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998;52:377-84.
- Lekskes J, van Hooren S, de Beus J. Appraisal of psychosocial interventions in Liberia. Intervention 2007;5:18-26.
- Bolton P. Assessing the impact of the IRC program for survivors of gender based violence in Eastern Democratic Republic of Congo - Final report. Washington: USAID; International Rescue Committee; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2009.
- Hustache S, Moro MR, Roptin J et al. Evaluation of psychological support for victims of sexual violence in a conflict setting: results from Brazzaville, Congo. Int J Ment Health Syst 2009;3:7.
- Plester G. Evaluation of a group counselling for traumatized women in Albania. Cologne: Medica Mondiale, 2007.
- Ager A, Stark L, Olsen J et al. Sealing the past, facing the future: an evaluation of a program to support the reintegration of girls and young women formerly associated with armed groups and forces in Sierra Leone. Girlhood Studies 2010;3:70-93.
- Vickers B. Cognitive model of the maintenance of and treatment of post-traumatic stress disorder applied to children and adolescents. Clin Child Psychol Psychiatry 2005;10:217-34.
- Schulz PM, Marovic-Johnson D, Huber CL. Cognitive-behavioral treatment of rape- and war-related posttraumatic stress disorder with a female, Bosnian refugee. Clinical Case Studies 2006;5:191-208.
- World Health Organization, UNFPA, UNICEF, and UN Action. Mental health and psychosocial support for conflict-related sexual violence: principles and interventions. Geneva: World Health Organization, 2012.

El estudio internacional sobre la selección de la especialidad en psiquiatría: un informe preliminar

DINESH BHUGRA, POR PARTE DEL GRUPO DIRECTIVO (KITTY FAROOQ, GREG LYDALL, AMIT MALIK, ROB HOWARD)

Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK

Como parte del Plan de Acción de la WPA para 2008-2011 (1), se acordó explorar los motivos que desaniman a los estudiantes de medicina para ingresar en la especialidad de la psiquiatría. De hecho, en los últimos tres decenios se han planteado inquietudes en torno a las dificultades para incorporar estudiantes de medicina en psiquiatría (2). Se ha demostrado que un alistamiento deficiente está sujeto a la influencia de diversos factores que pueden abordarse fácilmente (3).

Los psiquiatras potenciales se clasifican en tres grupos principales; a) los que escogen la psiquiatría como una especialidad antes de incorporarse a la escuela de medicina y que persisten con esta elección (algunos habrán estudiado medicina para cursar la especialidad de psiquiatría; esto puede estar vinculado a la exposición directa o indirecta a las enfermedades mentales o a los profesionales de la salud mental); b) los que se deciden durante sus estudios en la escuela de medicina, quienes posiblemente sean influenciados por los maestros y la calidad de la experiencia y el acoplamiento clínicos; c) los que se deciden después de titularse o que cambian de parecer tras la exposición a otras especialidades por interés, por las perspectivas de la especialidad o por equilibrio en la vida laboral.

Exploramos estas tres series de factores entre los estudiantes de los últimos

años de medicina en 20 países a través de algunas escuelas de medicina. Se utilizaron cuestionarios (en versiones de correo electrónico o impresas según el método de contacto preferido por los informantes) para valorar las actitudes hacia la psiquiatría (Actitudes Hacia la Psiquiatría —18 apartados, ATP-18) y rasgos de personalidad (minimarcadores internacionales en inglés), junto con preguntas sobre los métodos de enseñanza y la exposición al tema.

Un total de 2.198 estudiantes contestaron los cuestionarios. Un 4,5% de la muestra planeaba dedicarse a la psiquiatría y otro 15% la consideraron como una posible especialidad. Las mujeres tuvieron más probabilidades de considerar la psiquiatría que los hombres. Los factores clave relacionados con la selección de la psiquiatría fueron la exposición personal o familiar a las enfermedades físicas o mentales. Un 2,7% de la muestra había decidido ser psiquiatra antes de ingresar a la escuela de medicina y tres cuartas partes mantuvieron esta elección hacia su año final.

La calidad y la cantidad de la enseñanza recibida se correlacionaron positivamente con las actitudes hacia la psiquiatría. Los cursos de estudio especiales, los cursos optativos, las oportunidades de investigación y la exposición en psiquiatría, así como los clubes de psiquiatría universitarios fueron todos factores que se relacionaron significativamente con la selección de la psiquiatría. La experiencia clínica de ver y participar en la atención a pacientes agudos también contribuyó de manera positiva.

Las vías para la selección de la especialidad deben ser flexibles, alentar es-

pecialmente a los que desean un mejor equilibrio en la vida laboral para que escojan la psiquiatría como una especialidad. Es importante que la WPA, junto con las asociaciones nacionales, establezcan y mantengan una red internacional de cursos opcionales para exponer a los estudiantes interesados a la investigación clínica y a las opciones de normatividad, y que apoyen a los clubes psiquiátricos de estudiantes y asociaciones. Las asociaciones nacionales y las escuelas de medicina debieran trabajar en conjunto para ofrecer a los estudiantes de medicina vinculaciones al trabajo con investigadores y profesionales clínicos. La WPA necesita establecer un centro de recursos en línea para incorporar e integrar a los interesados.

Se necesita más trabajo para explorar las diferencias dentro del mismo país en las diversas escuelas de medicina y comprender cuáles factores influyen en la toma de decisiones. Sería útil repetir el estudio en el lapso de algunos años para explorar si las intervenciones implementadas han dado su fruto.

Bibliografía

1. Maj M. Report on the implementation of the WPA Action Plan 2008–2011. *World Psychiatry* 2011;10:161-4.
2. Goldacre MJ, Laxton L, Lambert TW. Medical graduates' early career choices of specialty and their eventual specialty destinations: UK prospective cohort studies. *BMJ* 2010;341: c3199.
3. Eagle PF, Marcos LR. Factors in medical students' choice of psychiatry. *Am J Psychiatry* 1980;137:423-7.

Actividades educativas de la WPA

EDGARD BELFORT

WPA Secretary for Education

La WPA está promoviendo un programa exhaustivo e interdisciplinario que combina investigación y educación,

autoaprendizaje y trabajo en equipo. El fundamento es el desarrollo de una visión profesional, una actitud activa, creativa, crítica y ética congruente con las estrategias del plan trienal de la Asociación.

El principal centro de atención está siendo la implementación de actividades

de capacitación regionales, sobre todo en Latinoamérica, Asia, África y Europa Oriental, así como la adaptación de estas actividades a las circunstancias locales, trabajando en colaboración con los presidentes de las asociaciones e instituciones en las regiones. Estamos tratando de

identificar temas y problemas de gran relevancia para la profesión y las colectividades. Así mismo, el modelo resalta la implementación de redes educativas con la participación de expertos en diferentes campos de la psiquiatría.

Entre las principales actividades recientes figura el seminario educativo sobre trastorno bipolar que tuvo lugar en Lima, Perú en mayo de 2012 (al que asistieron alrededor de 90 psiquiatras de casi todos los países latinoamericanos). El programa educativo en respuesta a las urgencias, que tuvo lugar en Bali, Indonesia, en septiembre de 2012; el programa educativo sobre psiquiatría preventiva en Bilbao, España, en septiembre de 2012; el simposio educativo que tuvo lugar en Praga, República Checa, en octubre de 2012, enfocándose en los psiquiatras jóvenes; el simposio educativo de Natal, Brasil, en noviembre de 2012, sobre educación y capacitación en la práctica médica; el foro educativo que tuvo lugar en Buenos Aires, Argentina, en noviembre de 2012 en torno a la identidad de la psiquiatría latinoamericana; el seminario educativo que se llevó a cabo en Atenas, Grecia, en noviembre de 2012 sobre las múltiples facetas de la psiquiatría; el simposio educativo que tuvo lugar en La Asunción, Paraguay, en enero de 2013, sobre las perspectivas latinoamericanas en torno al abordaje de las necesidades mentales; el seminario educativo sobre esquizofrenia que tuvo lugar en Cairo, Egipto, en enero de 2013; y el simposio educativo sobre la lucha contra el estigma y la discriminación que tuvo lugar en Guayaquil, Ecuador, en febrero de 2013.

Los materiales educativos disponibles en la página Web de la WPA (www.wpanet.org) comprenden: el programa de

aprendizaje electrónico de la WPA, que contiene videos y series de diapositivas de conferencias científicas destacadas de los congresos de la WPA (1); las tres series de diapositivas están basadas en libros de la WPA que abordan la comorbilidad de la depresión en pacientes con diabetes, cardiopatía o cáncer (2-4); el módulo educativo sobre enfermedades físicas en los pacientes con trastornos mentales graves (5,6); los documentos de guía de la WPA sobre la implementación de la atención a la salud mental en la población (7), cómo combatir la estigmatización de la psiquiatría y los psiquiatras (8), la atención a la salud mental en emigrantes (9) y la promoción de la salud mental en niños de personas con trastornos mentales graves (10); el modelo de la WPA para la educación de pregrado y posgrado en psiquiatría y salud mental; las recomendaciones para las relaciones de los psiquiatras y las organizaciones psiquiátricas con la industria farmacéutica (11); las recomendaciones sobre los mejores procedimientos al trabajar con usuarios de servicios y cuidadores (12); el programa educativo de WPA/PTD sobre trastornos depresivos y el programa educativo de WPA/ISSPD sobre trastornos de la personalidad.

Bibliografía

1. Kuey L. The characteristics, content, performance, and impact of the WPA website (www.wpanet.org). *World Psychiatry* 2013;12:85-6.
2. Katon W, Maj M, Sartorius N. *Depression and diabetes*. Chichester:Wiley, 2010.
3. Glassman A, Maj M, Sartorius N. *Depression and heart disease*. Chichester: Wiley, 2011.

4. Kissane DW, Maj M, Sartorius N. *Depression and cancer*. Chichester:Wiley, 2011.
5. 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.
6. 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.
7. Thornicroft G, Alem A, Dos Santos RA et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry* 2010;9:67-77.
8. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
9. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al. WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiatry* 2011;10:2-10.
10. Brockington I, Chandra P, Dubowitz H et al. WPA guidance on the protection and promotion of mental health in children of persons with severe mental disorders. *World Psychiatry* 2011;10:93-102.
11. Appelbaum P, Arboleda-Florez J, Javed A et al. WPA recommendations for relationships of psychiatrists, health care organizations working in the psychiatric field and psychiatric associations with the pharmaceutical industry. *World Psychiatry* 2011;10:155-8.
12. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. Partnerships for better mental health worldwide: WPA recommendations on best practices in working with service users and family carers. *World Psychiatry* 2011;10:229-37.

Congresos científicos de la WPA

TAREK OKASHA

WPA Secretary for Scientific Meetings

Desde que fui elegido como Secretario de Congresos de la WPA durante el 14º Congreso Mundial de Psiquiatría en septiembre de 2008, he tenido la oportunidad de trabajar durante el trienio 2008-2011 bajo la dirección del profesor Mario Maj. En el trienio 2008-2011 se llevaron a cabo congresos científicos de

la WPA en las cuatro regiones de la WPA y en todas las 18 zonas de la WPA (1). La WPA llevó a cabo un total de 138 congresos científicos. De estos congresos, 11 fueron patrocinados por la WPA (así llamados cuando el comité organizador asume la responsabilidad de ser anfitrión de un congreso del Comité Ejecutivo de la WPA) y 127 fueron congresos copatrocinados por la WPA (así llamados cuando son organizados por las asociaciones integrantes de la WPA y otras or-

ganizaciones o instituciones cuyas metas son armónicas con las de la WPA) (2,3). Un impacto científico importante fue el número de profesionales de la salud mental (psiquiatras, psicólogos, enfermeras, médicos de atención primaria) que asistieron a los congresos científicos de la WPA, representando un total de 127.417. El trienio terminó con el 15º Congreso Mundial de Psiquiatría el se llevó a cabo en Buenos Aires, Argentina y tuvo una asistencia sin precedente de

más de 14.000 delegados (el Congreso Psiquiátrico con más asistencia en 2011 y el Congreso Mundial con más asistencia en la historia de la WPA), así como un programa científico extraordinario.

En el trienio actual de 2011 a 2014, bajo la dirección del profesor Pedro Ruiz, el Comité Operativo de Congresos Científicos de la WPA, el cual me honro en presidir, está integrado por Wolfgang Gaebel como copresidente; Sue Bailey, Edmond Pi y Rodrigo Córdoba como miembros. El comité ha hecho los preparativos para tres Congresos Internacionales (uno tuvo lugar en Praga, República Checa en 2012, y dos tendrán lugar en Estambul, Turquía en junio de 2013 y en Viena, Austria en octubre de 2013). También tenemos siete congresos y reuniones regionales (en Kaohsiung, Taiwán, 2011, en Bali, Indonesia, 2012; en Asunción, Paraguay, 2013; en Bucarest, Rumanía, 2013; en Guadalajara, México, septiembre de 2003, en Kampala, Uganda, febrero de 2014; y en Ljubljana, Eslovenia, abril de 2014). También tenemos seis congresos temáticos (en Granada, España, 2012; en Tarragona, España, 2012; en Atenas, Grecia, 2012; en Yereván, Armenia, agosto de 2013, en Melbourne, Australia, septiembre de 2013; y en Warsaw, Polonia, junio de 2013), y por último, pero no me-

nos importante el 16º Congreso Mundial de Psiquiatría, que tendrá lugar en Madrid España, del 14 al 18 de septiembre de 2014.

Ya hemos tenido más de 100 congresos copatrocinados por la WPA, organizados en colaboración con las asociaciones integrantes o asociaciones afiliadas de la WPA al igual que otras asociaciones cuyas metas y objetivos son armónicos con los de la WPA.

El Comité también decidió implementar y mejorar las tareas y las funciones de la WPA relacionadas con los congresos patrocinados y copatrocinados, al: a) analizar y mejorar la calidad científica de los Congresos Científicos de la WPA; b) trabajando con el Secretario de Educación y el Secretario General de la WPA para brindar créditos educativos; c) trabajando con el Secretario de Finanzas de la WPA para mejorar los ingresos económicos y la estabilidad de la WPA a través de congresos patrocinados y del establecimiento de un código de finanzas para los congresos patrocinados por la WPA; (6) trabajando arduamente para asegurarnos de que haya congresos de la WPA en las cuatro regiones y en las 18 zonas de la WPA, con especial énfasis en los países con medios y bajos ingresos.

Con el intenso interés de las asociaciones integrantes y asociaciones afiliadas a la WPA por tener congresos patrocinados y copatrocinados por la WPA, parece que no sólo tendremos el mismo éxito con los congresos de la WPA que en el último trienio, sino que es posible que superemos ese nivel. Si se cumplen apropiadamente estas expectativas y esfuerzos, la WPA tendrá un papel importante en la contribución a la calidad del conocimiento científico y la atención psiquiátrica que se ofrece en todo el mundo, en concreto, en los países con medianos y bajos ingresos. El número de congresos copatrocinados por la WPA está aumentando a un paso constante y esperamos establecer un nuevo récord para los congresos de la WPA al final de este trienio.

Bibliografía

1. Maj M. Report on the implementation of the WPA Action Plan 2008–2011. *World Psychiatry* 2011;10:161-4.
2. Ruiz P. WPA Scientific Meetings as a vehicle for psychiatry leadership growth and development. *World Psychiatry* 2007;6:126-7.
3. Okasha T. WPA forthcoming scientific meetings. *World Psychiatry* 2009;8:191.

Contribución de la WPA a la elaboración del capítulo sobre trastornos mentales de la ICD-11: una actualización

UMBERTO VOLPE

Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy

La WPA está colaborando con la Organización Mundial de la Salud (WHO) para la elaboración del capítulo sobre trastornos mentales de 11ª edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD) cuya publicación se espera en el año 2015.

Las sociedades integrantes de la WPA participaron en la Encuesta Global de WPA-WHO sobre las Actitudes de los Psiquiatras hacia la Clasificación de los Trastornos Mentales (1), que guiará a la WHO para mejorar la utilidad clínica de la clasificación de los trastornos mentales de la ICD. Casi 5.000 psiquiatras de todo el mundo dieron su opinión en torno a su empleo de los sistemas diagnósticos en

el ejercicio clínico y las características convenientes de una clasificación de los trastornos mentales. Los participantes expresaron preferencia por un sistema más sencillo con 100 o menos categorías. Más de dos tercios prefirieron una guía flexible a un enfoque basado en criterios estrictos. Minorías significativas de psiquiatras de Latinoamérica y Asia informaron problemas con la aplicabilidad intercultural de las clasificaciones existentes. En general, las evaluaciones de la facilidad de uso y de lo apropiado de la adaptación para las categorías específicas de la ICD-10 fueron muy altas, pero se describió que varias categorías tenían una escasa utilidad en el ejercicio clínico. Esto es objeto de atención importante en la revisión de la ICD.

Varias asociaciones integrantes de la WPA y expertos están o estarán participando en estudios de campo para la

ICD-11 y en las diversas traducciones y adaptaciones del sistema diagnóstico. La WPA está contribuyendo de manera activa al proceso de armonización entre la ICD-11 y el DSM-5.

El ex presidente de la WPA, M. Maj que preside al Grupo de Trabajo de la ICD-11 sobre trastornos afectivos y por ansiedad, recientemente informó (2) sobre las convergencias y divergencias esperadas en los enfoques de la ICD-11 y el DSM-5 en la clasificación de los trastornos afectivos. Entre las convergencias, es posible que los dos sistemas incluyan una mayor activación/energía como síntoma definitorio de la manía y que reconozcan que un síndrome maniaco/hipomaniaco que surja durante el tratamiento antidepresivo y que persista después del efecto fisiológico de este tratamiento, reúna los requisitos para

el diagnóstico de un episodio maniaco/hipomaniaco. Así mismo, los dos sistemas van a proporcionar al profesional clínico la oportunidad de reconocer la presentación de síntomas de ansiedad subsindrómicos en un paciente con un episodio depresivo mayor, mediante el empleo de una especificación («con síntomas ansiosos prominentes» en la ICD-11, «con aflicción ansiosa» en el DSM-5). Cabe esperar que en la ICD-11 el trastorno bipolar II se reconozca como una entidad diagnóstica distintiva, en tanto que en la ICD-10 sólo se mencionaba entre «otros trastornos afectivos bipolares». Las divergencias esperadas entre la ICD-11 y el DSM-5 incluirán una caracterización diferente de estados mixtos y trastornos esquizoafectivos. El duelo como criterio de exclusión del diagnóstico de episodio depresivo en el DSM-IV se ha eliminado en el DSM-5, pero dos notas introducidas en el texto deberán atenuar la divergencia con respecto a la ICD-11, que va a excluir del diagnóstico de episodio depresivo, en congruencia con la ICD-10, «las reacciones de duelo normales apropiadas a la cultura del individuo afecto».

El presidente de la sección de la WPA sobre esquizofrenia, W. Gaebel, quien preside al Grupo de Trabajo de ICD-11 sobre Trastornos Psicóticos recientemente informó (3) sobre las convergencias y divergencias esperadas en los enfoques de la ICD-11 y el DSM-5 en la clasificación de los trastornos psicóticos. Entre las convergencias, los dos sistemas van a restarle importancia a los síntomas de primer orden de Schneider en los criterios diagnósticos para la esquizofrenia y omitir subtipos del trastorno. Estos subtipos van a ser reemplazados por seis especificaciones de síntomas (síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas depresivos, síntomas maníacos, síntomas psicomotores y alteración cognitiva) en la ICD-11 y por las valoraciones dimensionales correspondientes en el DSM-5. Entre las divergencias, se espera que la ICD-11 se siga apegando al criterio de duración de un mes para el diagnóstico de esquizofrenia y que no incluya la alteración funcional como un criterio obligatorio.

World Psychiatry constituye uno de los principales canales a través de los cuales la colectividad psiquiátrica internacional se está actualizando en torno a la elabo-

ración de la ICD-11. Se ha publicado en la revista (4) un artículo especial cuyos autores son el Grupo Consultivo Internacional de la ICD-11, el cual resume la filosofía de todo el proceso, y también el primer informe del grupo de trabajo sobre discapacidades intelectuales (5) y un análisis de la evidencia científica y de las propuestas para la clasificación de la ICD-11 de los trastornos de la alimentación y la conducta alimentaria (6). Varios estudios producidos por el Grupo de Trabajo sobre Trastornos Afectivos y por Ansiedad se están reuniendo en un suplemento especial de la revista (7). Las colaboraciones más relevantes han aparecido en números recientes de la revista (8-27). Todos estos artículos están disponibles en la página web de la WPA (www.wpanet.org).

Bibliografía

1. Reed GM, Mendonça Correia J, Esparza P et al. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
2. Maj M. Mood disorders in ICD-11 and DSM-5. A brief overview. *Die Psychiatrie* 2013;10:24-9.
3. Gaebel W, Zielasek J, Cleveland H-R. Psychotic disorders in ICD-11. *Die Psychiatrie* 2013;10:11-7.
4. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
5. Salvador-Carulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM et al. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for "mental retardation/intellectual disability" in ICD-11. *World Psychiatry* 2011;10:175-80.
6. Uher R, Rutter M. Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11:80-92.
7. Maj M, Reed GM (eds). The ICD-11 classification of mood and anxiety disorders: background and options. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl.1).
8. Maj M. Psychiatric diagnosis: pros and cons of prototypes vs. operational criteria. *World Psychiatry* 2011;10:81-2.
9. Widiger TA. Personality and psychopathology. *World Psychiatry* 2011;10:103-6.
10. Strakowski SM, Fleck DE, Maj M. Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks. *World Psychiatry* 2011;10:181-6.
11. Goldberg D. The heterogeneity of "major depression". *World Psychiatry* 2011;10:226-8.
12. Casey P, Bailey S. Adjustment disorders: the state of the art. *World Psychiatry* 2011;10:11-8.
13. Owen MJ. Is there a schizophrenia to diagnose? *World Psychiatry* 2011;10:34-5.
14. Millon T. Further thoughts on the relation of personality and psychopathology. *World Psychiatry* 2011;10:107-8.
15. Links PS. Personality and psychopathology: the dangers of premature closure. *World Psychiatry* 2011;10:109-10.
16. Torgersen S. Personality may be psychopathology, and vice versa. *World Psychiatry* 2011;10:112-3.
17. Zimmerman M. Broadening the concept of bipolar disorder: what should be done in the face of uncertainty? *World Psychiatry* 2011;10:188-9.
18. Frank E. Bipolar spectrum: has its time come? *World Psychiatry* 2011;10:193-4.
19. Carlson GA. Broadening bipolar disorder – by design or by accident? *World Psychiatry* 2011;10:195-6.
20. Maj M. Bereavement-related depression in the DSM-5 and ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11:1-2.
21. Wakefield JC, First MB. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? *World Psychiatry* 2012;11:3-10.
22. Westen D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes. *World Psychiatry* 2012;11:16-21.
23. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.
24. Carlson GA. Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. *World Psychiatry* 2012;11:146-52.
25. Westen D, Malone JC, DeFife JA. An empirically derived approach to the classification and diagnosis of mood disorders. *World Psychiatry* 2012;11:172-80.
26. First MB. A practical prototypic system for psychiatric diagnosis: the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. *World Psychiatry* 2012;11:24-5.
27. Jablensky A. Prototypes, syndromes and dimensions of psychopathology: an open agenda for research. *World Psychiatry* 2012;11:22-3.

