

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 1



2017

## EDITORIALES

- Salud física en personas con trastornos mentales graves: no excluir a nadie 1  
S. SAXENA, M. MAJ
- La atención y el tratamiento psiquiátricos en las prisiones: un nuevo paradigma para respaldar los mejores procedimientos 3  
B. MCKENNA, J. SKIPWORTH, K. PILLAI

## ARTÍCULOS ESPECIALES

- Una teoría de redes de los trastornos mentales 5  
D. BORSBOOM
- La conceptualización actual de los síntomas negativo en la esquizofrenia 14  
S.R. MARDER, S. GALDERISI

## PERSPECTIVAS

- Las limitaciones y el futuro de la evaluación del riesgo de violencia 25  
M. LARGE, O. NIELSEN
- Victimización de personas con enfermedades mentales graves: un problema de salud apremiante 26  
M.S. SWARTZ, S. BHATTACHARYA
- La repercusión a largo plazo en la victimización por acoso sobre la salud mental 27  
L. ARSENEAULT
- Evaluación del riesgo de suicidio: herramientas y retos 28  
M.A. OQUENDO, J.A. BERNANKE

## FÓRUM – LA NECESIDAD DE UN ENFOQUE INTEGRAL EN LA MORTALIDAD EXCESIVA DE PERSONAS CON TRASTORNOS MENTALES GRAVES (en colaboración con la Organización Mundial de la Salud)

- Mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves: un modelo de intervención multinivel y prioridades para el ejercicio clínico, las políticas y los programas de investigación 30  
N.H. LIU, G.L. DAUMIT, T. DUA Y COL.
- Comentarios*
- Contrarrestando la espiral descendente para las personas con enfermedades mentales graves a través de innovaciones educacionales 41  
M. DE HERT, J. DETRAUX
- Perspectivas des de los contextos de escasos recursos 42  
P. SHARAN
- Perspectiva de un ejecutor de políticas 43  
R. EL CHAMMAY
- La perspectiva de un usuario de servicio 44  
C. SUNKEL

- Reducción de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, incluyendo a personas con trastornos mentales graves 46  
C. VARGHESE
- Mente y cuerpo: necesidades de salud física de individuos con enfermedades mentales en el Siglo XXI 47  
D. BHUGRA, A. VENTRIGLIO
- Mortalidad excesiva en los trastornos mentales graves: la necesidad de un enfoque integrado 48  
G. IVBIJARO

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- Actitudes del público hacia la psiquiatría y el tratamiento psiquiátrico al principio del siglo XXI: un análisis sistemático y metanálisis de encuestas en la población 50  
M.C. ANGERMEYER, S. VAN DER AUWERA, M.G. CARTA Y COL.
- Persistencia de síntomas de la gama de la psicosis en la Cohorte de Neurodesarrollo de Filadelfia: un seguimiento prospectivo a dos años 62  
M.E. CALKINS, T.M. MOORE, T.D. SATTERTHWAITTE Y COL.
- Aumento de antipsicótico frente a monoterapia en la esquizofrenia: análisis sistemático, metanálisis y análisis de metarregresión 77  
B. GALLING, A. ROLDÁN, K. HAGI Y COL.

## REEVALUACIÓN

- ¿Ha reducido la prevalencia de trastornos mentales comunes el incremento del tratamiento? Análisis de la evidencia de cuatro países 90  
A.F. JORM, S.B. PATTEN, T.S. BRUGHA Y COL.

## PUNTOS DE VISTA

- Irritabilidad en los niños: lo que sabemos y lo que necesitamos aprender 100  
E. LEIBENLUFT
- ¿Hay nuevos avances en la farmacoterapia de los trastornos de la gama del autismo? 101  
E. HOLLANDER, G. UZUNOVA
- Uso no médico de fármacos de prescripción en adolescentes y adultos jóvenes: no es solamente un fenómeno occidental 103  
S.S. MARTINS, L.A. GHANDOUR
- El concepto de los síntomas básicos: su relevancia científica y clínica 104  
F. SCHULTZE-LUTTER, A. THEODORIDOU

- CARTAS AL EDITOR 106

- NOTICIAS DE LA WPA 113

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 1  2017

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

---

## EDICIÓN ORIGINAL

**Editor:** M. Maj (Italy)

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

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

---

## EDICIÓN ESPAÑOLA

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

---

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

*Reservados todos los derechos.*

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

*Traducción: TransMed, LLC*

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



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

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

# Salud física en personas con trastornos mentales graves: no excluir a nadie

El Programa de Desarrollo Sustentable de las Naciones Unidas para 2030 pretende asegurar que en los próximos 15 años los países hagan esfuerzos concertados hacia un desarrollo económico, social y ambiental que sea sustentable e incluyente. A fin de lograr el objetivo de salud y bienestar general (Meta 3), una meta importante es “reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles (ENT) a través de la prevención y el tratamiento y fomentar la salud mental y el bienestar”<sup>1</sup>. Aunque esta meta es aplicable a todos, es necesario hacer esfuerzos especiales para que las poblaciones que son vulnerables no queden al margen. Una de estas poblaciones son las personas con trastornos mentales graves (TMG).

Los TMG y las ENT se relacionan en formas complejas. Los principales factores de riesgo modificables para las ENT, como la inactividad física, la alimentación no saludable, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de alcohol, son exacerbados por una salud mental deficiente. Las enfermedades mentales representan un factor de riesgo para las ENT; su existencia incrementa la probabilidad de que un individuo también padezca una o más enfermedades crónicas. Además, las personas con trastornos de la salud mental tienen menos probabilidades de buscar ayuda por ENT y los síntomas pueden afectar al cumplimiento del tratamiento así como al pronóstico.

La salud física de las personas con TMG puede ser ignorada no sólo por ellas mismas y quienes las rodean, sino también por los sistemas de salud, lo que da por resultado discrepancias cruciales en la salud física y un acceso limitado a los servicios de salud. Esto repercute en la esperanza de vida de los pacientes con TMG. Los hechos son claros: los individuos con trastornos mentales graves mueren, en promedio, 15 a 20 años antes que otros. Estas muertes excesivas y tempranas no se deben principalmente a suicidio, sino a enfermedades físicas que ocurren más a menudo, no se previenen en forma adecuada, no se identifican con suficiente oportunidad y no se tratan de manera eficaz. Y esta discrepancia no está circunscrita a algunas regiones y países, sino parece ser una realidad mundial. Tal situación no es congruente con el espíritu y la carta de las Metas de Desarrollo Sustentable. Debiera ser inaceptable para cualquier país o sociedad.

¿Qué se necesita? Si bien se han desarrollado intervenciones, directrices y programas para abordar los factores de riesgo que contribuyen a la mortalidad excesiva en personas con TMG, no representarán realmente una diferencia hasta que se aborden diversos obstáculos para su implementación, entre ellos, problemas con la cultura y las actitudes de los diversos interesados, recursos y conocimiento disponibles, participación de los pacientes en los programas, accesibilidad y factibilidad de las intervenciones, su rentabilidad y la fidelidad de su aplicación.

A nivel de políticas, hay un problema evidente de priorización. Reducir la mortalidad excesiva en personas con TMG

debiera ser parte del programa de salud más general. La integración a un nivel superior de diversos programas (por ejemplo, salud mental y abuso de sustancias, ENT, cese de tabaquismo, prevención de la violencia, nutrición y ejercicio físico) debieran establecerse como un precedente para avanzar en abordar problemas de salud complejos y multifactoriales.

Los directivos de programas de salud debieran fomentar la concienciación del problema entre el personal sanitario y equiparlo con capacitación, apoyo y supervisión para implementar una asistencia médica exhaustiva. El personal sanitario debiera estar muy alerta para no pasar por alto problemas somáticos y prestar atención a las conductas relativas al estilo de vida de personas con TMG. A un nivel muy mínimo, las personas con TMG debieran tener acceso a los mismos cuidados que se ofrecen a personas con otros trastornos de la salud, incluso las mismas evaluaciones básicas de salud que en la población general (por ejemplo, riesgo cardiovascular y cáncer).

Se dispone de directrices y herramientas que ayudan a los médicos generales en la evaluación y tratamiento de personas con trastornos de la salud física y mental concomitantes. Un ejemplo de tal herramienta es la Guía de Intervención para los Trastornos Mentales y Neurológicos mhGAP de la Organización Mundial de la Salud (WHO), cuya nueva versión recientemente se ha dado a conocer<sup>2</sup>. La Guía presenta algoritmos para la toma de decisiones clínicas, que comprenden directrices específicas para evaluar y tratar los trastornos concomitantes de la salud física.

Por otra parte, no debieran ignorarse las dificultades en la investigación en este campo. Entre ellos están los problemas de la representatividad de las muestras de estudio; de la disponibilidad y fiabilidad de la información sobre la presentación de trastornos mentales, las causas de muerte y la presencia de diversos factores de riesgo y protectores en las muestras estudiadas; y las dificultades para esclarecer la repercusión relativa de las diversas categorías de riesgo y factores protectores y la forma en que estos factores interactúan entre sí. Por otra parte, la evidencia en torno a los factores protectores en general es mucho más limitada que con respecto a factores de riesgo, y todavía es muy escasa la investigación de gran calidad en países con bajos ingresos. Asimismo, no se ha estudiado bien el rol de las nuevas tecnologías de la comunicación y del apoyo de compañeros en este campo. Otra dificultad importante es la evaluación de la repercusión de intervenciones políticas y del sistema de salud, que pueden surgir sólo después de muchos años. Es muy importante que se tendrá que evaluar sistemáticamente en diferentes contextos la eficacia y la rentabilidad de las intervenciones y programas basados en evidencia. Se habrán de identificar los obstáculos para su implementación a diversos niveles y evaluarse formas de abordarlos de manera adecuada.

Asimismo, el enfoque actual en el riesgo cardiometabólico en personas con TMG no hospitalizadas no debiera distraer nuestra

atención de la escandalosa mortalidad prematura en las personas con enfermedades mentales que viven en manicomios grandes, y los millones de personas con TMG que en la actualidad están detenidas en prisiones en todo el mundo (véase también McKenna et al.<sup>3</sup> en este número de la revista), que están muy expuestas a enfermedades crónicas (tales como enfermedades infecciosas, sobre todo en los países de bajos ingresos), nutrición deficiente, victimización, descuido, suicidio y toxicomanías.

En el Forum de este número de la revista, se ha recopilado la evidencia disponible sobre factores de riesgo e intervenciones eficaces para presentar un modelo de riesgo multinivel y el marco de referencia de intervención asociado para abordar la mortalidad excesiva en personas con TMG<sup>4</sup>. Una característica importante del modelo propuesto es que integra intervenciones enfocadas a nivel individual, enfocadas en el sistema de salud y enfocadas en las políticas. Se ha seleccionado cuidadosamente a un grupo de comentaristas para reflejar los puntos de vista de diversas categorías de interesados, autoridades, investigadores, médicos y usuarios de servicios. Esperamos que este Forum contribuya a catalizar acciones para implementar lo que ya sabemos y también investigar para avanzar nuestro conocimiento.

Para cumplir con nuestro compromiso hacia el desarrollo global sustentable para todos, se necesitan esfuerzos urgentes y concertados que permitan reducir la mortalidad prematura prevenible en esta población.

**Shekhar Saxena<sup>1</sup>, Mario Maj<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy.

S. Saxena es miembro del personal de la WHO. Todas las opiniones expresadas en este editorial corresponden a los autores y no necesariamente representan las decisiones, políticas o puntos de vista de la WHO.

1. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. [www.un.org](http://www.un.org).
2. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Version 2.0. [www.who.int](http://www.who.int).
3. McKenna B, Skipworth J, Pillai K. World Psychiatry 2017;16:3-4.
4. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.

DOI:10.1002/wps.20403

# La atención y el tratamiento psiquiátricos en las prisiones: un nuevo paradigma para respaldar los mejores procedimientos

*Las paredes de piedra no hacen una prisión,  
Ni las barras de hierro una jaula;  
Para las mentes inocentes y tranquilas  
Son como una ermita.*

El poema del siglo 17 de R. Lovelace *A Althea, desde la Prisión* alude a la capacidad de una mente “tranquila” de trascender la imposición implícita en las instituciones que privan de su libertad a las personas. Sin embargo, nuestras cárceles no están llenas de “mentes inocentes y tranquilas”; más bien, están saturadas de mentes perturbadas por la experiencia de la enfermedad mental<sup>1</sup>. Existe la necesidad de llegar a las prisiones para abordar las necesidades de salud mental, pero “las paredes de piedra” y las “barras de hierro” representan obstáculos a este intento. Los sistemas concebidos para atender y tratar las enfermedades mentales luchan en las instituciones concebidas para castigar, disuadir e incapacitar.

Sin embargo, a las personas se les envía a la cárcel como castigo, no para castigo, lo cual exige que comprendamos cómo se puede aplicar el tratamiento humano en estos entornos. La existencia de diversos instrumentos internacionales de derechos humanos (como el Convenio Internacional en Derechos Civiles y Políticos y el Convenio contra la Tortura y otros Tratos o Penas Cruels, Inhumanas o Degradantes) son necesarios, pero no suficientes en sí para garantizar una atención apropiada y humana a algunos de los miembros más vulnerables de nuestra ciudadanía<sup>2</sup>.

En todo el mundo más de 10 millones de personas se mantienen en instituciones penales en un determinado momento y más de 30 millones de personas pasan por las prisiones cada año, y algunas regiones experimentan un crecimiento de las prisiones muy por arriba del crecimiento de la población. Existe un riesgo elevado de mortalidad por todas las causas, incluido el suicidio, para los prisioneros en custodia<sup>3</sup> y para los ex prisioneros poco después de su liberación<sup>4</sup>. Por consiguiente, tenemos un interés colectivo en garantizar que se identifique las necesidades relacionadas con la salud y la atención y que se preste la atención eficaz durante el encarcelamiento y el periodo crítico de la transición a la vida en la sociedad.

La investigación en este campo ha generado cada vez más claridad sobre los problemas centrales que deben abordarse para proporcionar un modelo de atención integral a prisioneros dementes. En primer lugar, en las prisiones se debe detectar la enfermedad mental, en la recepción y en otras etapas críticas. Se han desarrollado por lo menos cinco de estos instrumentos de detección<sup>5</sup>. Sin embargo, se necesita cribado adicional y medidas para el hallazgo de casos a fin de garantizar la identificación exhaustiva de los casos.

Una vez que se identifica la necesidad, puede ser necesario el traslado de los más enfermos al hospital. La legislación en salud mental debe dar cabida a tales traslados. En otros casos, la aten-

ción en la prisión suele brindarse a través de equipos de salud mental intramuros, que se han vuelto cada vez más sistemáticos para crear vías de atención y tratamiento para los prisioneros con enfermedades mentales graves, e incluso contribuyendo a los procesos de liberación para permitir la participación clínica sostenida en la liberación<sup>6</sup>.

Los sistemas de atención psiquiátrica en las prisiones no están carentes de innovación. Equipos multidisciplinarios pueden abordar necesidades de salud mental complejas y atención social e incluir experiencia cultural en jurisdicciones donde las poblaciones indígenas o las minorías étnicas están sobrerrepresentadas en poblaciones de prisioneros<sup>6</sup>. La planificación para la liberación constituye una oportunidad para la “intervención en tiempos críticos”, enfocándose en garantizar la continuidad de la atención a través de una gama de proveedores como las transiciones de prisioneros a través de la barrera<sup>7</sup>. La evidencia para el éxito de tales iniciativas está ganando impulso y hay indicios de la repercusión positiva de los modelos de atención intramuros sistemáticos en las prisiones en la detección de los que precisan asistencia<sup>8</sup> y de mejora en la participación en los servicios de salud mental después de la liberación<sup>4</sup>.

Los resultados de las prisiones modernas se enfocan cada vez más en reducir la reincidencia de la agresión después de la liberación y para este fin compartimos un propósito común en la liberación final de un prisionero rehabilitado cuyas necesidades de salud mental y adicciones se han cumplido. No obstante, la vía hacia esta meta colectiva con demasiada frecuencia se basa en la buena voluntad del personal encargado de custodiar al individuo o en la capacidad de los equipos intramuros de salud mental de la prisión para navegar por las barreras institucionales impuestas, cuando se establece como prioridad la “protección y seguridad” en relación con el sufrimiento humano. Nuestras instituciones sociales están siendo cuestionadas para reconsiderar esta mentalidad de silo. Independientemente de que el cambio tarde o temprano provenga de cuestionamientos legales a las violaciones de derechos humanos, o de un énfasis neoliberal pragmático a las limitantes fiscales, el cambio es hacia la colaboración entre organismos. Esto se acopla a un enfoque centrado en la persona de manera que las instituciones se reenfoquen en las personas que atienden, más que en las exigencias autopercuantes de la propia institución.

En los tribunales, tal transformación está siendo dirigida por los principios de “jurisprudencia terapéutica”, que invitan a los sistemas jurídicos a considerar sus procesos a través de una lente terapéutica. Se reconoce que las adicciones, las enfermedades mentales y las necesidades de atención social (como apoyo de la familia, albergue y empleo) están inexplicablemente ligadas a las tasas de delitos, al grado en que los juzgados adversarios tradicionales se han vuelto puertas giratorias para los agresores cuya conducta delictiva surge de dificultades psicosociales. Lo

que ha proliferado son los juzgados “enfocados en soluciones” que utilizan el apalancamiento del proceso legal para alentar a las personas a abordar las causas de la agresión y lograr la participación activa de organismos sociales que puedan brindar ayuda<sup>9</sup>.

Un cambio de paradigma es muy evidente en los servicios penitenciarios de justicia para jóvenes. La investigación demuestra que los jóvenes que tienen que ver con la justicia están expuestos a altas tasas de trauma. El abuso físico, sexual y psicológico en la infancia tiene consecuencias negativas en las trayectorias de vida subsiguientes, conduciendo a una mayor probabilidad de enfermedades mentales y la involucración subsiguiente en el sistema penal<sup>10</sup>. Bajo un modelo de atención que toma en cuenta el trauma, a las personas jóvenes se les asigna responsabilidad por su conducta agresora, pero todas las partes involucradas reconocen y responden a la repercusión del trauma en el desarrollo, la conducta y la identidad.

Un modelo de atención que toma en cuenta el trauma es aquel en el cual los servicios de custodios actúan en colaboración con las familias y redes sociales más amplias para facilitar y apoyar el restablecimiento y la resistencia a la adversidad de las personas jóvenes.

Hay signos de cambio también en el sector correccional del adulto. Los entornos planificados con información psicológica (PIPE)<sup>11</sup> y las comunidades terapéuticas que abordan conductas específicas, como las toxicomanías y el alcoholismo y la conducta violenta, están tratando de cerrar las brechas entre la terapia y la custodia. La rehabilitación cada vez adquiere más importancia en muchas prisiones, y algunos enfoques utilizan la alianza terapéutica y el reconocimiento de las fortalezas para lograr el “restablecimiento” de los agresores. No obstante, se carece de un paradigma penal que articule la integración del tratamiento y la custodia. Si se permite que prevalezca un paradigma punitivo,

es inevitable más daño: a prisiones individuales, a sus familias y seres queridos y a las sociedades de las cuales provienen y a las cuales regresaran tras su liberación.

El reto colectivo de todos los interesados es ayudar a transformar los entornos penales tóxicos en verdaderas oportunidades para la recuperación. En esta iniciativa, hay mucho que pedir prestado de la forma en la cual algunos hospitales forenses seguros han mezclado la atención y los factores que promueven la custodia para favorecer el restablecimiento de esta parte más vulnerable de nuestra sociedad.

### **Brian McKenna<sup>2</sup>, Jeremy Skipworth<sup>2</sup>, Krishna Pillai<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>School of Clinical Sciences, Auckland University of Technology, Auckland, New Zealand; <sup>2</sup>Auckland Regional Forensic Psychiatry Services, Auckland, New Zealand

1. Fazel S, Seewald K. *Br J Psychiatry* 2012;200:364-73.
2. Naylor B. *Int J Crime Justice Soc Democracy* 2015;4:79-95.
3. Fazel S, Hayes A, Bartellas K et al. *Lancet Psychiatry* 2016;3:871-81.
4. Binswanger I, Stern M, Deyo R et al. *N Engl J Med* 2017;356:157-65.
5. Martin M, Colman I, Simpson A et al. *BMC Psychiatry* 2013;13:275.
6. McKenna B, Skipworth J, Tapsell R et al. *Crim Behav Ment Health* 2015;25:429-39.
7. Jarrett M, Thornicroft G, Forrester A et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21:187-93.
8. Pillai K, Rouse P, McKenna B et al. *BMC Psychiatry* 2016;16:9.
9. Wiener RL, Winick BJ, Georges L et al. *Int J Law Psychiatry* 2010;33:417-27.
10. Ford J, Kerig P, Desai N et al. *OJJDP Journal of Juvenile Justice* 2016;5:31-49.
11. Brereton S. *Probation Journal* 2014;61:84-90.

DOI:10.1002/wps.20395

# Una teoría de redes de los trastornos mentales

DENNY BORSBOOM

*Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam 1018 XA, The Netherlands*

*En los últimos años, se ha presentado el enfoque de redes para los trastornos mentales como una forma alternativa de conceptualizarlos. En este enfoque, los trastornos mentales surgen de interacciones directas entre los síntomas. Aunque el enfoque de redes ha dado lugar a muchas metodologías nuevas y aplicaciones importantes, aun no se ha formulado completamente como una teoría científica de los trastornos mentales. El presente artículo tiene como propósito desarrollar tal teoría, postulando una serie limitada de principios teóricos en relación con la estructura y la dinámica de las redes de síntomas. En el centro de la teoría yace la noción de que los síntomas de las enfermedades mentales están causalmente conectados a través de innumerables mecanismos biológicos, psicológicos y sociales. Si estas relaciones causales tienen suficiente fuerza, los síntomas pueden generar un nivel de retroalimentación que los vuelve auto-sostenibles. En este caso, la red puede trabarse en un estado patológico. La teoría de redes sostiene que esta es una característica general de los trastornos mentales, que por tanto pueden comprenderse como estados estables alternativos de redes de síntomas fuertemente conectados. Esta idea naturalmente conduce a un modelo exhaustivo de los trastornos mentales que abarca un modelo explicativo común de los trastornos mentales, así como definiciones novedosas de conceptos asociados, tales como salud mental, resistencia a la adversidad, vulnerabilidad y susceptibilidad. Además, la teoría de redes tiene implicaciones directas en la forma de comprender el diagnóstico y el tratamiento y señala un programa claro para investigación futura en psiquiatría y disciplinas afines.*

**Palabras clave:** *Psicopatología, enfoque de redes, trastornos mentales, redes de síntomas, salud mental, resistencia a la adversidad, vulnerabilidad, diagnóstico, tratamiento.*

*(World Psychiatry 2017;15:5-13)*

Al igual que todas las ramas de la medicina, la psiquiatría es una disciplina orientada a problemas que es motivada y está arraigada en la práctica del trabajo clínico. Esta práctica gira en torno a determinadas series de problemas que las personas presentan. Por ejemplo, una persona puede ser remitida a un psiquiatra en virtud de que tiene temor de que otras personas pueden leer su mente, lo que ocasiona ansiedad y aislamiento social. O bien, una persona puede acercarse a un médico en virtud de que su conducta de bebida comienza a interferir en su trabajo y no puede suspenderla o reducirla. Otra persona puede haber desarrollado un temor a situaciones sociales que han comenzado a interferir en su vida social, lo que conduce a sentimientos de soledad y tristeza. Una tarea importante de la psiquiatría (y disciplinas afines, como la psicología clínica) es descubrir de dónde provienen estos problemas y cómo se pueden resolver. En el presente artículo se presenta un modelo teórico que aborda esta cuestión.

Dada la heterogeneidad de los problemas que abordan la psiquiatría y la psicología clínica, tal vez sería mejor clasificarlos ampliamente como “problemas del vivir”. Sin embargo, en el siglo pasado, la terminología científica adoptó un giro muy diferente, y como resultado del mismo se ha vuelto común hablar sobre las personas que tienen estos problemas como “personas que padecen trastornos mentales”. Por consiguiente, los problemas identificados en el ejercicio clínico se han clasificado como síntomas según se ejemplifica en manuales diagnósticos como el DSM-5 y la ICD-10. A través de la analogía con el trabajo médico, este uso de la palabra “síntomas” parece indicar la existencia de una “enfermedad”, y esto aporta una respuesta sugestiva a la interrogante de por qué algunas personas padecen determinadas series de síntomas y no otras, es decir, porque tienen clases específicas de enfermedades, o sea, trastornos mentales<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, hay una diferencia importante entre trastornos y enfermedades mentales. El uso del término “enfermedad” implica una causa dilucidada, según la cual los síntomas se originan en una vía patógena común, en tanto que el término “trastorno

mental” alude a una constelación sindrómica de síntomas que se integran en forma empírica, a menudo por motivos desconocidos. Lamentablemente, para todas excepto algunas constelaciones de síntomas que se originan en los trastornos mentales, no se ha logrado demostrar vías patógenas comunes<sup>1,3,4</sup>. Esto frustra la aplicación de uno de los esquemas explicativos más importantes en medicina general: la búsqueda de causas comunes que dan por resultado síntomas manifiestos<sup>1,2</sup>. Por ejemplo, si una persona expectora sangre, tiene dolor en el tórax y disnea, un médico puede plantear la hipótesis de la existencia de un tumor en los pulmones. Tal tumor es una anomalía circunscrita, físicamente identificable en el cuerpo, que actúa como una causa común con respecto a la sintomatología<sup>1</sup>. En consecuencia, aun cuando los síntomas sean fenomenológicamente distintivos, son causalmente homogéneos en virtud de que son efectos causantes de la enfermedad. En este caso, eliminar la entidad patológica (por ejemplo, destruir las células cancerosas mediante quimioterapia) elimina la causa común de los síntomas, los cuales desaparecen como consecuencia. Este tipo de estrategia no ha sido muy eficaz en psiquiatría, precisamente porque no se han identificado mecanismos patológicos centrales o vías patógenas para los trastornos mentales. La pregunta es por qué.

Investigaciones recientes han planteado la hipótesis de que no podemos encontrar mecanismos patógenos centrales para los trastornos mentales en virtud de que no existen tales mecanismos. En concreto, en vez de ser efectos de una causa común, se ha aducido que los síntomas psiquiátricos son causa unos de otros<sup>5,6</sup>. Por ejemplo, si alguien piensa que otras personas pueden leerle la mente (delirio), esto puede generar una suspicacia extrema (paranoia); esta paranoia puede dar por resultado que evite a otras personas (aislamiento social), lo cual, debido a que la persona ya no está expuesta a las acciones correctivas del entorno social, puede servir para sostener y exacerbar los delirios relevantes. De esta manera, los síntomas pueden formar circuitos de retroalimentación que conducen a una espiral descendente

del individuo hacia el estado de activación prolongada de los síntomas que fenológicamente reconocemos como un trastorno mental<sup>6,7</sup>.

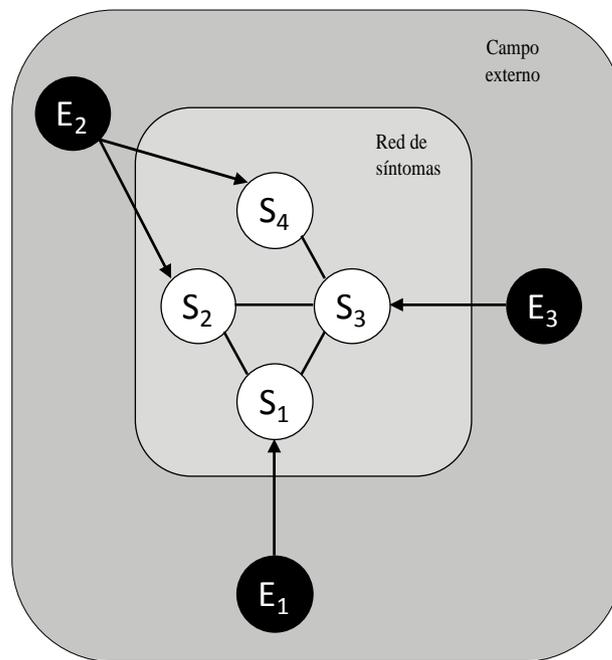
Dado que las interacciones entre los síntomas pueden comprenderse como una red, en la cual los síntomas son nodos y las interacciones causales entre los síntomas son conexiones entre nodos, esta concepción se ha llegado a conocer como el enfoque de redes en la psicopatología. La investigación metodológica dentro de este enfoque se ha enfocado en desarrollar técnicas estadísticas concebidas para identificar estructuras de redes entre los síntomas psiquiátricos a partir de datos empíricos<sup>7-12</sup>. Estas técnicas ahora se han aplicado a una gama de constructos, como depresión<sup>13-20</sup>, trastornos por ansiedad<sup>21,22</sup>, estrés postraumático<sup>23</sup>, duelo complejo<sup>24</sup>, autismo<sup>25-26</sup>, trastornos psicóticos<sup>27-29</sup>, toxicomanías<sup>30</sup>, la estructura general de la sintomatología psiquiátrica<sup>31-34</sup>, los manuales diagnósticos propiamente dichos<sup>34,35</sup>, calidad de vida relacionada con la salud<sup>36</sup> y los rasgos de la personalidad<sup>37</sup>.

En general, los hallazgos de estos estudios son alentadores, en el sentido de que los resultados son acordes con la intuición clínica y la teoría vigente. Sin embargo, aunque el enfoque de redes ha generado una nueva forma importante de pensar en los problemas en la investigación psicopatológica, aún no se ha desarrollado como una teoría general de los trastornos mentales. El objetivo de este artículo es presentar una serie de mecanismos explicativos que puedan combinarse en un modelo general que especifique: a) lo que son los trastornos mentales, b) cómo surgen y c) cómo pueden tratarse óptimamente.

## REDES DE SÍNTOMAS

El postulado central del enfoque de redes es que los trastornos mentales surgen de la interacción causal de síntomas en una red<sup>1,6</sup>. Tal interacción causal entre los síntomas puede interpretarse utilizando las teorías intervencionistas de la causalidad<sup>38</sup>. En esta interpretación, la presencia de una conexión causal significa que si una intervención (experimental o natural) modificó el estado de un síntoma, esto cambiaría la distribución de la probabilidad del otro síntoma<sup>38,39</sup>. Es importante que la teoría de redes es agnóstica con respecto a cómo se posibilitan estas relaciones causales. Las conexiones causales directas entre síntomas pueden estar fundamentadas en procesos biológicos básicos (por ejemplo, insomnio → fatiga) o psíquicos (por ejemplo pérdida de interés → sentimiento de culpabilidad), en los acoplamientos homeostáticos (por ejemplo, apetito y sueño interactúan con el reloj biológico, de manera que cuando uno se altera, el otro probablemente también se alterará), en normas sociales (por ejemplo, la dependencia de la heroína aumenta la probabilidad del contacto con los organismos legales en países donde está prohibido por la ley) o todavía en otros procesos.

Los patrones de interacciones de síntoma a síntoma pueden codificarse en una estructura de redes. En tal estructura, los síntomas se representan como nodos. Los nodos que corresponden a síntomas que se activan directamente entre sí están conectados, en tanto que los nodos que se corresponden con síntomas que no se activan directamente entre sí no lo están. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de una estructura de redes.



**Figura 1.** Una red sintomática de cuatro síntomas ( $S_1$ - $S_4$ ). Si dos síntomas tienen la tendencia a activarse entre sí, están conectados por una línea (por ejemplo,  $S_1$ - $S_2$ ). Los síntomas que no están directamente conectados entre sí (por ejemplo  $S_1$ - $S_4$ ) todavía pueden sincronizarse si comparten un vecino común en la red (por ejemplo,  $S_3$ ). Los factores externos que afectan a la red (por ejemplo, sucesos vitales adversos) están representados en el campo externo. Estos pueden ser específicos de síntomas ( $E_1$ ,  $E_3$ ) o compartidos entre los síntomas ( $E_2$ ).

Los estados que pueden influir en los síntomas desde el exterior de la red (por ejemplo, sucesos vitales adversos) forman el campo externo de los síntomas. Los cambios en el campo externo (por ejemplo, perder a la pareja) puede activar los síntomas en la red (por ejemplo, ánimo deprimido). A su vez, esto puede causar que los vecinos del síntoma (por ejemplo, insomnio, reproches, ansiedad) alineen sus estados con el síntoma de depresión. Cabe observar que los factores en el campo externo están fuera de la red, pero no necesariamente fuera de la persona<sup>7</sup>. La inflamación<sup>40</sup> por ejemplo, es un proceso dentro de la persona pero sus efectos sobre los síntomas como fatiga, estado de ánimo y ansiedad provienen no obstante del exterior de la red de síntomas, ya que no existe un nodo en la red que se corresponda con la inflamación. En consecuencia, el campo externo es externo en relación con la red de la psicopatología, pero no en relación con los límites físicos de la persona. Es importante (y, en algunos casos, plausible) que el campo externo puede incluir un funcionamiento anómalo del cerebro que por lo general se considera asociado a trastornos mentales<sup>41</sup>; por ejemplo, los delirios o las alucinaciones pueden surgir de esta manera.

Si todos los síntomas en una red interactúan entre sí, y estas interacciones también tienen la misma fuerza, los síntomas son intercambiables, excepto por su dependencia en el campo externo. En este caso, si las conexiones son potentes, los síntomas en la red mostrarán una conducta muy sincronizada; si un síntoma está activo, es más probable que los otros síntomas también estén activos. Sin embargo, si no todos los síntomas interactúan

directamente o si determinadas interacciones son mucho más fuertes que otras, determinados síntomas en la red pueden estar activos, en tanto que otros no. En este caso, la estructura de redes presentará conglomeración: dentro del archipiélago de síntomas psicopatológicos, encontraremos grupos de islas específicas que están muy íntimamente relacionadas y por tanto se influyen entre sí en un mayor grado<sup>34</sup>.

Por ejemplo, es probable que el insomnio tenga un fuerte efecto directo sobre la fatiga, pero un efecto mucho más débil en los sentimientos de culpa; si el insomnio influye en los sentimientos de culpa, ese efecto probablemente es mediado, por ejemplo, por la pérdida de interés o problemas de concentración. Así mismo, el consumo excesivo de alcohol repercutirá primeramente sobre la capacidad de una persona para cumplir sus deberes cotidianos, un síntoma que probablemente será un factor intermedio en el origen de problemas adicionales (por ejemplo, la pérdida del propio trabajo). Si tales grupos de síntomas forman subredes más íntimamente conectadas en la red psicopatológica más amplia, esto producirá patrones fiables de co-activación entre los síntomas.

## TEORÍAS DE REDES

Las ideas antes presentadas pueden generalizarse a un modelo teórico exhaustivo de la psicopatología. En concreto, propongo los siguientes cuatro principios para codificar la estructura central de la teoría de redes de los trastornos mentales:

Principio 1. *Complejidad*: Los trastornos mentales se caracterizan mejor en términos de interacción entre diferentes componentes en una red de psicopatología.

Principio 2. *Correspondencia de componente de síntoma*: Los componentes en la red psicopatológica se corresponden con los problemas que se han codificado como síntomas en el siglo pasado y aparecen como tales en los manuales diagnósticos actuales.

Principio 3. *Conexiones causales directas*: La estructura de redes es generada por un patrón de conexiones causales directas entre los síntomas.

Principio 4. *Los trastornos mentales siguen una estructura de red*: La red psicopatológica tiene una topología no trivial, en la cual determinados síntomas están más íntimamente conectados con otros. Estos agrupamientos de síntomas dan origen a la manifestación fenomenológica de los trastornos mentales como grupos de síntomas que a menudo surgen en forma conjunta.

Estos principios implican que la etiología de los trastornos mentales puede considerarse en términos de un proceso de activación difusa en una red de síntomas<sup>34,42-44</sup>. Si surge un síntoma (que puede ocurrir por diferentes motivos dependiendo de la persona, el tiempo y el contexto), esto influirá en la probabilidad de que también surja un síntoma conectado. En consecuencia, las series acopladas de síntomas, que están cercanas en la estructura de red, tenderán a sincronizarse. Los trastornos mentales surgen entonces cuando grupos de síntomas muy acoplados se mantienen activamente entre sí, lo que da por resultado un conglomerado de síntomas psicopatológicos que se autosostiene.

Algunas observaciones sobre estos principios vale la pena mencionar. El principio 1, *complejidad*, parece ser el menos pro-

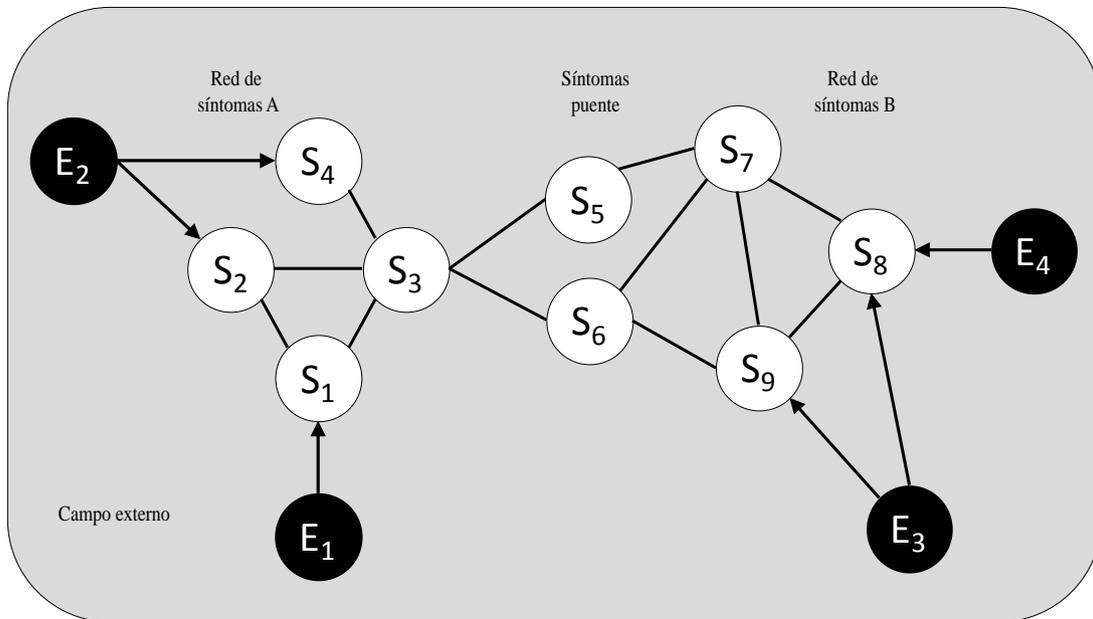
blemático. Con la excepción algunos casos ilustrativos<sup>3</sup>, hasta ahora no se han identificado causas teóricamente singulares de trastornos mentales; por consiguiente, las descripciones de los trastornos mentales en términos de componentes interactivos de un sistema complejo no son solamente plausibles, sino en cierto sentido son la única alternativa. En consecuencia, este principio codifica el consenso de que los trastornos mentales son multifactoriales en composición, etiología y fondo causal, lo que parece ser rotundamente plausible dado el registro científico actual<sup>3,45</sup>.

El principio 2, *correspondencia de síntoma-componente*, es menos directo. La suposición implica que los síntomas psicopatológicos se definen en el nivel correcto de detalle, e identifican satisfactoriamente los componentes importantes en la red de psicopatología. En la medida en que los factores no codificados en sistemas diagnósticos comunes desempeñan un rol (por ejemplo, procesos psicológicos no incluidos en la sintomatología, los trastornos neurales, los antecedentes genéticos), deben hacerlo: a) constituyendo el síntoma en cuestión (por ejemplo, el síntoma de ansiedad implica una realización neural en el cerebro, que en parte constituye ese síntoma), b) constituyendo una conexión de síntoma-síntoma (por ejemplo, el reloj biológico es parte del sistema que genera el insomnio → relación con la fatiga), o c) actuando como una variable en el campo externo (por ejemplo, el dolor crónico probablemente es un factor externo que produce fatiga).

El principio 3, *conexiones causales directas*, parece plausible por diversas razones. En primer lugar, los sistemas diagnósticos a menudo exigen explícitamente la existencia de conexiones síntoma-síntoma para el diagnóstico. En segundo lugar, los médicos espontáneamente generan redes causales cuando se les pregunta cómo integrar los síntomas<sup>1,46</sup>, y la gente en general parece experimentar pocos problemas para enumerar relaciones causales entre sus síntomas<sup>47,48</sup>. En tercer lugar, los estados afectivos momentáneos que están íntimamente relacionados con la sintomatología, según se mide a través del muestreo de la experiencia<sup>49</sup>, parecen de hecho interactuar<sup>15,50-53</sup>. Por último, los análisis de red, por ejemplo, los síntomas en el DSM-5 muestran que muchos pares de síntomas permanecen estadísticamente asociados, mientras se efectúa el control con respecto a otros síntomas<sup>31</sup>; esto proporciona evidencia, aunque indirecta, de la hipótesis de que los síntomas relevantes tienen una conexión causal.

El principio 4, *los trastornos mentales siguen una estructura de red*, sostiene que el agrupamiento fenomenológico estable de síntomas, que constituye la base de las definiciones sindrómicas actuales de los trastornos mentales, como por ejemplo se presentan en el DSM-5, es resultado de la estructura causal de la red de síntomas en general: los síntomas que pertenecen al mismo trastorno tienen una relación más fuertemente causal con los síntomas que pertenecen a trastornos diferentes, según se ilustra en la Figura 2. En consecuencia, en los análisis de factores de la covarianza entre los síntomas o las puntuaciones totales definidas sobre ellos<sup>54,55</sup>, grupos de síntomas muy acoplados tenderán a cargarse en el mismo factor. Si esto es correcto, puede interpretarse que la investigación analítica de factores existentes en la estructura de covarianza de los síntomas genera una primera aproximación a la arquitectura de redes de la psicopatología.

Una consecuencia importante de los principios antes señalados es que la *comorbilidad* es una característica intrínseca de



**Figura 2.** Dos trastornos (A y B) que están conectados a través de síntomas puente (S5 y S6) que desempeñan un rol en las dos redes. Aunque la asociación de síntomas será más fuerte dentro de cada red, la imbricación estructural entre los trastornos es inevitable y por consiguiente surgirá comorbilidad.

los trastornos mentales<sup>6</sup>. Esto es, aun cuando los procesos de interacción entre los síntomas puedan ser más activos dentro de series de síntomas que se asocian a un determinado trastorno mental, no se detendrán en el límite de un diagnóstico del DSM. Por ejemplo, si una persona presenta insomnio en el contexto de un trastorno por estrés postraumático, que puede causar fatiga y problemas de concentración –síntomas puente que también pertenecen a redes asociadas a un episodio depresivo mayor y el trastorno por ansiedad generalizada– y como resultado patrones concomitantes de interacciones de síntomas surgirán en la red de episodio depresivo mayor/trastorno por ansiedad generalizada. En consecuencia, en vez de considerarla como un problema que desaparecerá una vez que tengamos mejor equipo de medición, conceptos más claros sobre la biología del cerebro, o más conocimiento de la estructura genética de los trastornos, la comorbilidad debiera verse como parte esencial de la psicopatología<sup>6</sup>.

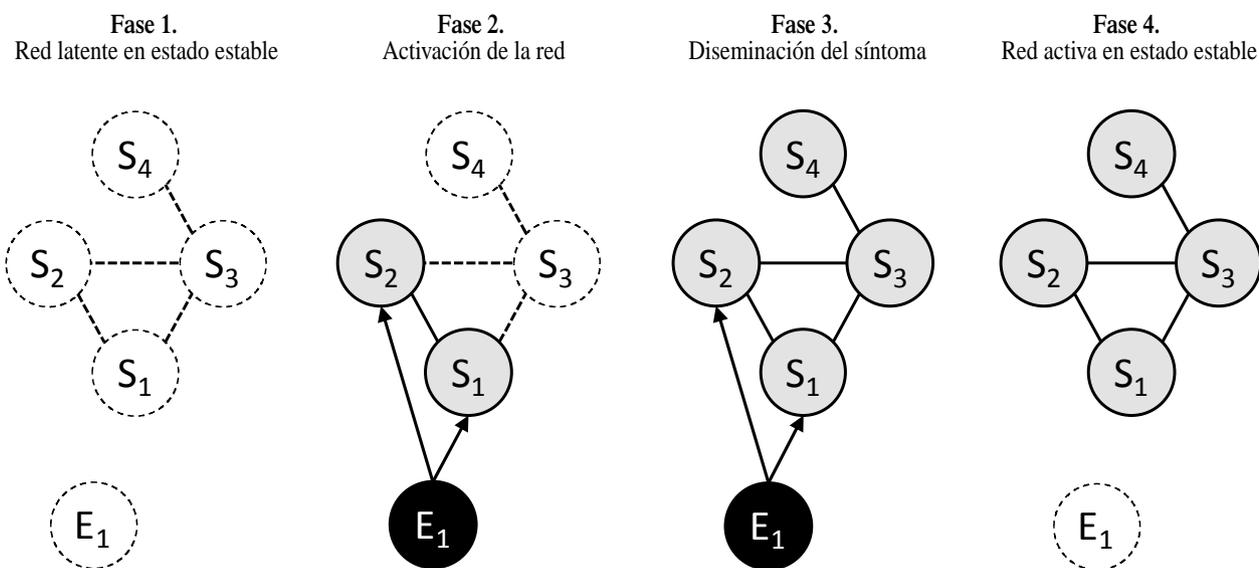
## LA DINÁMICA DE LAS REDES DE SÍNTOMAS

Las implicaciones del pensamiento de redes para la estructura y la comorbilidad de los trastornos mentales son simples y en consecuencia fueron rápidamente identificadas una vez que surgió el enfoque de redes<sup>5,6</sup>. Tomó más tiempo percatarse de que la teoría de redes también tiene implicaciones para la *dinámica* de los trastornos mentales. Sobre todo el trabajo de Cramer<sup>56</sup> fue instrumental en este sentido, pues demostró la existencia de un fenómeno llamado *histéresis* en redes de síntomas realísticamente parametrizados<sup>57</sup>. Este es un descubrimiento importante que puede ser clave para conectar la estructura de las redes de síntomas con su dinámica.

Para ilustrar la importancia de la histéresis, necesitamos especificar de qué manera la etiología de los trastornos mentales

se distribuye en una red. La Figura 3 muestra una representación de ese proceso. Supongamos que comenzamos desde una fase 1 completamente asintomática. En esta fase, no hay síntomas, y las propiedades subyacentes a las interacciones causales entre los síntomas en fases subsiguientes están *latentes* (es decir, a disposición, por cuanto describen lo que ocurriría tras la activación del síntoma, pero no lo que ocurre en ese momento). En la fase 2, los fenómenos desencadenantes en el campo externo (es decir, los sucesos vitales adversos) producen *activación de la red*. En la fase 3, la activación de los síntomas se difundirá a través de la red mediante conexiones entre de los síntomas. En una red de síntomas muy conectada, los síntomas pueden entrar en la fase 4, en la cual se mantienen uno a otro activados a consecuencia de las relaciones de retroalimentación. Como resultado, la red puede volverse *autosostenible*, y puede permanecer activa mucho después que hayan desaparecido los sucesos en el campo externo que desencadenaron su activación.

Las redes fuertemente conectadas presentan así una asimetría en su dinámica: aunque la *presencia* de un suceso desencadenante determinado puede *activar* una red fuertemente conectada, la *ausencia* subsiguiente de ese suceso no necesariamente la *desactiva*. Este es el fenómeno de histéresis, un rasgo distintivo de las transiciones de fase<sup>58</sup> que está presente en muchos sistemas complejos. Desde mi punto de vista, la histéresis es una característica muy plausible de las redes de psicopatología, pues –en muchos casos de psicopatología– los sucesos desencadenantes pueden ocasionar problemas perennes mucho tiempo después que han desaparecido los propios factores desencadenantes. Un ejemplo importante sería la etiología del trastorno por estrés postraumático, que se desarrolla y persiste después que ha desaparecido el propio suceso traumático<sup>23</sup>, pero vemos ejemplos similares en el desarrollo de la depresión mayor después de la pérdida de un conyuge<sup>16</sup> y en los efectos del abuso en



**Figura 3.** Fases en la evolución de los trastornos mentales de acuerdo con la teoría de redes. Después de una fase asintomática, en la cual la red está latente (fase 1), un suceso externo (E1) activa algunos de los síntomas (fase 2), el cual a su vez activa a síntomas conectados (fase 3). Si la red está fuertemente conectada, la retirada del suceso externo no conduce al restablecimiento: la red está auto-sostenida y trabada en su estado activo (fase 4).

la infancia, que persisten mucho después que concluyó el abuso<sup>27</sup>. Por consiguiente, la teoría de redes ofrece un mecanismo explicativo de estos fenómenos en forma de retroalimentación auto-sostenida entre los síntomas, según se codifica en su principio final:

Principio 5. *Histéresis*. Los trastornos mentales se originan debido a la existencia de histéresis en redes de síntomas fuertemente conectadas, lo que implica que los síntomas continúan activándose entre sí aun después que ha desaparecido la causa desencadenante del trastorno.

Obsérvese que esta dinámica solo ocurre en redes fuertemente conectadas, pues sólo estas redes muestran histéresis<sup>56,57</sup>. En redes débilmente conectadas, factores desencadenantes más serios pueden originar reacciones intensas, pero debido a que las conexiones entre los síntomas no son tan fuertes que las vuelvan autosustentables, la red gradualmente se recuperará y regresará a su estado asintomático. Un proceso que puede ejemplificar este fenómeno en redes de síntomas de depresión es el duelo normal. El duelo normal puede ocasionar un patrón de síntomas que es indistinguible de la depresión mayor pero, debido a que los síntomas no intervienen en la retroalimentación, el patrón de síntomas no es autosostenible, de manera que con el tiempo el sistema regresa a su estado saludable estable. Esta diferencia está representada en la Figura 4.

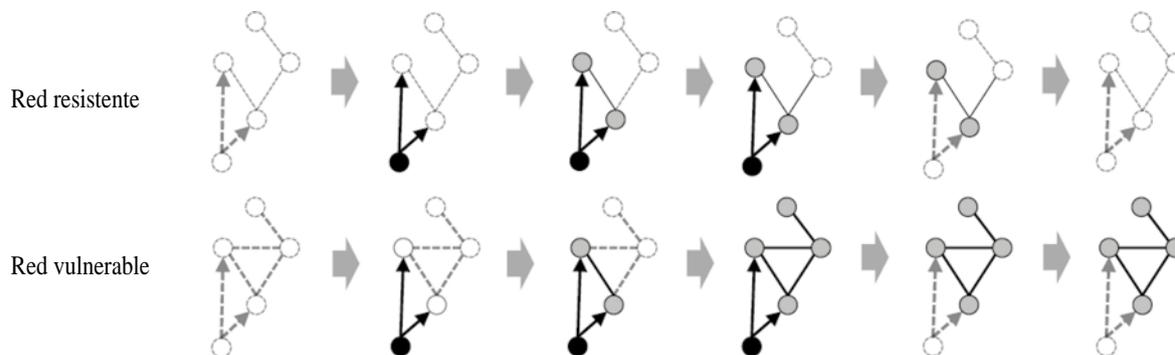
La diferente dinámica de las redes de síntomas bajo parametrizaciones diversas indica definiciones nuevas de conceptos bien conocidos en la investigación en psicopatología. En primer lugar, *la noción de salud mental puede definirse como el estado estable de una red débilmente conectada*. Obsérvese que esta definición no coincide con una definición de la salud mental como “ausencia de síntomas”; más bien, define la salud mental como un estado de equilibrio, al cual regresa un sistema saludable si se perturba. Las redes débilmente conectadas pueden, no obstante, manifestar sintomatología si ocurren determinados factores

estresantes en el campo externo (por ejemplo, duelo normal); por el contrario, las redes fuertemente conectadas pueden tener sintomatología temporalmente ausente debido a la supresión local de esa sintomatología (por ejemplo, una persona con una red vulnerable que implica síntomas psicóticos puede ser temporalmente asintomática debido a la medicación).

En forma paralela, la noción de *trastorno mental en sí presupone una nueva definición como el estado estable (alternativo) de una red fuertemente conectada*, es decir, el estado del trastorno que está separado del estado saludable por la histéresis. El concepto de *resistencia* a la adversidad puede definirse como la disposición de redes débilmente conectadas para restablecerse rápidamente a su estado estable de salud mental, y el concepto de *vulnerabilidad* como la disposición de redes fuertemente conectadas con la transición a un estado de trastorno tras una perturbación en el campo externo. Las diferencias individuales en la *susceptibilidad* a desarrollar diferentes clases de trastornos (por ejemplo, trastornos interiorizantes frente a exteriorizantes) se deben a diferencias en los parámetros de red de los síntomas correspondientes<sup>7</sup>. Este sistema de definiciones está representado en la Tabla 1.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la teoría de redes, el diagnóstico debe comprenderse mediante un proceso en el cual un profesional clínico identifica: a) cuáles síntomas están presentes, y b) cuáles interacciones de redes los sostienen. Cabe plantear que esto es muy cercano a la forma en que los profesionales clínicos naturalmente conceptúan y diagnostican trastornos. Por ejemplo, los manuales diagnósticos de manera sistemática exigen la codificación no solo de la presentación de síntomas, sino también de las interacciones entre ellos. El diagnóstico de trastorno



**Figura 4.** Una red débilmente conectada (panel de arriba) es resistente. Los síntomas pueden ser activados por sucesos en el campo externo, pero las interacciones síntoma-síntoma no son tan fuertes que conduzcan a una actividad de síntoma autosostenida. En cambio, una red fuertemente conectada (panel de abajo) puede sostener su propia actividad y por tanto evolucionar a un estado de trastorno.

obsesivo-compulsivo según el DSM-5, por ejemplo, no sólo exige la presentación de obsesiones y compulsiones, sino su acoplamiento causal (por ejemplo, una persona se ve impulsada a la limpieza compulsiva *en respuesta* a una obsesión por la limpieza); el diagnóstico de trastorno por uso de sustancias exige renunciar a actividades importantes *a causa* del consumo de sustancias.

Además, el DSM contiene muchas especificaciones del contexto en el cual debieran surgir los síntomas (por ejemplo, el *insomnio* sólo cuenta como un síntoma de episodio depresivo mayor en el contexto de un periodo prolongado de estado de ánimo deprimido o apatía). Por último, el DSM-5 contiene muchas especificaciones causales negativas que exigen que estén *ausentes* determinadas causas (por ejemplo, el consumo de sustancias como una causa de síntomas en la esquizofrenia). Por consiguiente, aunque el DSM-5 puede ser “teóricamente neutral” con respecto a otras teorías de la psicopatología<sup>59</sup>, no es neutral con respecto a la teoría de redes; más bien, especifica estructuras de redes causales en todo su aparato definitorio.

Naturalmente, también hay aspectos importantes de la teoría de redes que el DSM-5 no detalla, como la importancia de la retroalimentación entre los síntomas para sostener los trastornos

mentales. Además, los hallazgos de análisis de redes pueden generar nuevos conceptos sobre el rol funcional y la importancia de síntomas específicos para mantener los trastornos (por ejemplo, la centralidad de los síntomas en la red). En consecuencia, si bien la teoría de redes está acorde con la práctica diagnóstica actual, también cabe esperar que mejore el ejercicio clínico con nuevos conceptos y metodología<sup>12-14</sup>.

Si el diagnóstico implica identificar una red de síntomas, entonces el tratamiento debe implicar cambiar o manipular esa red. Debido a la simplicidad de las redes, tales manipulaciones pueden estar organizadas en solo tres categorías: a) *intervenciones en síntomas*, que directamente modifican el estado de uno o más síntomas, b) *intervenciones en el campo externo*, que eliminan una o más causas desencadenantes, y c) *intervenciones en la red*, que cambian la estructura misma de la red al modificar las conexiones de síntoma-síntoma. Como un ejemplo, considere una persona psicótica que utiliza drogas y que está convencida que otras personas pueden escuchar sus pensamientos y a consecuencia de ello no sale y se aísla socialmente, lo cual, a su vez sirve para sostener el delirio en cuestión. En este caso, un ejemplo de una intervención en el síntoma puede consistir en prescribir medicación antipsicótica a fin de suprimir directamente el delirio. Un cambio en el campo externo puede implicar una intervención que suprima uno o más factores desencadenantes (por ejemplo, hacer que la persona suspenda el uso de la droga desencadenante). Por último, una intervención en la red puede implicar una psicoterapia cognitiva conductual, cuyo propósito es enseñar a la persona cómo hacer frente al delirio en cuestión de manera que, aun cuando surja a veces, ya no tenga el efecto de producir aislamiento social.

Si los trastornos mentales pueden realmente comprenderse como redes de síntomas, y el tratamiento puede clasificarse como se señaló antes, entonces se podría acoplar una “biblioteca” de intervenciones de tratamiento a una serie de estructuras de redes, a fin de seleccionar óptimamente y planificar las intervenciones. Esto es, si pudiésemos detectar la estructura de red que rige un patrón de interacción de síntoma-síntoma de un individuo específico – por ejemplo, a través del análisis de las relaciones causales percibidas<sup>47</sup> o el método de muestreo de experiencias<sup>49-53</sup>, entonces po-

**Tabla 1.** Conectividad de red y el campo externo

		Conectividad de la red	
		Fuerte	Débil
Factores estresantes en la red externa	Débil	Salud mental con alta resistencia	Vulnerabilidad acentuada (posiblemente estado de remisión)
	Fuerte	Sintomatología acentuada	Trastorno mental

Una red débilmente conectada sujeta a niveles de estrés externo bajos, ocupa un estado estable de salud mental (celda de arriba a la izquierda). La red es resistente en virtud de que —aun cuando pueda manifestar sintomatología si se somete a estrés desde el campo externo (celda izquierda de la base)— regresará a su estado estable cuando el nivel de estrés disminuya. En cambio, una red muy conectada puede ser asintomática (celda de arriba a la derecha), pero es vulnerable en virtud de que —tan pronto como surge un factor estresante en el campo externo— puede experimentar transición a un estado estable alternativo de trastorno mental (celda derecha de la base).

dríamos buscar la combinación de estrategias de tratamiento que más eficazmente conduciría a que la red experimentase una transición hacia el estado saludable. Parecería probable que el tratamiento satisfactorio por lo general exigiría una combinación de intervenciones en la red (a fin de hacer accesible el estado saludable) e intervenciones en los síntomas (para impulsar el sistema hacia el estado saludable).

## CONCLUSIONES

La teoría de redes de los trastornos mentales, según se presenta aquí, ofrece un modelo teórico congruente y transparente para pensar en la psicopatología. Los primeros pasos empíricos a lo largo de las líneas de esta teoría ya se han tomado, a través de estudios exploradores que cartografían la arquitectura de redes de la sintomatología<sup>13-37</sup>. Presuponiendo que, con el tiempo, la estructura de las redes de síntomas se vuelva cada vez más clara, el segundo paso empírico sería conectar (diferencias individuales en) la estructura de estas redes a (diferencias individuales en) factores biológicos, psicológicos y socioculturales relevantes. Por último, una mejor comprensión de los procesos que posibilitan los umbrales de síntomas y los parámetros de conectividad de la red debiera permitirnos organizar de manera óptima las intervenciones de tratamiento existentes y desarrollar nuevas. Esto plantea una nueva clase de mapa de caminos para el avance en la investigación de la psicopatología, lo cual cabe esperar tendrá más éxito que las tentativas previas para comprender y combatir los trastornos mentales.

Una interrogante que surge es qué tanto la teoría se generaliza y que clase de teoría es. Dado que el modelo de red no está vinculado a un nivel específico de explicación (por ejemplo, biológica, psicológica o ambiental) y no distingue mecanismos específicos que generen la estructura de red, tal vez es mejor interpretarlo como un modelo organizativo: un esquema explicativo con amplias explicaciones a través de subdominios de la psicopatología. En este sentido, la teoría nos recuerda la teoría de la evolución de Darwin, que también genera una serie de mecanismos explicativos (por ejemplo, mutación, selección natural, adaptación) que se pueden desplegar en diferentes formas en diversas especies. Al igual que la teoría de la evolución, la teoría de redes de la psicopatología genera principios explicativos amplios (por ejemplo, hiperconectividad en redes de síntomas genera estados estables alternativos que corresponden a los trastornos), sin especificar por anticipado la concreción o la implementación de estos principios. Esto es una ventaja, ya que significa que la teoría de redes ofrece un modelo para la integración de diferentes niveles de explicación (es decir, biológicos, psicológicos, sociológicos) que, desde mi punto de vista, es una característica necesaria de cualquier teoría satisfactoria de los trastornos mentales. Al mismo tiempo, el modelo no es meramente metafórico o verbal: reconociendo que tiene algunas suposiciones simplificadoras, la teoría de redes puede representarse en forma matemática<sup>60,61</sup> y por tanto permite simular tanto la evolución de los trastornos como los efectos de diversas intervenciones de tratamiento.

Sin embargo, aún no se ha determinado en qué medida la teoría de redes puede servir como un modelo explicativo ex-

haustivo; claramente hay algunos trastornos que se ajustan al modelo mejor que otros. La equiparación con los trastornos episódicos y los trastornos crónicos con un inicio relativamente bien definido (por ejemplo, depresión mayor, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por uso de sustancias, trastorno por pánico, trastorno por ansiedad generalizada, fobias, trastornos de la conducta alimentaria) parece aceptable. Los trastornos con un patrón cíclico (por ejemplo, trastorno bipolar) pueden adaptarse en modelos en los cuales el estado estable es un ciclo más que un punto fijo. Es menos evidente que la teoría podría dar cabida a la génesis de trastornos de desarrollo lento (por ejemplo, trastornos de la gama del autismo, trastornos de la personalidad, algunos aspectos de la esquizofrenia). Estos trastornos probablemente manifiesten una interacción entre diferentes síntomas también, pero esto en parte puede implicar procesos del desarrollo que se despliegan en muy diferentes escalas de tiempo. Por ejemplo, en el autismo, es probable que un síntoma como evitar el contacto con la vista, a la larga limitará la capacidad de un niño para aprender las formas de interacción social, lo que conduce a problemas sintomáticos para mantener relaciones. Sin embargo, este proceso en sí posiblemente incluya procesos de retroalimentación rápida en los que participa la estructura de recompensas de la interacción social, lo que conduce a una muñeca rusa (Matrioska) de redes dentro de redes. Por consiguiente, una interrogante importante para investigación futura sería si tales trastornos son susceptibles a una teoría de redes; y como se vería tal teoría.

Vale la pena hacer notar que la teoría propuesta en este artículo es muy sencilla. Sobre todo el principio 2, correspondencia de síntoma-componente, parece muy estricta, pero hay otras diversas propiedades de la teoría que, a medida que avanza la investigación, bien pueden resultar idealizaciones y abstracciones potentes. Esta es una elección deliberada. Las redes son muy complejas por naturaleza, y creo que dado nuestro estado actual de ignorancia es mejor tener al menos una teoría de redes relativamente rastreable, que puede necesitar alterarse a medida que surjan datos de investigación, en vez de comenzar con un modelo demasiado complicado que implique una serie indefinida de variables, que no imponga restricciones a los datos y que guarde relaciones no claras con la evidencia. Mi esperanza es que a través de versiones sucesivas del modelo de redes, tarde o temprano convergiéremos en un modelo aceptable de trastornos mentales que, si bien tal vez sea más complejo que la formulación actual, será tan rastreable que resultará científicamente operable.

Por último, como puede resultar claro de los ejemplos señalados en este artículo, las conexiones entre los síntomas pueden ser prosaicas. Si una persona no duerme, se cansa; si ve cosas que no están ahí, se pone ansiosa; si utiliza demasiadas drogas, se mete en problemas legales, etc. Desde mi punto de vista, es probable que estas conexiones de síntoma-síntoma estén arraigadas en procesos biológicos, psicológicos y sociales muy ordinarios (y por consiguiente pueden implicar disfunciones perjudiciales en estos procesos<sup>59</sup>). Esto es sorprendente, pues significa que los trastornos no son entidades efímeras mal comprendidas, cuya naturaleza tendrá que descubrirse mediante la investigación psicológica, neurocientífica o genética futura (lo

cual parece como una convicción generalizada, sino el punto de vista recibido, entre los investigadores). Más bien, el hecho de que tengamos la serie de síntomas básicos y también comprendamos muchas de las relaciones entre ellos, significa que ya tenemos un modelo operativo muy aceptable de cuáles son los trastornos y cómo operan.

Si tal es el caso, nuestra falta de comprensión actual de los trastornos mentales puede no haber resultado de capacidades de observación limitadas, instrumentos de medición ruidosos o datos inadecuados, como suele suponerse. Más bien, simplemente podemos haber carecido de un modelo teórico para organizar los hechos empíricos disponibles.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue respaldada por la beca Consolidadora del Consejo de Investigación Europea No. 647209. El autor desea agradecer a E. Fried, R. McNally, S. Epskamp, M. Wichers, C. van Borkulo, P. Zachar y K. Kendler por sus valiosos comentarios al borrador de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Borsboom D, Cramer AOJ. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
- Hyland ME. The origins of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
- Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. *Mol Psychiatry* 2013;17:377-88.
- Kendler KS, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med* 2011;41:1143-50.
- Borsboom D. Psychometric perspectives on diagnostic systems. *J Clin Psychol* 2008;64:1089-108.
- Cramer AOJ, Waldorp LJ, van der Maas HLJ et al. Comorbidity: a network perspective. *Behav Brain Sci* 2010;33:137-93.
- Borsboom D. Mental disorders, network models, and dynamical systems. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry, Vol. 4: Nosology*. Oxford: Oxford University Press (in press).
- Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. qgraph: network visualization of relationships in psychometric data. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
- van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S et al. A new method for constructing networks from binary data. *Sci Rep* 2014;4:5918.
- Bringmann LF, Vissers N, Wichers M et al. A network approach to psychopathology: new insights into clinical longitudinal data. *PLoS One* 2013;8:e60188.
- Haslbeck J, Waldorp LJ. mgm: Structure Estimation for time-varying mixed graphical models in high-dimensional data. *J Stat Softw* (in press).
- Costantini G, Epskamp S, Borsboom D et al. State of the art personality research: a tutorial on network analysis of personality data in R. *J Res Pers* 2014;54:13-29.
- Boschloo L, van Borkulo CD, Borsboom D et al. A prospective study on how symptoms in a network predict the onset of depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:183-4.
- Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 2016;189:314-20.
- Wichers M, Groot P, Simons CJP et al. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:114-6.
- Fried EI, Bockting C, Arjadi R et al. From loss to loneliness: the relationship between bereavement and depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 2015;124:256-65.
- Bringmann LF, Lemmens LHJM, Huibers MJH et al. Revealing the dynamic network structure of the Beck Depression Inventory-II. *Psychol Med* 2016; 45:747-57.
- van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of depression. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.
- Cramer AOJ, 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* 2011;42:957-65.
- Hoorelbeke K, Marchetti I, De Schryver M et al. The interplay between cognitive risk and resilience factors in remitted depression: a network analysis. *J Affect Disord* 2016;195:96-104.
- Beard C, Millner AJ, Forgeard MJ et al. Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychol Med* 2016;14:1-11.
- Heeren A, McNally RJ. An integrative network approach to Social Anxiety Disorder: the complex dynamic interplay among attentional bias for threat, attentional control, and symptoms. *J Anx Disord* 2016;42:95-104.
- McNally RJ, Robinaugh DJ, Wu GWY et al. Mental disorders as causal systems: a network approach to Posttraumatic Stress Disorder. *Clin Psychol Sci* 2014;3:836-49.
- Robinaugh DJ, Leblanc NJ, Vuletic HA et al. Network analysis of persistent Complex Bereavement Disorder in conjugally bereaved adults. *J Abnorm Psychol* 2014;123:510-22.
- Deserno MK, Borsboom D, Begeer S et al. Multicausal systems ask for multicausal approaches: a network perspective on subjective well-being in individuals with autism spectrum disorder. *Autism* (in press).
- Ruzzano L, Borsboom D, Geurts HM. Repetitive behaviors in autism and obsessive-compulsive disorder: new perspectives from a network analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;45:192-202.
- Isvoranu AM, van Borkulo CD, Boyette L et al. A network approach to psychosis: pathways between childhood trauma and psychotic symptoms. *Schizophr Bull* (in press).
- Isvoranu AM, Borsboom D, van Os J et al. A network approach to environmental impact in psychotic disorder: brief theoretical framework. *Schizophr Bull* 2016;42:870-3.
- Bak M, Drukker M, Hasmi L et al. An n=1 clinical network analysis of symptoms and treatment in psychosis. *PLoS One* 2016;11:e0162811.
- Rhemtulla M, Fried EI, Aggen SH et al. Network analysis of substance abuse and dependence symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:230-7.
- Boschloo L, van Borkulo CD, Rhemtulla M et al. The network structure of symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *PLoS One* 2015;10:e0137621.
- Boschloo L, Schoevers RA, van Borkulo CD et al. The network structure of psychopathology in a community sample of preadolescents. *J Abnorm Psychol* 2016;125:599-606.
- Goekoop R, Goekoop JG. A network view on psychiatric disorders: network clusters of symptoms as elementary syndromes of psychopathology. *PLoS One* 2014;9:e112734.
- Borsboom D, Cramer AOJ, Schmittmann VD et al. The small world of psychopathology. *PLoS One* 2011;11:e27407.

35. Tio P, Epskamp S, Noordhof A et al. Mapping the manuals of madness: comparing the ICD-10 and DSM-IV-TR using a network approach. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
36. Kossakowski JJ, Epskamp S, Kieffer JM et al. The application of a network approach to health-related quality of life: introducing a new method for assessing HRQoL in healthy adults and cancer patients. *Qual Life Res* 2015;25:781-92.
37. Cramer AOJ, van der Sluis S, Noordhof A et al. Dimensions of normal personality as networks in search of equilibrium: you can't like parties if you don't like people. *Eur J Pers* 2012;26:414-31.
38. Woodward J. *Making things happen: a theory of causal explanation*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
39. Pearl J. *Causality: models, reasoning and inference*. Cambridge: MIT Press, 2000.
40. Jokela M, Virtanen M, Batty GD. Inflammation and specific symptoms of depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1-6.
41. Insel TR, Cuthbert BN. *Brain disorders? Precisely*. *Science* 2015;348:499-500.
42. Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD et al. A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychol Med* 1996;26:371-80.
43. Wichers M, Geschwind N, van Os J et al. Scars in depression: is a conceptual shift necessary to solve the puzzle? *Psychol Med* 2009;40:359-65.
44. Kramer I, Simons CJP, Wigman JTW et al. Time-lagged moment-to-moment interplay between negative affect and paranoia: new insights in the affective pathway to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:278-86.
45. Nolen-Hoeksema S, Watkins ER. A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology. Explaining multifinality and divergent trajectories. *Perspect Psychol Sci* 2011;6:589-609.
46. Kim NS, Ahn W. Clinical psychologists' theory-based representations of mental disorders predict their diagnostic reasoning and memory. *J Exp Psychol Gen* 2002;131:451-76.
47. Frewen PA, Allen SL, Lanius RA et al. Perceived Causal Relations: novel methodology for assessing client attributions about causal associations between variables including symptoms and functional impairment. *Assessment* 2012; 19:480-93.
48. Frewen PA, Schmittmann VD, Bringmann LF et al. Perceived causal relationships between anxiety, posttraumatic stress and depression: extension to moderation, mediation, and network analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2013;4:20656.
49. 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.
50. Wigman JTW, Van Os J, Borsboom D et al. Exploring the underlying structure of mental disorders: cross-diagnostic differences and similarities from a network perspective using both a top-down and a bottom-up approach. *Psychol Med* 2015;45:1-13.
51. Wichers M. The dynamic nature of depression: a new micro-level perspective of mental disorder that meets current challenges. *Psychol Med* 2014; 44:1349-60.
52. Bringmann LF, Madeline LP, Vissers N et al. Assessing temporal emotion dynamics using networks. *Assessment* (in press).
53. Pe ML, Kircanski K, Thompson RJ et al. Emotion-network density in major depressive disorder. *Clin Psychol Sci* 2015;3:292-300.
54. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
55. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
56. Cramer AOJ. *The glue of (ab)normal mental life: networks of interacting thoughts, feelings and behaviors*. Doctoral dissertation, University of Amsterdam, 2013.
57. Cramer AOJ, van Borkulo CD, Giltay EJ et al. Major depression as a complex dynamic system. *PLoS One* (in press).
58. van der Maas HLJ, Molenaar PCM. Stages of cognitive development: an application of catastrophe theory. *Psychol Rev* 1992;99:395-417.
59. Wakefield JC. The concept of disorder as a foundation for the DSM's theory-neutral nosology: response to Folette and Houts, Part 2. *Behav Res Ther* 1999;10:1001-27.
60. Epskamp S, Maris G, Waldorp LJ et al. Network psychometrics. In: Irwing P, Hughes D, Booth T (eds). *Handbook of psychometrics*. New York: Wiley (in press).
61. Marsman M, Maris G, Bechger T et al. Bayesian inference for low-rank Ising networks. *Sci Rep* 2015;5:9050.

DOI:10.1002/wps.20375

# La conceptualización actual de los síntomas negativos en la esquizofrenia

STEPHEN R. MARDER<sup>1</sup>, SILVANA GALDERISI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Desert Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center, Semel Institute for Neuroscience at UCLA, Los Angeles, CA, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy

*Los síntomas negativos por mucho tiempo se han conceptualizado como un aspecto central de la esquizofrenia. Desempeñan un rol clave en el desenlace funcional del trastorno y su tratamiento representa una necesidad importante no satisfecha. Las mejoras en la definición, la caracterización, los instrumentos de evaluación y los modelos experimentales son necesarias para poder fomentar la investigación dirigida a idear intervenciones eficaces. Recientemente se ha llegado a un consenso sobre los siguientes aspectos: a) se han de considerar cinco constructos como síntomas negativos, es decir, afecto embotado, alogia, anhedonia, aislamiento social y avolición; b) para cada constructo, los síntomas debidos a factores identificables, como efectos de medicación, síntomas psicóticos o depresión, se deben distinguir de los que se consideran como primarios; c) los cinco constructos se agrupan en dos factores, uno que incluye el afecto embotado y la alogia, y el otro, que consiste en anhedonia, avolición y aislamiento social. En este artículo, para cada constructo informamos la definición actual: resaltamos las diferencias entre los principales instrumentos de evaluación; ilustramos medidas cuantitativas, si están disponibles, y su relación con las evaluaciones basadas en escalas de evaluación; y describimos correlaciones así como modelos experimentales. Concluimos que: a) la evaluación de la dimensión de los síntomas negativos recientemente ha mejorado, pero incluso los instrumentos actuales basados en consenso de expertos fueron divergente en varios aspectos; b) la utilización de medidas objetivas podría contribuir a superar las incertidumbres en torno a la fiabilidad de las escalas de evaluación, pero estas medidas exigen más investigación y validación; c) los límites con otros componentes de enfermedades, en concreto neurocognición y cognición social, no están bien definidos; y d) sin reducir más la heterogeneidad dentro de la dimensión de síntomas negativos, es posible que los intentos por idear intervenciones satisfactorias conduzcan a grandes esfuerzos retribuidos con pequeñas recompensas.*

**Palabras clave:** Síntomas negativos, esquizofrenia, afecto embotado, alogia, anhedonia, aislamiento social, avolición, factor de expresión, factor experiencial, instrumentos de evaluación, medidas objetivas, tratamiento.

(World Psychiatry 2017;15:14-24)

Las primeras conceptualizaciones de los síntomas negativos de esquizofrenia datan de principios del Siglo XIX, cuando J. Haslam describió en personas jóvenes una enfermedad mental caracterizada por sensibilidad embotada e indiferencia afectiva<sup>1</sup>. J. Hughlings Jackson<sup>2</sup> consideró los síntomas negativos como reducciones de aspectos del funcionamiento cognitivo y emocional superior, y a la vez consideró los síntomas positivos como “fenómenos de liberación”, distorsiones episódicas o exageraciones del funcionamiento normal. E. Kraepelin<sup>3</sup> describió los síntomas negativos de demencia precoz como un “debilitamiento de las actividades emocionales que permanentemente forman los móviles esenciales de la volición, el embotamiento emocional, la falla de las actividades mentales, la pérdida del dominio de la volición, del emprendimiento y de la capacidad para la acción independiente”, en tanto que E. Bleuler consideró el embotamiento afectivo y el aislamiento emocional como “fundamentales” para la esquizofrenia y definió las alucinaciones, los delirios y la catatonía como aspectos de las exacerbaciones agudas<sup>4</sup>.

A pesar de la considerable atención que han recibido en estos años, los síntomas negativos por mucho tiempo se han descuidado en el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia. En la década de 1970, Strauss et al.<sup>5</sup>, desarrollaron un renovado interés en estos síntomas, al reafirmar la índole primaria y crónica de los síntomas negativos y a la vez considerar los síntomas positivos como una reacción transitoria inespecífica al estrés o a causas biológicas.

Durante la década de 1980, T. Crow<sup>6</sup>, propuso un enfoque dicotómico a la clasificación de la esquizofrenia al describir dos subtipos: tipo I, caracterizado por síntomas positivos (alucinaciones y delirios), respuesta favorable a medicación antipsicótica, buenas capacidades cognitivas y aumento de los receptores D2 dopaminérgicos, y tipo II, caracterizado por síntomas negativos (afecto embotado, pobreza de lenguaje y pérdida de la motivación), respuesta deficiente a antipsicóticos, alteraciones cognitivas y anomalías neuroanatómicas. N. Andreasen<sup>7</sup> también describió un subtipo positivo, uno negativo y uno mixto de la esquizofrenia.

Sin embargo, este enfoque dicotómico mostró varias limitaciones, incluida la falta de estabilidad diagnóstica en el curso del tiempo<sup>8,9</sup> implicaciones para el pronóstico limitadas<sup>10,11</sup>, y una incongruencia con el análisis de factores psicopatológicos de la esquizofrenia, lo que sistemáticamente generó más de dos factores<sup>12,13</sup>.

Carpenter et al.<sup>14</sup> introdujeron el concepto de la esquizofrenia por déficit para identificar a un grupo relativamente homogéneo de pacientes caracterizados por presentar síntomas negativos primarios persistentes desde la primera vez, déficit cognitivo, inicio insidioso, ajuste premórbido deficiente y pronóstico general desfavorable<sup>15,16</sup>. La investigación subsiguiente apoyó en parte la hipótesis de que la esquizofrenia por déficit es una entidad patológica diferente más que el peor extremo de un proceso continuo de gravedad en la esquizofrenia<sup>15,17-21</sup>.

No obstante el rol de los síntomas negativos en su caracterización y pronóstico, la esquizofrenia puede diagnosticarse ante la falta de estos síntomas, aunque cabe esperar que el enfoque dimensional propuesto por el DSM-5 resulte en una mayor atención a este aspecto clave del trastorno.

En tiempos más recientes, la evidencia acumulada en torno a la repercusión de los síntomas negativos en el funcionamiento en la vida real de personas con esquizofrenia<sup>22,30</sup>, así como el desarrollo de nuevas moléculas<sup>32,33</sup>, tratamientos de estimulación y programas psicológicos dirigidos específicamente a estos síntomas<sup>34,35</sup>, han generado un renovado interés en las conceptualizaciones de los síntomas negativos.

Cada vez se reconoce más que los instrumentos que se pueden utilizar para evaluar los síntomas negativos incluyen algunos aspectos no relevantes a este concepto<sup>36-38</sup>. Por ejemplo, la escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos (SANS)<sup>39</sup> incluye aspectos como la inatención, pobreza del contenido del lenguaje, aumento de la latencia de respuesta, bloqueos, afecto inadecuado, cuidado personal e higiene deficientes, que no están relacionados con la dimensión negativa de la esquizofrenia. La subescala negativa de la Escala del Síndrome Positivo y Nega-

tivo (PANSS)<sup>40</sup> incluye dificultad en el pensamiento abstracto y estereotípico, cuya relación con la dimensión negativa es muy cuestionable<sup>41</sup>. El factor 2 de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS)<sup>42</sup>, a menudo utilizada como una medida sustitutiva para los síntomas negativos, comprende el aislamiento emocional (es decir, la deficiencia en la relación con el entrevistador y la situación de la entrevista), lo cual puede deberse a delirios paranoides o desorganización, y el retraso motor (es decir, la reducción en el nivel de energía), que podrían deberse a depresión o catatonia.

Durante la última década se ha llegado a un amplio consenso sobre la inclusión de cinco constructos en la dimensión de síntomas negativos: afecto embotado, alogia, anhedonia, aislamiento social y avoliación<sup>43-46</sup>. A continuación analizamos la definición actual de cada constructo; las diferencias entre los principales instrumentos de evaluación, las medidas cuantitativas disponibles y su relación con las evaluaciones basadas en escalas de evaluación; así como las correlaciones y los modelos experimentales. Se analiza la evidencia de que los cinco constructos se reflejan en una estructura de dos factores y se resaltan las futuras implicaciones para la investigación.

## AFECTO EMBOTADO

El afecto embotado es una disminución en la expresión observada de la emoción, es decir, la expresión facial y vocal y los gestos expresivos<sup>47-49</sup>. El término en la actualidad es preferible al afecto plano (indiferencia) y es diferente de éste, el cual representa el extremo de la gama del embotamiento.

El afecto embotado se incluye en las escalas de evaluación de síntomas negativos que se suelen utilizar, por ejemplo la PANSS, la SANS, la Entrevista para Evaluación Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS)<sup>45,46</sup>, y la Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS)<sup>50</sup>. Su evaluación se basa en la expresión espontánea de la emoción que se observa durante la entrevista clínica, o las expresiones de emoción en respuesta a instrucciones proporcionadas por el entrevistador, más que en la experiencia subjetiva de un rango emocional reducido.

En la escala PANSS, el enfoque de la evaluación es en la expresión facial y los gestos comunicativos. En la SANS, se toman en cuenta más características: expresión facial, gestos expresivos, contacto con la vista, reactividad afectiva e inflexiones vocales. Algunas de las características incluidas en la evaluación del afecto embotado mediante la SANS no aparecen en los instrumentos desarrollados más recientemente para la evaluación de los síntomas negativos: en concreto, el afecto inadecuado en la actualidad se considera como un aspecto de la desorganización, si bien la disminución de los movimientos espontáneos se considera inespecífica y más relevante para la evaluación de la depresión. Tanto en la escala CAINS como en la BNSS, la expresión facial, la expresión vocal y los gestos expresivos se califican como manifestaciones de afecto embotado.

La expresión facial se ha medido utilizando sistemas de codificación observacionales, como el Sistema de Codificación de la Acción Facial y su variante de emoción<sup>51,52</sup>, el Sistema de Codificación de la Expresión Facial<sup>53</sup>. La mayoría de los estudios han informado que los pacientes con esquizofrenia, tanto medicados como no medicados, en comparación con los testigos sanos, muestran reducción de las expresiones faciales de todas las emociones que afectan tanto a la frecuencia como a la intensidad, hasta la falta total de cambios durante una conversación y en respuesta a diferentes estímulos dirigidos a desencadenar

una respuesta emocional<sup>54</sup>. En general, se ha comunicado una correlación significativa con el afecto embotado<sup>54</sup>.

Estudios basados en electromiografía han proporcionado medidas objetivas de las expresiones faciales. La mayoría de ellos informaron que, en respuesta a estímulos emocionales, los individuos con esquizofrenia tienen una actividad equivalente o menos zigomática (típicamente asociada a emociones positivas) y actividad de corrugadores equivalente o mayor (que suele asociarse a emociones negativas)<sup>55-58</sup>. El aumento de la actividad de los músculos corrugadores superciliares no necesariamente indica una mayor expresión de la emoción en sujetos con esquizofrenia, ya que la actividad de estos músculos también refleja esfuerzo, concentración o desconcierto. Además, aun cuando los individuos con esquizofrenia no tuviesen alteraciones en estas microexpresiones sutiles de las emociones, su incapacidad para mostrar expresiones observables claramente detectables por las personas con las que interactúan, todavía tendría un impacto en sus interacciones sociales. Healey et al.<sup>59</sup> investigaron cuán bien el público general, es decir, no los profesionales clínicos o los examinadores de investigación, reconocen las expresiones de la emoción facial de personas con esquizofrenia, en comparación con las expresiones de individuos sanos, y descubrieron que las expresiones faciales de las personas con esquizofrenia eran peor reconocidas y más fácilmente mal identificadas como neutras.

La mayor parte de los estudios que han comparado la expresión vocal en individuos con esquizofrenia frente a sujetos sanos han informado expresiones espontáneas exactas y de emoción vocal voluntaria en los primeros. La alteración afecta a todos los parámetros del lenguaje, lo que señala un déficit global de prosodia<sup>60</sup>.

Los estudios dirigidos a proporcionar una evaluación objetiva de la expresión vocal en individuos con esquizofrenia utilizaron métodos de análisis acústico computarizado del lenguaje. Esos estudios confirmaron el déficit de expresión vocal en sujetos con esquizofrenia en comparación con individuos sanos. Sin embargo, la magnitud del déficit señaló un menor grado de alteración con respecto a las escalas de evaluación de síntomas<sup>61</sup>. Los motivos de esta discrepancia no están del todo claros. La expresión vocal es un constructo complejo y probablemente multidimensional, y se necesita investigación para esclarecer cuáles aspectos de este constructo son más pertinentes a las alteraciones de la esquizofrenia.

Los gestos expresivos comprenden los realizados con las manos, la cabeza (por ejemplo, asentir), los hombros (encogerse de hombros) y el tronco (por ejemplo, inclinarse hacia adelante). En las interacciones sociales, ayudan a definir quién está hablando con quién, quién hablará después, el nivel recíproco de la comprensión, el interés y la atención a la conversación que se está llevando a cabo. Una serie de estudios de observación de la conducta del paciente durante las interacciones bidireccionales con un psiquiatra han comunicado una reducción general de la conducta no verbal de los pacientes, lo que incluye el movimiento de la cabeza y el cuerpo, la mirada y los gestos<sup>62,64</sup>.

El efecto embotado se observa en individuos con esquizofrenia, tanto con como sin medicación, lo que excluye por tanto la posibilidad de que el síntoma siempre sea causado por antipsicóticos<sup>65-67</sup>.

La posibilidad de que una disminución de la expresión de la emoción se deba a una reducción de la experiencia de emoción interna del sujeto no está respaldada por la evidencia disponible, sobre todo para las emociones negativas<sup>54,60</sup>. Los hallazgos sobre emociones positivas son más controvertibles y serán descritos en la sección sobre anhedonia.

La principal hipótesis sobre la patogenia del afecto embotado y sus componentes (disminución de la expresión facial y vocal y de los gestos expresivos), comprende anomalías en la identificación y discriminación de la emoción y, más en general, la percepción de señales sociales no verbales, afecto facial, prosodia y gestos corporales) o los déficit en la actividad motora. Por lo que respecta a la primera hipótesis, se han comunicado en varios estudios deficiencias en la percepción de las señales sociales no verbales<sup>68,69</sup>. Sin embargo, no se ha identificado de manera congruente una relación entre el déficit en la percepción de señales sociales no verbales y una disminución de la expresión de la emoción o los síntomas negativos<sup>70</sup>.

Por lo que respecta a la hipótesis alternativa, es decir, un déficit de la expresión motora<sup>54,1</sup>, vale la pena mencionar que los pacientes con anomalías motoras son propensos a alteraciones en la comunicación no verbal. Los mecanismos fundamentales pueden variar (por ejemplo, anomalía de los ganglios basales o disfunciones del lóbulo frontal) y pueden diferir para diversos componentes incluidos en la evaluación del afecto embotado. Se ha planteado recientemente la hipótesis de un funcionamiento anormal del sistema de neuronas en espejo<sup>72</sup>. La hipótesis podría vincular el déficit de la percepción social a las anomalías motoras, al presuponer que una disfunción en el mecanismo en espejo de la conducta de gestos, puede ser parte subyacente a las dificultades de los pacientes para producir gestos tras la demostración por el examinador (imitación) o los comandos verbales (pantomima). Sin embargo, no podemos suponer que los mecanismos subyacentes a la imitación o la pantomima también son aplicables a la conducta expresiva espontánea.

## ALOGIA

La alogia se define como reducción de la cantidad de lenguaje y de su elaboración espontánea. Se evalúa utilizando por lo general escalas de evaluación de síntomas negativos, como PANNS, SANS, CAINS y BNSS. Su evaluación está basada en la producción de lenguaje del sujeto durante la entrevista clínica. El profesional clínico evalúa la tendencia para dar respuestas a preguntas en breve, si no en monosílabos, durante toda la entrevista. En la conceptualización actual, la alogia no alude al contenido empobrecido del lenguaje.

En la PANSS, el síntoma se denomina “falta de espontaneidad y fluidez de la conversación” y se describe como una disminución del flujo normal de la comunicación a consecuencia de apatía, avolición, actitud defensiva o alteraciones cognitivas. El apartado relevante evalúa tanto la cantidad de lenguaje como la actitud del sujeto para evitar la comunicación, en tanto que la última no se considera como relevante en otros instrumentos de evaluación (de hecho, una reducción de la cantidad de lenguaje dirigida a evitar la comunicación puede reflejar características psicóticas, por ejemplo, delirio de persecución).

En la SANS, además de la reducción en la cantidad de lenguaje (pobreza de lenguaje), la alogia comprende varios apartados excluidos en instrumentos de evaluación recién desarrollados para los síntomas negativos, es decir, pobreza de contenido del lenguaje, bloqueo y aumento de la latencia de respuesta. De hecho, la pobreza del contenido del lenguaje puede deberse a un trastorno formal del pensamiento (por ejemplo, circunstancialidad o descarrilamiento), ansiedad o perseveración.

La BNSS proporciona apartados separados para la cantidad de lenguaje y la elaboración espontánea (es decir, la cantidad de información proporcionada más allá de lo que es estrictamente

necesario para responder a las preguntas del entrevistador, independientemente de su relevancia o importancia), en tanto que la CAINS contiene un solo apartado para la cantidad de lenguaje y no evalúa la elaboración espontánea.

Cohen et al.<sup>73</sup> llevaron a cabo un metanálisis de estudios utilizando un análisis objetivo del lenguaje natural en pacientes con esquizofrenia, en comparación con testigos no psiquiátricos. Descubrieron que la reducción en la producción del lenguaje (que refleja alogia), tenía gran magnitud de efecto ( $d = -0,80$ ;  $k = 13$ ), principalmente impulsada por medidas de conducta de pausa, por contraposición a otros aspectos del lenguaje, como el número de palabras o expresiones, que también estaban reducidas, pero con una magnitud de efecto moderada. Se necesita más investigación para determinar si el criterio de la gravedad de la alogia por los profesionales clínicos se basa principalmente en el número y la duración de las pausas.

Varios estudios parecen indicar una relación entre la alogia y el desempeño deficiente en las tareas de fluidez verbal<sup>74,77</sup>. De acuerdo con Fervaha et al.<sup>78</sup>, la relación con la fluidez verbal es específica de la alogia, es decir, no generalizable a otros síntomas negativos, lo que indica que los dos constructos evalúan un mecanismo subyacente común. Ese mecanismo podría ser un déficit de la capacidad para recuperar información de la memoria<sup>79</sup>, ya que investigación previa demostró que un déficit de recuperación controlada afecta específicamente a la latencia entre las palabras producidas en las tareas de fluidez de categoría<sup>80,81</sup>.

La recuperación controlada probablemente implica por lo menos dos componentes, es decir, la activación controlada de la información en la memoria y la selección de la información específica de lo recuperado<sup>82</sup>. Los dos aspectos se asocian a la actividad de diferentes regiones del cerebro: la corteza prefrontal ventrolateral anterior izquierda y la corteza prefrontal meso-ventrolateral izquierda, respectivamente. Podría ser interesante en investigaciones futuras sobre la alogia en la esquizofrenia desentrañar los diferentes componentes cognitivos de la recuperación controlada.

Cohen et al.<sup>61,63</sup> han desarrollado el modelo de limitación de recursos cognitivos, aduciendo que la producción de lenguaje en situaciones sociales plantea grandes exigencias en múltiples procesos cognitivos. Si son limitados los recursos cognitivos, los pacientes reducirán su producción de lenguaje. La relación de la alogia con los deficiencias cognitivas que afectan la recuperación controlada<sup>79</sup>, la memoria semántica<sup>84</sup> y la fluidez verbal<sup>75</sup>, no se contrapondrían a esta hipótesis. Las correlaciones negativas más potentes de la capacidad cognitiva general con la alogia y el afecto embotado que con avolición/apatía y aislamiento social<sup>29,85</sup>, respaldarían el modelo de limitación de recursos cognitivos.

## ANHEDONIA

La anhedonia, es decir, la disminución de la capacidad para experimentar emociones placenteras habitualmente se ha considerado como una manifestación central tanto de la depresión como de la esquizofrenia<sup>86</sup>. Sin embargo, este aspecto ha resultado más complejo de lo que antes se consideraba. De hecho, aunque las experiencias de emoción positiva durante las evaluaciones clínicas basadas en entrevistas parecen estar reducidas en personas con esquizofrenia, la utilización de procedimientos de inducción de emoción bajo condiciones de laboratorio controladas ha demostrado que los pacientes con esquizofrenia difieren de los testigos no psiquiátricos en sus reacciones subjetivas a los estímulos con carga emocional<sup>54,87,88</sup>. Esta discrepancia con los hallazgos previos de altas tasas de anhedonia en la esquizofrenia

se atribuye a limitaciones de los instrumentos de autoevaluación, que al parecer son más cognitivamente exigentes que las medidas basadas en laboratorio, que a menudo se basan en procesos cognitivos complejos sujetos a sesgos sistemáticos<sup>89,90</sup>, o que reflejan altas tasas de depresión concomitante<sup>91</sup>.

De acuerdo con investigación reciente, el constructo anhedonia se debe dividir en al menos dos aspectos diferentes: una experiencia reducida de placer derivado de actividades placenteras corrientes, también llamada anhedonia consumatoria, que parece estar relativamente íntegra en la esquizofrenia, y una reducción en la capacidad para prever el placer futuro, también denominada anhedonia anticipatoria, que parece caracterizar a las personas con esquizofrenia<sup>92-94</sup>. Sin embargo, algunos estudios no lograron confirmar que la anhedonia anticipatoria es específica de la esquizofrenia, ya que también se observó en pacientes deprimidos<sup>95</sup>. Además, estos aspectos del déficit de la experiencia hedónica en la esquizofrenia más a menudo se consideran como parte del constructo multifacético de la motivación, en la cual la capacidad prever la recompensa y el placer es importante para motivar la conducta dirigida a lograr una experiencia placentera esperada, pero no actualmente disponible<sup>96</sup>.

La evaluación de la anhedonia no es homogénea en las escalas de evaluación. Ese síntoma no está incluido en la subescala negativa de la PANSS. En la SANS, se evalúa junto con el aislamiento social, tomando en cuenta el interés del sujeto por actividades recreativas y sexuales, así como su capacidad para sentir intimidad y cercanía, y para establecer y mantener relaciones con amigos y compañeros; no se hace ninguna distinción entre la anhedonia consumatoria y la anticipatoria.

En la BNSS, la anhedonia se evalúa por tres aspectos separados que miden intensidad y frecuencia del placer pasado (semana previa) e intensidad del placer futuro. Cada apartado evalúa el placer recreativo, social, laboral/escolar y físico. La evaluación frecuente no exige un recuento preciso de actividades en la última semana, sino más bien una consideración global de la conducta en relación con las características demográficas de la persona.

En la CAINS, la anhedonia se evalúa mediante cinco apartados: dos de ellos miden la frecuencia de las actividades recreativas y sociales en la semana previa, en tanto que los otros tres miden la frecuencia esperada de actividades placenteras en trabajo/escuela, sociales y recreativas en la siguiente semana. No se incluye ningún apartado para el placer físico.

Strauss y Gold<sup>97</sup> identificaron una escasa convergencia entre los apartados de CAINS y BNSS que evalúan la anhedonia, y ofrecieron varias posibles explicaciones para el hallazgo; a saber: a) la BNSS evalúa tanto la intensidad como la frecuencia de las actividades en la última semana y sólo la intensidad esperada de las actividades placenteras futuras, en tanto que la CAINS sólo considera la frecuencia; b) la BNSS evalúa cuatro dominios de actividad placentera (actividades laborales/escolares, recreativas, físicas y sociales), en tanto que la CAINS evalúa dos dominios (actividades sociales y recreativas); c) la BNSS fomenta el empleo de preguntas de sondeo para ayudar al sujeto a identificar actividades placenteras previas y futuras, en tanto que la CAINS resalta la importancia de evitar preguntas de sondeo relevantes al placer esperado, en virtud de que la meta clínica es evaluar la capacidad para generar estos sucesos y actividades esperados.

Además de las escalas de evaluación, se cuenta con varios instrumentos de autoevaluación, no desarrollados y validados para la esquizofrenia específicamente, para medir la anhedonia, por ejemplo, la Escala de Anhedonia Social (SAS) revisada<sup>98</sup>, que evalúa el placer en las actividades sociales; la Escala de

Anhedonia Física (PAS) revisada<sup>99</sup>, que mide el placer para los estímulos físicos; la Escala de Experiencia Temporal del Placer (TEPS)<sup>100</sup>, que evalúa el placer anticipativo como rasgo y el placer consumatorio; y la Escala de Placer Interpersonal Anticipativo y Consumatorio (ACIPS)<sup>101</sup>, que evalúa el placer social tanto consumatorio como anticipatorio.

Hasta ahora, en escasos estudios se han explorado las correlaciones entre la anhedonia autoevaluada y la evaluada por un observador. En general, las medidas al parecer no están bien correlacionadas<sup>97,102,103</sup>. En investigación futura se ha de abordar si esto se debe a la diferente modalidad de evaluación o a las diferentes facetas de anhedonia exploradas por los diversos instrumentos.

Las anomalías de la experiencia de placer en la esquizofrenia también se han conceptualizado como dificultades para notificar experiencias pasadas o futuras<sup>54</sup>, y se ha propuesto evitar el término “anhedonia” y remplazarlo con “reducción de la conducta de búsqueda de placer” o “creencias de escaso placer”<sup>54,104</sup>. La evidencia reciente de la neurociencia cognitiva parece brindar apoyo a esta conceptualización, ya que demuestra que la anticipación de sucesos futuros se basa en los mismos procesos neurales que intervienen en la memoria episódica<sup>105,106</sup>.

En resumen, el punto de vista prevaleciente hoy en día es que las personas con esquizofrenia tienen conservada la capacidad de experimentar placer consumatorio, pero muestran un déficit en la anticipación del placer y la capacidad para llevar a cabo conductas de búsqueda de placer. El mecanismo subyacente a estas disfunciones puede ser relevante para algunos aspectos de la motivación (por ejemplo, anticipación de la recompensa o evaluación del esfuerzo), o del funcionamiento cognitivo (alteración de la memoria episódica que interviene en la capacidad del sujeto para recordar experiencias placenteras previas).

## AISLAMIENTO SOCIAL

El aislamiento social a menudo antecede al inicio de la esquizofrenia<sup>107</sup>, y también se presenta en el trastorno de personalidad esquizoide y en el autismo<sup>108,109</sup>. Todavía no se han dilucidado aspectos comunes y diferencias en la fenomenología y la fisiopatología de estos trastornos.

En personas con esquizofrenia, el aislamiento social en la actualidad se define como una reducción de la iniciativa social, a consecuencia de un menor interés en la formación de relaciones cercanas con otros. No debe definirse en términos puramente conductuales (es decir, si el sujeto tiene o no tiene interacciones sociales y relaciones cercanas), sino principalmente como una reducción de la motivación para los contactos sociales (es decir, si el sujeto aprecia y desea las interacciones sociales y los vínculos sociales estrechos)<sup>46,50</sup>.

Una reducción de las actividades y los contactos sociales puede ser secundaria a factores como los delirios y las alucinaciones, que pueden deteriorar las relaciones y otros vínculos sociales; la suspicacia o la depresión del estado de ánimo, que pueden inducir a la retirada de la vida social; o la falta de oportunidades para establecer y mantener relaciones sociales. Esta diferenciación podría tener importantes implicaciones clínicas en la investigación: información adecuada sobre causas fundamentales identificables y tratables de síntomas negativos secundarios, podrían traducirse en mejor asistencia a las personas con esquizofrenia, aunque se necesita una investigación más sistemática en este sentido<sup>38,110</sup>.

En la evaluación del aislamiento social, tanto la SANS como la PANSS se basan principalmente en la conducta del sujeto. En

la SANS, el aislamiento social se evalúa mediante dos apartados incluidos en la misma subescala que la anhedonia: capacidad para sentir intimidad y cercanía, y relaciones con amigos y compañeros. Asimismo, en la PANSS, el aislamiento social se evalúa mediante dos apartados: empatía deficiente (evaluación basada en la conducta interpersonal observada en el curso de la entrevista) y el aislamiento pasivo, apático y social (evaluación basada en los informes sobre la conducta social del paciente, proporcionados por profesionales de la atención primaria o por familiares).

Las calificaciones en la CAINS y en la BNSS se basan en la motivación interna (interés y deseo por relaciones estrechas y amistades) y aspectos conductuales (participación actual en las actividades sociales). En la BNSS, la experiencia interna y la conducta social se evalúan mediante apartados diferentes. En la CAINS, los apartados del aislamiento social (motivación para las relaciones cercanas con familia, cónyuge o pareja, y la motivación para las amistades cercanas y las relaciones románticas) están incorporados en el apartado de motivación para relaciones sociales. Las correlaciones entre los apartados entre la BNSS y la CAINS son moderadas a altas<sup>97</sup>.

A pesar del rol fundamental que desempeña el aislamiento social en la evolución y el desenlace de la esquizofrenia, en pocos estudios se han explorado sus mecanismos fisiopatológicos. En la actualidad, el aislamiento social en su mayor parte se considera como amotivación social<sup>111-113</sup>, y los análisis de factores que demuestran que se carga en el mismo factor que la avolición brindan apoyo a este punto de vista<sup>43,49,112</sup>.

Felice Reddy et al.<sup>114</sup> investigaron el aislamiento social en la esquizofrenia utilizando el modelo de enfoque conductual de Gray (es decir, sistema de activación conductual, BAS, que se basa en un sistema de recompensa sensible a los estímulos apetitivos y a la terminación del castigo) y la evitación conductual (es decir, sistema de inhibición conductual, BIS, sensible a estímulos aversivos, activado por ansiedad, novedad y estímulo del temor, que interviene en inhibir la conducta) y clasificó a los sujetos de acuerdo con la presentación de síntomas negativos y diferentes niveles de puntuaciones en la BIS y la BAS. Entre los sujetos con síntomas negativos acentuados, los autores identificaron dos subgrupos con diferentes perfiles de enfoque/evitación que conducen al aislamiento social: uno caracterizado por tendencias de evitación (alta inhibición/activación moderada) y otro caracterizado por la falta de motivación para el acercamiento (escasa inhibición/escasa activación). El primer subgrupo estaba interesado en las relaciones, pero las evitaba porque las veía como aversivas y le provocaban ansiedad; el último no justificaba la amistad estrecha y mostraba menor interés en las personas y una reducción del impulso a desarrollar vínculos interpersonales cercanos. Sólo el último subgrupo cumpliría la definición actual de aislamiento social.

La investigación que aborda la relación entre el aislamiento social y la cognición social también merece atención. La cognición social designa las actividades mentales subyacentes a las interacciones sociales, lo que incluye la percepción, la interpretación y la generación de respuestas a las intenciones, las disposiciones y las conductas de otros<sup>115</sup>. Está alterada en personas con esquizofrenia y contribuye a su desenlace funcional desfavorable<sup>116-119</sup>. La relación entre el aislamiento social y la cognición social probablemente es compleja: la motivación reducida para participar en actividades sociales podría originar un desarrollo deficiente de la cognición social<sup>120</sup>, o la cognición social deficiente podría dar lugar a un fracaso para experimentar señales de recompensa durante las interacciones sociales y traducirse en anhedonia, motivación deficiente y aislamiento social.

Lamentablemente, los estudios generalmente han analizado la relación entre los síntomas negativos en general (no enfocados en el aislamiento social) y la cognición social. Los hallazgos han sido contradictorios, de manera que algunos autores describen relaciones significativas<sup>121-124</sup> y otros informan ninguna relación<sup>125-127</sup>. Los motivos de estas discrepancias pueden consistir en la falta de enfoque en el aislamiento social según se conceptúa y se mide en la actualidad, pero también el fracaso para controlar variables de confusión como disfunciones intelectuales, duración de la enfermedad o el uso de instrumentos de evaluación para los síntomas negativos que incluyen medidas cognitivas o síntomas de desorganización. Piskulic y Addington<sup>128</sup>, por ejemplo, informaron que el apartado de escalas negativas de la PANSS que surgía como factor predictor principal de la varianza en la cognición social era el pensamiento estereotípico, es decir, un apartado que las conceptualizaciones actuales no ubicarían entre los síntomas negativos. En consecuencia, aunque no se puede descartar un vínculo entre el aislamiento social y la cognición social, todavía habrá que esclarecer la magnitud y la índole de esta interrelación<sup>129,130</sup>.

También se ha concebido una relación entre las creencias disfuncionales y el aislamiento social: las expectativas negativas sobre recompensas futuras o éxito en las interacciones sociales conducirían a una pérdida de la motivación para participar en actividades sociales<sup>131</sup>.

En tiempos recientes varios estudios han señalado una participación de la oxitocina en el aislamiento social de pacientes con esquizofrenia, así como en las personas con trastornos de la gama del autismo. En vertebrados mamíferos, la oxitocina está implicada en la neuromodulación central de la conducta social y la investigación actual está tratando de esclarecer su rol en los circuitos neuronales finamente ajustados que subyacen a la interacción social. Se ha observado una relación entre las concentraciones de oxitocina endógena y una mayor gravedad de los síntomas negativos, entre ellos, aislamiento social<sup>132-134</sup>. La relevancia de estos hallazgos para la conceptualización actual del aislamiento social y sus posibles implicaciones para el tratamiento precisan más investigación.

## AVOLICIÓN

En la última década, ha habido un renovado interés en la avolición, también a causa de la evidencia de que este síntoma conduce a alteraciones graves en el funcionamiento en la vida real<sup>29,135</sup> y pronostica un desenlace funcional desfavorable<sup>136,137</sup> en personas con esquizofrenia.

En la actualidad la avolición se define como una reducción en el inicio y la persistencia de la actividad dirigida a metas. No existe un acuerdo sobre el grado de imbricación entre los términos avolición, disminución del impulso, amotivación y apatía, y a menudo se consideran intercambiables<sup>138</sup>. También es muy debatido si la definición y la evaluación de la avolición debiera basarse en la observación de la conducta del paciente por el evaluador o el cuidador, o el autoinforme del paciente de su participación en diferentes actividades o interés autodeclarado en participar en actividades.

Por lo que respecta al aislamiento social, se recomienda no basar las evaluaciones de la avolición únicamente en la conducta observada. De hecho, un fracaso para iniciar y persistir en las actividades dirigidas a metas, puede deberse a varios factores que no reflejan síntomas negativos (por ejemplo, creencias paranoides, depresión o falta de oportunidades). La evaluación siem-

pre debe incluir el deseo y el interés del sujeto por actividades dirigidas a metas.

Las escalas de evaluación clínica de la avolición implican una evaluación retrospectiva que suele combinar más de una fuente de información, cuya correspondencia raras veces se ha evaluado<sup>139</sup>. En la SANS, la apatía y la avolición se evalúan mediante tres apartados, todos enfocados en la conducta del sujeto: cuidados personales e higiene, inconstancia en el trabajo o en la escuela y astenia. En la PANSS, sólo un apartado realmente hace referencia a la avolición, es decir, aislamiento emocional, que se basa en el informe del cuidador sobre el interés y la participación emocional del paciente en la vida cotidiana. La BNSS consta de apartados diferentes para la experiencia interna de la avolición y la conducta de avolición; los dos apartados cubren la motivación para el trabajo y la escuela, la actividad recreativa, los autocuidados y el tiempo general invertido en inactividad. En la CAINS, la avolición se evalúa mediante dos apartados de la escala "motivación y placer": motivación para las actividades laborales y escolares y motivación para las actividades recreativas. La experiencia interna y la conducta se evalúan dentro de cada apartado individual, el autocuidado no se evalúa. Las correlaciones entre los apartados de la BNSS y la CAINS son moderados a altos, pero menores que los observados para el afecto embotado y la alogia<sup>97</sup>.

De acuerdo con nuestras concepciones actuales, la motivación es un constructo multifacético, que consiste en experiencia hedónica, predicción y otros elementos de la recompensa, como la evaluación de la recompensa, evaluación del esfuerzo, codificación de la contingencia acción-desenlace y procesos de toma de decisiones<sup>94</sup>. Este modelo multifacético es muy semejante a la reconceptuación de la motivación en el sistema de valencia positiva dentro del proyecto Criterios de Dominio de Investigación (RDoC)<sup>140</sup>, y en la última década se ha convertido en el objeto de varios modelos experimentales, que se analizarán brevemente de aquí en adelante.

La hipótesis de que una alteración en las funciones de recompensa erosiona los aspectos motivacionales de la dimensión negativa de la esquizofrenia ha recibido gran atención. Se ha esclarecido que muchos sujetos con esquizofrenia experimentan placer en la misma medida que sujetos saludables cuando realizan actividades placenteras durante la vida cotidiana o cuando están expuestos a estímulos placenteros<sup>92,141</sup>; sin embargo, es menos frecuente que se involucren en conductas dirigidas a obtener recompensas y desenlaces agradables<sup>142</sup>, debido a su deficiencia para anticipar recompensas futuras. Estudios sobre la anticipación de recompensas en la esquizofrenia se han enfocado en los fundamentos neurobiológicos de este proceso e informan de manera congruente una alteración en los mecanismos de predicción de recompensa mediados por los núcleos del cuerpo estriado<sup>93,143,144</sup>.

La capacidad para predecir una recompensa exige un proceso de aprendizaje. Por consiguiente, varios estudios se enfocaron en los procesos de aprendizaje de recompensas en la esquizofrenia y comunicaron dificultades cuando se solicita el aprendizaje rápido de señales de recompensa y ocurren cambios en los desenlaces y en las retroalimentaciones (por ejemplo, respuesta previamente recompensada seguida de castigo), en tanto que no se observan diferencias cuando los sujetos aprenden con muchos intentos (aprendizaje habitual/procedimiento)<sup>94,145,146</sup>.

También se ha considerado la posibilidad de que el déficit motivacional afecte a la capacidad para "representar información de valor", es decir, vincular las propiedades hedónicas de un estímulo con el estado interno del individuo (por ejemplo, el alimento es más valioso para una persona hambrienta), con el

retraso entre el estímulo y la recompensa, así como la necesidad de modificar contingencias de respuesta (un estímulo previamente recompensado que se llega a asociar con castigo). Hay evidencia de que la corteza prefrontal ventromedial interviene en la representación de valores de metas<sup>147</sup>.

Otro enfoque para comprender la relación entre la anticipación de recompensa y la avolición evalúa el grado de esfuerzo que un individuo está dispuesto a ejercer por una determinada cantidad de recompensa. La atención reciente se ha enfocado en paradigmas experimentales que miden el esfuerzo cognitivo, perceptual y físico. Los resultados iniciales de estudios que exploran las características psicométricas de diferentes medidas<sup>148</sup> parecen ser promisorios. Tareas que exigen un esfuerzo cada vez mayor, sean cognitivas o físicas, para obtener una recompensa monetaria; el nivel de esfuerzo aumenta de un estudio a otro para encontrar el "punto de equilibrio" del sujeto, es decir, el punto en el cual el sujeto ya no está dispuesto a esforzarse para obtener la recompensa ofrecida. Los sujetos con esquizofrenia tienden a tener puntuaciones en el punto de equilibrio más bajas o equivalentes a las de testigos, y un punto de equilibrio más bajo se asocia significativamente a una mayor gravedad del déficit motivacional<sup>149-154</sup>. Las regiones del cerebro que parecen intervenir en calcular el costo del esfuerzo esperado son la corteza prefrontal dorsomedial y la corteza insular<sup>155</sup>.

La hipótesis de que un déficit de las funciones ejecutivas contribuyen a la dificultad del sujeto para participar en actividades dirigidas a metas, también se ha visto respaldada por algunos hallazgos de la investigación<sup>156-158</sup>. Sin embargo, se han comunicado resultados incongruentes<sup>46,85</sup> y una evaluación más sistemática de los dos dominios ayudará a identificar motivos para las discrepancias.

No obstante el interés y el avance logrado por los modelos experimentales descritos, resulta claro que la interacción de los sistemas neurales que intervienen en la motivación es compleja, y probablemente apenas comenzamos a revelar su complejidad. Además del nivel neural, también el nivel psicopatológico necesita más refinación; en concreto, la evaluación debiera incluir diferentes instrumentos y fuentes de información y debieran resaltarse las posibles discrepancias. Además, debe abordarse la posibilidad de que personalizar la recompensa (por ejemplo, haciendo que la recompensa monetaria sea proporcional al ingreso del sujeto) pudiese tener una repercusión en las diferencias en el control del paciente y se ha de considerar con cuidado y posiblemente excluir fuentes de avolición secundaria.

## FACTORES DENTRO DE SÍNTOMAS NEGATIVOS

Los análisis de factores de síntomas negativos han demostrado que la estructura de estos síntomas no es unidimensional. En estudios enfocados en la SANS, han surgido una serie de factores que fluctúan de dos a cinco. Sin embargo, la estructura más reproducida y estable (sobre todo, después de excluir apartados no relacionados con síntomas negativos, como la inatención o el afecto inadecuado) constan de dos factores, es decir, disminución de la expresión y avolición<sup>37,159,160</sup>. Los análisis de factores en el Esquema para el Síndrome de Déficit (SDS)<sup>161</sup>, que comprende seis síntomas negativos (afecto restringido, rango emocional reducido, pobreza de lenguaje, reducción de intereses, disminución del sentido del propósito y reducción del impulso social), han confirmado la estructura de dos factores<sup>28,162,163</sup>. El mismo modelo se ha confirmado mediante análisis de factores de instrumentos de evaluación más recientes, la CAINS y la

BNSS<sup>40,50,164</sup>. En la literatura relevante, los dos factores suelen designarse con diferentes términos: la expresión reducida también se designa como factor de expresión, y la avoliación, como apatía o motivación y placer o el factor experiencial<sup>165</sup>.

Para la BNSS, seis apartados (expresión facial, gestos expresivos, expresión vocal, elaboración espontánea, cantidad de lenguaje y falta de ansiedad normal) se cargan en el factor expresivo, y siete (intensidad del placer esperado de actividades futuras, conductas de aislamiento social, experiencia interna de aislamiento social, conducta de avoliación, experiencia interna de avoliación, intensidad de placer durante las actividades e infrecuencia de placer durante las actividades), se cargan en el factor de avoliación/apatía. La estructura del factor parece ser independiente de la meditación<sup>37,160,162,166</sup> y mantenerse vigente en el curso del tiempo<sup>28</sup> y entre las culturas<sup>28,162,163,167</sup>.

En pocos estudios se ha tratado de identificar validadores externos de los dos subdominios de síntomas negativos. El factor de avoliación parece asociarse a un ajuste social premórbido más deficiente en la infancia, un inicio más insidioso de psicosis, disfunciones en el funcionamiento ejecutivo y en la abstracción y flexibilidad, y una preponderancia del género masculino<sup>70,157</sup>, en tanto que la disminución del factor de expresión, se relaciona con un inicio brusco de la psicosis, duración más prolongada de la hospitalización y alteración del desempeño cognitivo general<sup>70,85</sup>. Sin embargo, también se han comunicado hallazgos discrepantes, específicamente con respecto a las relaciones con el funcionamiento cognitivo<sup>29,158</sup>.

Investigaciones recientes han demostrado que los dos factores tienen una repercusión diferente en el desenlace psicosocial. De hecho, se ha identificado constantemente una fuerte relación entre la avoliación y un desenlace social deficiente<sup>137,157,168</sup>, en tanto que los hallazgos relevantes al subdominio expresivo han sido contradictorios, y por lo general negativos cuando se toma en cuenta simultáneamente el rol de la avoliación<sup>29,137,168</sup>. No se puede descartar la posibilidad de que el fuerte impacto de la avoliación en el funcionamiento en la vida real se deba a la imbricación parcial entre estos dos constructos. Sin embargo, hallazgos de estudios que utilizan instrumentos desarrollados para evaluar síntomas negativos con base en la experiencia interna (por ejemplo, falta de interés y motivación en diferentes actividades, alteración de la anticipación del desenlace de recompensas), en vez de aspectos de la conducta (por ejemplo, déficit para iniciar y persistir en actividades diferentes, que generalmente son el foco de la evaluación del funcionamiento en la vida real), se contrapondrían a esta posibilidad<sup>24,29,169</sup>.

En resumen, la estructura de dos factores parece ser muy reproducible para diferentes instrumentos, antecedente de medicación y fase de la enfermedad. Es recomendable que en la investigación futura sobre síntomas negativos se evite combinar los dos subdominios, a fin de no perder información relevante a los mecanismos fisiopatológicos y a la capacidad de cada factor para pronosticar el desenlace funcional.

## CONCLUSIONES

De tiempo en tiempo, ha cambiado la concepción de síntomas negativos. A veces se han considerado como una característica clave de la esquizofrenia, en otras ocasiones se ha descuidado debido a que son difíciles de evaluar de manera fiable. En la actualidad, los síntomas negativos se consideran como un aspecto central de la esquizofrenia con un valor fundamental en su desenlace funcional. Sin embargo, todavía se desconoce la fisiopatología de

los síntomas negativos primarios y persistentes y siguen siendo un reto importante en el tratamiento de quienes padecen el trastorno.

La evaluación de la dimensión del síntoma negativo ciertamente ha mejorado. Una importante serie de investigaciones ha esclarecido que algunos síntomas previamente incluidos en la dimensión de síntomas negativos —tales como inatención, pobreza de contenido del lenguaje, aumento de la latencia de respuesta, bloqueo, afecto inadecuado, cuidados personales e higiene deficiente— no son síntomas negativos. Los constructos que en la actualidad se consideran relevantes para la dimensión negativa son afecto embotado, alergia, anhedonia, aislamiento social y avoliación. Esta reconceptuación, entre otras, tiene la ventaja de reducir la imbricación de síntomas negativos con las dimensiones cognitivas, desorganización y depresión de la esquizofrenia.

Es difícil predecir si esto representará un consenso persistente. De hecho, si bien la necesidad para excluir constructos no relacionados con síntomas negativos es indiscutible, la selección y la definición de los constructos actuales debieran considerarse como un trabajo en progreso.

Como se resaltó para cada constructo, los instrumentos de evaluación generalmente utilizados varían en función de definiciones y modalidades de evaluación. La evaluación de la alergia y el afecto embotado proporcionada por la SANS y la PANSS, por ejemplo, está basada en apartados diferentes, algunos de los cuales ya no se consideran relevantes para el dominio de síntomas negativos (por ejemplo, pobreza de contenido del lenguaje, afecto inadecuado). La evaluación de la anhedonia, la avoliación y el aislamiento social también varían bastante: la anhedonia no se evalúa en la PANSS; se evalúa junto con el aislamiento social en la SANS; se subdivide en consumatoria y anticipatoria en la BNSS y la CAINS, pero no en la SANS. Además, la evaluación incluye anhedonia física en algunos instrumentos, pero no en otros, y algunas escalas se enfocan en la conducta, en tanto que en otras privilegian la experiencia interna del sujeto.

Además de las diferencias entre los instrumentos, las diferencias metodológicas dentro del mismo instrumento también podrían tener implicaciones importantes por lo que respecta a la fiabilidad de los hallazgos observados. De hecho, si bien la evaluación de algunos constructos (alergia y afecto embotado) se basa principalmente en la observación del evaluador durante la entrevista, para otros dominios (anhedonia, avoliación y aislamiento social), la evaluación se basa en el recuerdo del pasado reciente por parte del sujeto u otro informante.

La BNSS y la CAINS son consideradas por la mayoría de los expertos en este campo como lo más moderno para la evaluación de los constructos de dimensión negativa. Se han traducido a varios idiomas y se han utilizado en varios estudios clínicos. Los estudios multinacionales y multicéntricos dirigidos a adaptar estos instrumentos a diferentes contextos culturales y validarlos a través de etapas de enfermedad y antecedente de medicación, representan un posible paso en la estandarización de la evaluación de los síntomas negativos. Cabe esperar que esto se traducirá en hallazgos de investigación más congruentes y clínicamente relevantes.

En la comunidad científica también hay un interés creciente por los instrumentos autoevaluados que no exigen una inversión importante de tiempo y esfuerzo por parte de los profesionales clínicos, y posiblemente reflejan la experiencia interna del paciente. Sin embargo, todavía es dudosa la fiabilidad de estas medidas y la congruencia con los instrumentos de evaluación evaluados por los examinadores.

En futuros estudios dirigidos a esclarecer los sustratos neurobiológicos de los síntomas negativos o investigar nuevos com-

puestos o tratamientos potenciales, podrían ser útiles los diseños experimentales que toman en cuenta: a) la necesidad de distinguir síntomas negativos debidos a causas identificables (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, depresión o síntomas positivos) de los primarios, y b) la necesidad de evaluar síntomas negativos individuales. Se ha de resaltar que, mientras tanto, no hay evidencia que apoye la suposición de que un mecanismo fisiopatológico común subyazca a los constructos de síntomas negativos; por consiguiente, la utilización de una puntuación total para la dimensión negativa, aunque atractiva desde el punto de vista estadístico (al tener más de una variable con la cual lidiar con las estadísticas y tamaños de muestra apropiados), podrían evitarse conclusiones importantes relevantes a los constructos individuales.

La búsqueda de medidas objetivas representa un esfuerzo encomiable. Su limitación podría superar las actitudes subestimadas hacia los síntomas negativos, justificadas por la incertidumbre en torno a la fiabilidad de las escalas de evaluación. Sin embargo, merece atención la discrepancia con los datos proporcionados por las escalas de evaluación, ya que ha generado nuevas hipótesis y ha esclarecido la complejidad de los constructos, pero en algunos casos también podría conducir a conclusiones potencialmente engañosas. Por ejemplo, las medidas cuantitativas de la actividad de los músculos faciales que intervienen en la expresión emocional podrían no mostrar ninguna diferencia en pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos, pero la incapacidad de estos pacientes para mostrar expresiones observables, claramente detectables por las personas con las que interactúan, todavía tendría una repercusión importante en sus interacciones sociales.

La exclusión de algunos aspectos que previamente eran parte de la evaluación de síntomas negativos ha contribuido a reducir su imbricación con otras dimensiones de la enfermedad. Sin embargo, los límites en las relaciones con la neurocognición y la cognición social todavía no están bien definidos. La alogia, por ejemplo, al igual que la fluidez verbal deficiente, se ha conceptualizado como un déficit en la capacidad para recuperar información a partir de la memoria; un déficit similar podría subyacer a las dificultades en los gestos y las expresiones faciales; la anhedonia como dificultad para notificar experiencias pasadas o futuras podría depender de los mismos procesos neurales subyacentes a las disfunciones en la memoria episódica; y el aislamiento social podría ser el origen, así como el resultado de una cognición social deficiente. Más estudios, basados en diseños longitudinales o modelos de redes, podrían contribuir a esclarecer estos aspectos.

La heterogeneidad entre los diferentes constructos de dimensión negativa e incluso dentro de los mismos, no siempre se puede abordar considerando a todos ellos como medidas de variables de estudio. La estructura de dos factores, altamente reproducible en los diferentes instrumentos, el antecedente de medicación y la fase de la enfermedad, se han propuesto como una alternativa al uso de una puntuación total o de cinco puntuaciones diferentes. Sin embargo, la suposición de que los dominios dentro del mismo factor comparten los mismos mecanismos neurobiológicos y que estos mecanismos difieren entre los dos factores todavía tiene que fundamentarse mediante datos científicos. Hasta ahora no podemos descartar la posibilidad de que diferentes constructos se integren en el mismo factor debido a motivos diferentes de la neurobiología subyacente compartida, como el enfoque en los aspectos conductuales durante la entrevista para el afecto embotado y la alogia, frente al enfoque más introspectivo y retrospectivo para el factor de anhedonia/avoliación/aislamiento social.

Mientras tanto, se deben proseguir tanto los enfoques de conglomeración como de separación, sobre todo en estudios

que investiguen los mecanismos fisiopatológicos de los síntomas negativos. La identificación de diferentes procesos neurales subyacentes a diferentes síntomas y constructos podría implicar la necesidad de intervenciones terapéuticas con diferentes mecanismos de acción. Sin reducir la heterogeneidad dentro de la dimensión de síntomas negativos, los intentos por identificar tratamientos satisfactorios probablemente conduzcan a grandes esfuerzos retribuidos con pequeñas recompensas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haslam J. Observations on madness and melancholy. London: Callow, 1809.
2. Jackson JH. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep* 1885;5:105-29.
3. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. New York: Huntington, 1919.
4. Bleuler E. Dementia praecox, or the group of schizophrenias. New York: International Universities Press, 1950.
5. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;11:61-9.
6. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980;280:66-8.
7. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
8. Johnstone EC, Owen DG, Frith CD et al. The relative stability of positive and negative features in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;150:60-4.
9. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:63-72.
10. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptoms dimensions in schizophrenia: prediction and patterns of changes. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:352-60.
11. Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. *Schizophr Bull* 1985;11: 427-39.
12. Liddle PF, Barnes TRE. Syndromes of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:558-61.
13. Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-43.
14. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-83.
15. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 2008;7:143-7.
16. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:351-6.
17. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:165-71.
18. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002;159:983-90.
19. Galderisi S, Mucci A, Bitter I et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:196-204.
20. Mucci A, Galderisi S, Kirkpatrick B et al. Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;92:252-61.
21. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry* 2009;24:493-500.
22. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* 2008;63:505-11.
23. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125:152-60.

24. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;210:665-8.
25. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:449-55.
26. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res* 2015;166:9-16.
27. Foussias G, Agid O, Fervaha G et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:693-709.
28. Galderisi S, Bucci P, Mucci A et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res* 2013;147:157-62.
29. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.
30. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 2012;11:73-9.
31. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:788-99.
32. Goff DC. D-cycloserine in schizophrenia: new strategies for improving clinical outcomes by enhancing plasticity. *Curr Neuropharmacol* (in press).
33. Garay RP, Citrome L, Samalin L et al. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opin Pharmacother* 2016;19:1-16.
34. Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D et al. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:121-7.
35. Javitt DC. Current and emergent treatments for symptoms and neurocognitive impairment in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2015;1:107-20.
36. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:193-204.
37. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:406-11.
38. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006;32:259-73.
39. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa, 1984.
40. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
41. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16:537-45.
42. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
43. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006;32:238-45.
44. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-9.
45. Horan WP, Kring AM, Gur RE et al. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res* 2011;132:140-5.
46. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165-72.
47. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000;3:1049-56.
48. Henry JD, Green MJ, De Lucia A et al. Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting. *Schizophr Res* 2007;95:197-204.
49. Kirkpatrick B. Progress in the study of negative symptoms. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S101-6.
50. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The Brief Negative Symptom Scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-5.
51. Ekman P, Friesen WV. Measuring facial movement. *Environ Psychol Nonverbal Behav* 1976;1:56-75.
52. Ekman P, Friesen WV. *Facial Action Coding System: investigator's guide*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1978.
53. Kring AM, Sloan DM. The Facial Expression Coding System (FACES): development, validation, and utility. *Psychol Assess* 2007;19:210-24.
54. Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull* 2008;34:819-34.
55. Kring AM, Earnst KS. Nonverbal behavior in schizophrenia. In: Phillipot P, Coats E, Feldman RS (eds). *Nonverbal behavior in clinical settings*. New York: Oxford University Press, 2003:263-85.
56. Kring AM, Kerr SL, Earnst KS. Schizophrenic patients show facial reactions to emotional facial expressions. *Psychophysiology* 1999;36:186-92.
57. Wolf K, Mass R, Kiefer F et al. The influences of olanzapine on facial expression of emotions in schizophrenia – an improved facial EMG study. *German J Psychiatry* 2004;7:14-9.
58. Wolf K, Mass R, Kiefer F et al. Characterization of the facial expression of emotions in schizophrenia patients: preliminary findings with a new electromyography method. *Can J Psychiatry* 2006;51:335-41.
59. Healey KM, Pinkham AE, Richard JA et al. Do we recognize facial expressions of emotions from persons with schizophrenia? *Schizophr Res* 2010; 122:144-50.
60. Tremeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:59-70.
61. Cohen AS, McGovern JE, Dinzeo TJ et al. Speech deficits in serious mental illness: a cognitive resource issue? *Schizophr Res* 2014;160:173-9.
62. Brüne M, Sonntag C, Abdel-Hamid M et al. Nonverbal behavior during standardized interviews in patients with schizophrenia spectrum disorders. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:282-8.
63. Kupper Z, Ramseyer F, Hoffmann H et al. Video-based quantification of body movement during social interaction indicates the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:90-100.
64. Lavelle M, Healey PG, McCabe R. Is nonverbal communication disrupted in interactions involving patients with schizophrenia? *Schizophr Bull* 2013;39:1150-8.
65. Aghevli MA, Blanchard JJ, Horan WP. The expression and experience of emotion in schizophrenia: a study of social interactions. *Psychiatry Res* 2003;119:261-70.
66. Kring AM, Earnst KS. Stability of emotional responding in schizophrenia. *Behav Ther* 1999;30:373-88.
67. Kring AM, Neale JM. Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *J Abnorm Psychol* 1996;105:249-57.
68. Gur RE, Kohler CG, Ragland JD et al. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophr Bull* 2006;32:279-87.
69. Lepage M, Sergerie K, Benoit A et al. Emotional face processing and flat affect in schizophrenia: functional and structural neural correlates. *Psychol Med* 2011;41:1833-44.
70. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013;47:783-90.
71. Alpert M, Rosenberg SD, Pouget ER et al. Prosody and lexical accuracy in flat affect schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;97:107-18.
72. Walther S, Stegmayer K, Sulzbacher J et al. Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:338-45.
73. Cohen AS, Mitchell KR, Elvevåg B. What do we really know about blunted vocal affect and alolia? A meta-analysis of objective assessments. *Schizophr Res* 2014;159:533-8.

74. Stolar N, Berenbaum H, Banich MT et al. Neuropsychological correlates of alogia and affective flattening in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:164-72.
75. Joyce EM, Collinson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med* 1996;26:39-49.
76. Bowie CR, Harvey PD, Moriarty PJ et al. A comprehensive analysis of verbal fluency deficit in geriatric schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:289-303.
77. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL et al. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res* 2008;159:147-56.
78. Fervaha G, Takeuchi H, Foussias G et al. Using poverty of speech as a case study to explore the overlap between negative symptoms and cognitive dysfunction. *Schizophr Res* 2016;176:411-6.
79. Docherty AR, Berenbaum H, Kerns JG. Alogia and formal thought disorder: differential patterns of verbal fluency task performance. *J Psychiatr Res* 2011;45:1352-7.
80. Rohrer D, Wixted JT, Salmon DP et al. Retrieval from semantic memory and its implications for Alzheimer's disease. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1995;21:1127-39.
81. Unsworth N, Engle RW. The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychol Rev* 2007;114:104-32.
82. Badre D, Wagner AD. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 2007;45:2883-901.
83. Cohen AS, Morrison SC, Brown LA et al. Towards a cognitive resource limitations model of diminished expression in schizotypy. *J Abnorm Psychol* 2012;121:109-18.
84. Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Nohara S et al. Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr Res* 2005;74:91-100.
85. Hartmann-Riemer MN, Hager OM, Kirschner M et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:427-32.
86. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin* 1975;39:295-307.
87. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.
88. Llerena K, Strauss GP, Cohen AS. Looking at the other side of the coin: a meta-analysis of self-reported emotional arousal in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:65-70.
89. Barrett KC, Nelson-Goens GC. Emotion communication and the development of the social emotions. *New Dir Child Dev* 1997;77:69-88.
90. Robinson MD, Clore GL. Episodic and semantic knowledge in emotional self-report: evidence for two judgment processes. *J Pers Soc Psychol* 2002;83:198-215.
91. Kollias CT, Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ et al. Association of physical and social anhedonia with depression in the acute phase of schizophrenia. *Psychopathology* 2008;41:365-70.
92. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.
93. Mucci A, Dima D, Soricelli A et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med* 2015;45:1765-78.
94. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull* 2010;36:919-34.
95. Barch DM, Pagliaccio D, Luking K. Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: similarities and differences in depression and schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2016;27:411-49.
96. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S107-16.
97. Strauss GP, Gold JM. A psychometric comparison of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms and the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Bull* 2016;42:1384-94.
98. Eckblad ML, Chapman LJ, Chapman JP et al. The Revised Social Anhedonia Scale. Madison: University of Wisconsin, 1982.
99. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for Physical and Social Anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976;85:374-82.
100. Gard DE, Gard MG, Kring AM et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *J Res Pers* 2006;40:1086-102.
101. Gooding DC, Johnson Pflum M. The assessment of interpersonal pleasure: introduction of the Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale (ACIPS) and preliminary findings. *Psychiatry Res* 2014;215:237-43.
102. Engel M, Fritzsche A, Lincoln TM. Validation of the German version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Psychiatry Res* 2014;220:659-63.
103. Chan RC, Shi C, Lui SS et al. Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report. *Front Psychol* 2015;6:7.
104. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:364-73.
105. Buckner RL, Carroll DC. Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci* 2007;11:49-57.
106. Schacter DL, Addis DR, Buckner R. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:657-61.
107. Cannon M, Jones P, Gilvarry C et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997;154:1544-50.
108. Couture SM, Penn DL, Losh Met al. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol Med* 2010;40:569-79.
109. Kästner A, Begemann M, Michel TM et al. Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2015;15:115.
110. Horan WP, Blanchard JJ. Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophr Res* 2003;60:271-83.
111. Liemburg E, Castelein S, Stewart R et al. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res* 2013;47:718-25.
112. Messinger JW, Treméau F, Antonius D et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev* 2011;31:161-8.
113. Kaiser S, Lyne J, Agartz I et al. Individual negative symptoms and domains – Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr Res* (in press).
114. Felice Reddy L, Green MF, Rizzo S et al. Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: an evaluation of motivational profiles. *Schizophr Res* 2014;159:164-70.
115. Gallagher S, Varga S. Social cognition and psychopathology: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:5-14.
116. Archer J, Hay DC, Young AW. Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *Br J Clin Psychol* 1994;33:517-28.
117. Corrigan PW, Addis IB. The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;16:137-44.
118. Corrigan PW, Green MF. Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry* 1993;150:589-94.
119. Greig TC, Bryson GJ, Bell MD. Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:12-8.
120. Lin CH, Huang CL, Chang YC et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:231-7.
121. Bora E, Gökçen S, Kayahan B et al. Deficits of social-cognitive and social perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:95-9.
122. Shean G, Meyer J. Symptoms of schizophrenia and social cognition. *Psychiatry Res* 2009;170:157-60.
123. Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK et al. Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr Bull* 2010;36:680-7.

124. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM et al. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res* 2013;151:78-84.
125. Bertrand MC, Sutton H, Achim AM et al. Social cognitive impairments in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2007;95:124-33.
126. Mancuso F, Horan WP, Kern RS et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res* 2011;125:143-51.
127. Rassovsky Y, Horan WP, Lee J et al. Pathways between early visual processing and functional outcome in schizophrenia. *PsycholMed* 2011;41:487-97.
128. Piskulic D, Addington J. Social cognition and negative symptoms in psychosis. *Psychiatry Res* 2011;188:283-5.
129. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res* 2007;90:316-24.
130. Millan MJ, Fone K, Steckler T et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:645-92.
131. Beck AT, Grant PM, Huh GA et al. Dysfunctional attitudes and expectancies in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:43-51.
132. Keri S, Kiss I, Kelemen O et al. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci* 2009;4:287-93.
133. Rubin LH, Carter CS, Drogos L et al. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;124:13-21.
134. Strauss GP, Keller WR, Koenig JI et al. Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;162:57-61.
135. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A et al. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006;32:250-8.
136. Nakagami E, Xie B, Hoe M et al. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res* 2008;105:95-104.
137. Foussias G, Mann S, Zakzanis KK et al. Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 2009;115:333-7.
138. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull* 2010;36:359-69.
139. Tremeau F, Antonius D. Review: emotion identification deficits are associated with functional impairments in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2012;15:106.
140. 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.
141. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia – no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophr Bull* 2013;39:217-25.
142. Myin-Germeyns I, Delepaul PA, deVries MW. Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 2000;26:847-54.
143. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006;29:409-16.
144. Dowd EC, Barch DM. Anhedonia and emotional experience in schizophrenia: neural and behavioural indicators. *Biol Psychiatry* 2010;67:902-11.
145. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ et al. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull* 2008;34:835-47.
146. Waltz JA, Frank MJ, Robinson BM et al. Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry* 2007;62:756-64.
147. O'Doherty J. Multiple systems for the motivational control of behavior and associated neural substrates in humans. *Curr Top Behav Neurosci* 2016:291-312.
148. Reddy LF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: Part 1 – Psychometric characteristics of 5 paradigms. *Schizophr Bull* 2015;41:1045-54.
149. Strauss GP, Morra LF, Sullivan SK et al. The role of low cognitive effort and negative symptoms in neuropsychological impairment in schizophrenia. *Neuropsychology* 2015;29:282-91.
150. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol* 2014;123:387-97.
151. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK et al. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res* 2013;47:1590-6.
152. Gold JM, Strauss GP, Waltz et al. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry* 2013;74:130-6.
153. Hartmann MN, Hager OM, Reimann AV et al. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr Bull* 2015;41:503-12.
154. Wolf K, Maß R, Lambert M et al. Expression, identification and experience of emotions in mental diseases. An overview. *Nervenarzt* 2014;85:326-8.
155. Prevost C, Pessiglione M, Metereau E et al. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci* 2010;30:14080-90.
156. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16:916-28.
157. Faerden A, Friis S, Agartz I et al. Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2009;60:1495-503.
158. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:290-9.
159. Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J Psychiatry* 1995;152:1450-7.
160. Sayers SL, Curran PJ, Mueser KT. Factor structure and construct validity of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. *Psychol Assess* 1996;8:269-89.
161. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-23.
162. Kimhy D, Yale S, Goetz RR et al. The factorial structure of the Schedule for the Deficit Syndrome in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:274-8.
163. Nakaya M, Ohmori K. A two-factor structure for the Schedule for the Deficit Syndrome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;158:256-9.
164. Mucci A, Galderisi S, Merlotti E et al. The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015;30:641-7.
165. Strauss GP, Whearty KM, Morra LF et al. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophr Res* 2016;170:198-204.
166. Tremeau F, Goggin M, Antonius D et al. A new rating scale for negative symptoms: the Motor-Affective-Social Scale. *Psychiatry Res* 2008;160:346-55.
167. Emsley RA, Niehaus DJ, Mbangi NI et al. The factor structure for positive and negative symptoms in South African Xhosa patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:149-57.
168. Green MF, Helleman G, Horan WP et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1216-24.
169. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P et al. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133:193-8.

DOI:10.1002/wps.20385

# Las limitaciones y el futuro de la evaluación del riesgo de violencia

Las leyes para proteger al público de personas con enfermedades mentales que han cometido una agresión violenta datan desde el atentado al Rey George III por un exsoldado trastornado en 1800<sup>1</sup>. En los últimos 50 años, la suposición de que las enfermedades mentales son causa y a la vez predictoras de violencia han originado cambios en las leyes sobre salud mental que limitan el tratamiento involuntario a quienes se consideran peligrosos<sup>2</sup> y en la investigación de cómo evaluar el riesgo de violencia<sup>3</sup>.

La forma más común de evaluación del riesgo de violencia todavía es criterio establecido por un profesional clínico. Sin embargo, esta forma de evaluación carece de claridad, es vulnerable a los sesgos cognitivos y se basa en la experiencia y el conocimiento del profesional clínico. Las evaluaciones actuariales basadas en una calificación de una lista de factores de riesgo identificados ha vuelto más objetiva la evaluación del riesgo de violencia, fiable y probablemente más exacta. Se han descrito más de 200 instrumentos actuariales sobre el riesgo de violencia<sup>4</sup>. Pese a sus ventajas en relación con el criterio clínico independiente, hay problemas científicos y éticos con el empleo de estos instrumentos en el ejercicio clínico.

Las inquietudes científicas tienen que ver con la potencia de la separación estadística de los grupos con alto riesgo y menos riesgo, la fiabilidad de las medidas de discriminación (como el área bajo la curva o el cociente de probabilidades) más que de las medidas de predicción (como el valor diagnóstico de un resultado positivo)<sup>5</sup>, la aplicabilidad de instrumentos a diferentes grupos y el grado en el cual los datos de riesgo agregados son aplicables a los individuos<sup>6</sup>. Los problemas éticos comprenden el potencial de evaluación de riesgo que se suma al estigma y la discriminación que experimentan los enfermos mentales, las restricciones injustas después de predicciones positivas falsas y la negación de la atención a las personas evaluadas como portadoras un riesgo más bajo<sup>7</sup>.

Teniendo en cuentas estas inquietudes, cualquier evaluación del estado actual de la evaluación del riesgo de violencia debe responder a dos preguntas importantes: ¿Produce la evaluación del riesgo de violencia e información válida? ¿Y es clínicamente útil esta información?

La primera pregunta ha sido respondida mediante un metanálisis reciente de 92 estudios que en forma independiente produjeron los resultados de nueve instrumentos de riesgo de violencia difundidos<sup>8</sup>. La estimación combinada de las probabilidades diagnósticas de violencia en pacientes con alto riesgo fue 3,8 (IC del 95%: 2,45-3,88), lo que indicó que la tasa de violencia grave es de esperar que sea alrededor de tres veces mayor en grupos con alto riesgo que en los grupos con más bajo riesgo<sup>8</sup>. Un cociente de probabilidades de 3 indica que la evaluación del riesgo produce información válida con una magnitud de efecto moderadamente potente, un grado de separación entre los grupos con alto riesgo y más bajo riesgo similar al riesgo de suicidio asociado al género masculino.

Para dar respuesta a la segunda interrogante sobre la utilidad de la información generada por una evaluación del riesgo de violencia, necesitamos tomar en cuenta si existen tratamientos

o intervenciones que puedan asignarse de manera adecuada a pacientes con alto riesgo pero negarse a pacientes con más bajo riesgo, y si el traslado de los recursos de tratamiento de grupos con más bajo riesgo a más alto riesgo reduce en realidad la tasa de violencia global.

Las intervenciones sobre la base de una puntuación generada por un instrumento de riesgo de violencia solo pueden ser adecuadas si la proporción de los pacientes correctamente previstos (positivos verdaderos) es tan alta que justifique el tratamiento de todos los que tienen un riesgo elevado (positivos verdaderos y falsos). De ahí que las intervenciones guiadas en el riesgo deben ser tanto eficaces como benignas, ya que tasas de base bajas para la violencia grave significan que habrá muchos positivos falsos por cada predicción positiva verdadera. Además, aun cuando exista la oportunidad de evitar algunos episodios de violencia grave, las intervenciones guiadas por los resultados de la evaluación del riesgo sólo pueden justificarse cuando hay un motivo convincente para no intervenir en pacientes con más bajo riesgo, quienes inevitablemente cometen una proporción de todos los actos violentos<sup>9</sup>. Pocas intervenciones satisfacen esta prueba, lo cual podría explicar por qué entre las millares de publicaciones sobre la evaluación del riesgo hay un mínimo de tres estudios controlados de intervenciones guiadas por el riesgo que tienen tasas de violencia como una medida de resultados<sup>10</sup>.

Ha llegado el momento de en vez de debatir sobre los argumentos en torno a las propiedades numéricas de los instrumentos de riesgo de violencia, considerar más bien si la posibilidad de identificar a los individuos con un riesgo más elevado puede realmente dar lugar a una reducción en la tasa global o la gravedad de la violencia. Algunos estudios controlados de las propiedades reductoras de violencia de las intervenciones guiadas por el riesgo debieran producir información más útil que cualquier serie de estudios de las propiedades predictivas de los instrumentos del riesgo de violencia.

¿Cuál es entonces el futuro de la evaluación del riesgo de violencia? Las mejores instrumentales en la precisión predictiva podrían seguir al descubrimiento de nuevos factores de riesgo o nuevas formas de combinar factores de riesgo documentados utilizando técnicas estadísticas más refinadas, o una fiabilidad reducida en los factores históricos y un mayor énfasis en la situación actual de la persona.

En el futuro, es probable que la evaluación del riesgo de violencia cambie de la predicción transversal a la vigilancia clínica persistente, utilizando tecnología como el análisis de los medios sociales e incluso la notificación telemétrica de marcadores fisiológicos de intoxicación y estados de ánimo anormales. Podríamos tolerar cierta mayor intromisión en las vidas de nuestros pacientes si nuevos métodos demuestran eficacia para reducir la violencia.

Sin embargo, cualquier método nuevo debiera no solo evaluarse por su capacidad predictiva, sino también por la evidencia fiable de que realmente puede reducir la violencia y que cualquier reducción no es a un costo inaceptable para un sector de la sociedad ya en desventaja.

**Matthew Large<sup>1</sup>, Olav Nielssen<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia. <sup>2</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, Macquarie University, North Ryde, NSW, Australia

1. Moran R. *Law Soc Rev* 1985;19:487-519.
2. Appelbaum PS. *Almost a revolution*. New York: Oxford University Press, 1994.
3. Mossman D. *Critique of pure risk assessment or, Kant meets Tarasoff*. Cincinnati: University of Cincinnati College of Law Scholarship and Publications, 2006.

4. Singh JP, Desmarais SL, Hurducas C et al. *Int J Forensic Ment Health* 2014; 13:193-206.
5. Szmukler G, Everitt B, Leese M. *Psychol Med* 2012;42:895-8.
6. Scurich N, Monahan J, John RS. *Law Hum Behav* 2012;36:548-54.
7. Ryan C, Nielssen O, Paton Met al. *Australas Psychiatry* 2010;18:398-403.
8. Singh JP, Grann M, Fazel S. *PLoS One* 2013;8:e72484.
9. Large MM, Ryan CJ, Callaghan S et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:286-8.
10. Large M, Singh SP. *Br J Psychiatry* 2014;205:78-9.

DOI:10.1002/wps.20394

## Victimización de personas con enfermedades mentales graves: un problema de salud apremiante

A un colega le gusta decir que un extraterrestre que visita Estados Unidos desde el espacio exterior, después de mirar algunas horas televisión, seguramente concluiría que las personas con enfermedades mentales graves (EMG) navegan en la cúspide de la violencia y el caos masivo. Las descripciones de los medios en Estados Unidos retratan a estas personas como si su máximo riesgo de violencia fuese hacia otros, y el riesgo de victimización violenta de trivial preocupación. Es difícil que el público general e incluso muchos profesionales clínicos reconozcan que esto simplemente no es así. La investigación hasta el momento ha documentado ampliamente que los actos de violencia perpetrados por personas con EMG son infrecuentes y son cometidos por una pequeña minoría de individuos<sup>1</sup>. De hecho, si el día de mañana se curasen las enfermedades mentales en Estados Unidos, la violencia solo se reduciría alrededor del 4%, y un 96% de la violencia continuaría sin abatirse<sup>2</sup>. En cambio, la victimización violenta es demasiado frecuente en personas con EMG<sup>3</sup>.

¿Qué hace que estas personas tengan un máximo riesgo de victimización violenta o delictiva? Tales víctimas tienden a ser más jóvenes, socialmente activas y más sintomáticas que otras no victimizadas<sup>4</sup>. Sin embargo, sus entornos sociales empobrecidos, las conductas interpersonales riesgosas y las redes de compañeros a menudo depredadoras posiblemente incrementan su riesgo más que sus síntomas psiquiátricos. En un estudio longitudinal de la población de cuatro barrios pobres en Inglaterra se efectuó seguimiento a pacientes con psicosis reciente durante 1 año y se observó que, en comparación con la población general, tenían el doble de probabilidades de ser víctimas de violencia (16%), más probabilidades de ser indigentes, tener toxicomanías, trastornos de la personalidad concomitantes y ser más violentos ellos mismos<sup>5</sup>. Estos datos parecen indicar que la victimización y el riesgo de perpetrar violencia pueden compartir una vía social-ambiental común.

Una cohorte de nacimiento en Nueva Zelanda, objeto de seguimiento durante 21 años, reveló que —en comparación con individuos sin enfermedades mentales y cuando se efectuó el control con respecto a características sociodemográficas, riesgo de violencia y trastornos psiquiátricos concomitantes— los que tenían trastornos por ansiedad sufrieron más agresiones sexuales, los que tenían enfermedades psicóticas experimentaron más agresiones amenazadas y consumadas, los que consumían alcohol en exceso experimentaron más agresiones físicas consumadas y los que utilizaban marihuana tuvieron más intentos de

agresión<sup>6</sup>. Un análisis sistemático de nueve estudios que informan sobre la victimización criminal de personas con enfermedades mentales reveló una gran variación en el riesgo de victimización, que fluctuó de 2,3 a 140 veces más que la comunicada en la población general. La amplia gama de riesgo probablemente se debe a diferencias en las medidas de victimización, poblaciones de estudio y región geográfica<sup>7</sup>. La asociación de la victimización y el uso de sustancias, la falta de hogar, las enfermedades mentales, y el involucramiento en actividades delictivas fue un hallazgo común en casi todos los estudios. Otros factores que aumentaron el riesgo de victimización fueron un funcionamiento social y laboral deficiente, género sexual femenino, falta de actividades diarias y abuso sexual y físico en la infancia.

Otro análisis sistemático que incluyó 34 estudios también reveló que una edad más joven, las toxicomanías concomitantes y el ser violento y sin hogar son factores de riesgo para la victimización. La victimización violenta también tiene consecuencias adversas a largo plazo para la evolución de la enfermedad mental y daña además la calidad de las vidas de los pacientes con EMG y sus familias<sup>8</sup>.

Los estudios enfocados en la victimización en mujeres revelan un impacto psicosocial muy adverso en las mujeres sin hogar vulnerables que tienen enfermedades psiquiátricas<sup>9</sup>. Así mismo, un estudio basado en Reino Unido observó que las mujeres con EMG tenían más probabilidades de comunicar problemas psicológicos y sociales después de la victimización violenta que la población general. Estas mujeres experimentaron un incremento de cuatro tantos en las probabilidades de experimentar violencia doméstica y sexual y un aumento de 10 tantos en la violencia hacia otras personas<sup>10</sup>.

La violencia contra las personas con EMG es un problema de salud global apremiante que dificulta el restablecimiento y la integración a la sociedad. La preocupación de los medios populares con el riesgo de violencia de tales individuos vulnerables y desprotegidos solo sirve para exacerbar más su exclusión social y, lo que es peor, perpetuar ciclos de victimización.

La prevención y el tratamiento de la victimización comienzan de manera óptima con la participación asertiva en la atención psiquiátrica, integrada con la prevención y el tratamiento de las toxicomanías. Sin embargo, el entorno social es muy importante. Además de una conexión perdurable con los servicios psiquiátricos y de atención a las toxicomanías, los apoyos sociales y de albergue son vitales para ofrecer, en la medida de

lo posible, redes de compañeros que no favorezcan el delito y las toxicomanías, participación significativa en las actividades vocacionales y recreativas y entornos de vida seguros.

Todo esto puede parecer aspiraciones, pero el tratamiento en sí solo nos lleva a parte del camino hacia la reducción de la victimización en esta población.

### **Marvin S. Swartz, Sayanti Bhattacharya**

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

1. Walsh E, Fahy T. *BMJ* 2002;325:507-8.
2. Swanson JW, McGinty EE, Fazel S et al. *Ann Epidemiol* 2015; 25:366-76.

3. Hiday VA, Swartz MS, Swanson JW et al. *Psychiatr Serv* 1999;50:62-8.
4. Lehman AF, Linn LS. *Am J Psychiatry* 1984;141:271-4.
5. Walsh E, Moran P, Scott C et al. *Br J Psychiatry* 2003;183:233-8.
6. Silver E, Arseneault L, Langley J et al. *Am J Public Health* 2005;95:2015-21.
7. Maniglio R. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:180-91.
8. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1925-39.
9. Tsai AC, Weiser SD, Dilworth SE et al. *Am J Epidemiol* 2015;181: 817-26.
10. Khalifeh H, Johnson S, Howard LM et al. *Br J Psychiatry* 2015;206: 275-82.

DOI:10.1002/wps.20393

## **La repercusión a largo plazo en la victimización por acoso sobre la salud mental**

En la actualidad hay escasas dudas en torno a que el acoso en la infancia es una experiencia adversa que ensombrece la salud y bienestar mental de los niños y de los adolescentes. Después de varias décadas de escepticismo general sobre el verdadero impacto de la victimización por acoso, la evidencia acumulada demuestra ahora un efecto perjudicial sobre la salud mental del joven y revela otros desenlaces desfavorables como baja autoestima, autolesión y fracaso académico. En tiempos recientes, hallazgos emergentes han apuntado hacia un posible efecto verdadero del acoso más allá de los periodos de la infancia y de la adolescencia. Por tanto, la repercusión del acoso sobre las víctimas jóvenes puede persistir una vez que se ha detenido el acoso por mucho tiempo. Esta conclusión implicaría un cambio intenso en las estrategias de prevención e intervención, que suelen enfocarse en los perpetradores del acoso, hacia una mayor atención a las víctimas, con el propósito de reducir la repercusión de la victimización por el acoso en las vidas individuales y los costos sociales.

Hasta la fecha, tres cohortes longitudinales han documentado los desenlaces de la victimización por acoso en la infancia para el adulto: el Estudio Psiquiátrico Epidemiológico y Multicéntrico del Niño en Finlandia, el estudio de las Grandes Montañas Humeantes en Estados Unidos, y el Estudio Nacional sobre Desarrollo del Niño en Reino Unido. Los estudios indicaron que las víctimas jóvenes de acoso tienen tasas más altas de agorafobia, depresión, ansiedad, trastorno por pánico y tendencias suicidas de los 20 a 25 años, en comparación con los que no han sufrido acoso durante la infancia<sup>1-3</sup>. Los niños víctimas de acoso también tienen un incremento en el riesgo de recibir tratamiento hospitalario psiquiátrico y de utilizar medicación psiquiátrica en la edad adulta joven<sup>4</sup>. Otro estudio reveló que las víctimas de acoso en la infancia informan altos grados de sufrimiento psicológico a la edad de 23 pero, lo que es más importante, también a los 50 años de edad<sup>5</sup>. Adultos que fueron víctimas de acoso frecuente durante la infancia tuvieron un aumento en la prevalencia de desenlaces psiquiátricos desfavorables a una edad madura, entre ellos, depresión y trastornos por ansiedad, así como tendencias suicidas. Los efectos fueron pequeños, pero similares a los de otros factores adversos en la infancia medidos en ese estudio de cohortes, como el internamiento en servicios públicos o sustituti-

vos o la exposición a múltiples adversidades dentro de la familia.

Estos hallazgos están basados en datos observacionales y por tanto no permiten inferencias causales. Sin embargo, la congruencia de los resultados en tres cohortes diferentes es convincente. Las tres cohortes: a) utilizaron medidas prospectivas de victimización de acoso en la infancia y desenlaces posteriores en la edad adulta; b) efectuaron el control con respecto a problemas de salud mental en la infancia, lo que indica que la victimización por acoso contribuye a problemas de salud mental nuevos o adicionales a una edad más avanzada; c) tomaron en cuenta una gama de factores de confusión potenciales, como el IQ en la infancia, la posición socioeconómica y el género de los padres; d) son representativos de la población de tres países diferentes. No se pueden ignorar las conclusiones de estos estudios.

Los procesos de desarrollo que traducen la victimización por el acoso en la infancia en problemas de salud a una edad más avanzada no se han dilucidado bien. Para identificar dianas de los programas de intervención dirigidos a reducir los desenlaces dañinos del acoso en la infancia, necesitamos comprender mejor estos procesos. Uno de tales procesos posibles se relaciona con las teorías de la integración biológica del estrés. Los estudios de gemelos monocigóticos discordantes para la exposición al acoso indican que la victimización por acoso en la infancia se asocia a una respuesta de cortisol deficiente<sup>6</sup>, lo cual, a su vez, se asocia a problemas en la interacción social y en la conducta agresiva<sup>7</sup>. Otro estudio demostró que los gemelos objeto de acoso tenían mayores grados de metilación en el gen del transportador de serotonina en comparación con los cógemelos que no sufrían acoso<sup>8</sup>. Estos mayores grados de metilación se relacionaron con niveles más bajos de la respuesta de cortisol. Los efectos de esta clase pueden servir como una interfaz entre la victimización de acoso en la infancia y la vulnerabilidad subsiguiente al estrés y los trastornos mentales.

Otros estudios han indicado que quienes fueron victimizados por acoso también demostraron problemas con las relaciones sociales, salud física deficiente y dificultades económicas en la edad adulta<sup>5</sup>. Esto parece indicar que otros procesos podrían implicar un efecto perjudicial de sufrir acoso sobre las oportunidades en la vida para construir el capital humano y social que los niños pequeños necesitan para superar la adversidad y tener

vidas exitosas y satisfactorias. Otro proceso alude al hecho de que los resultados en la salud deficiente son una función de los síntomas que se desarrollaron en el momento de la exposición al acoso. Por ejemplo, los problemas de salud mental como la depresión y la ansiedad posiblemente persistan, sobre todo cuando se manifiestan en una etapa temprana de la vida. Los signos de sufrimiento psicológico no tratados que aparecen a una edad temprana, o marcadores de enfermedades físicas pueden ser los precursores de una vida de salud deficiente, tanto mental como física. La posibilidad de polivictimización y revictimización también debe tomarse en cuenta, según la cual el sufrir acoso durante la infancia puede generar más abuso de compañeros o adultos, formando la primera etapa en un ciclo de victimización que se perpetúa con el tiempo y para diferentes situaciones<sup>9</sup>.

Aunque descritos por separado, estos procesos posiblemente operen en conjunto para contribuir a los desenlaces adversos. La investigación interdisciplinaria en diferentes niveles, desde la integración biológica del estrés hasta la polivictimización y las influencias genéticas, serán esenciales para comprender los fundamentos de las dificultades de salud mental en las víctimas de acoso. Modelos animales pueden esclarecer aspectos útiles ya que permiten un mejor control de la experiencia del acoso y ofrecen una oportunidad para explorar más a fondo los mecanismos biológicos. Por ejemplo, un experimento en ratones demostró el rol del factor neurotrófico derivado del cerebro en la vía de la dopamina mesolímbica para explicar la aversión social en ratones expuestos a la agresión repetida<sup>10</sup>.

Atacar las conductas de acoso podría no solo reducir los síntomas de salud mental de los niños y los adolescentes sino también evitar las dificultades psiquiátricas y socioeconómicas en la edad adulta. Los programas anti-acoso muestran perspectivas favorables para controlar las conductas de acoso<sup>11</sup>. Sin embargo, las posibilidades de erradicar por completo el acoso son mínimas y necesitamos reconocer que, pese a estos programas, una proporción considerable de las personas jóvenes no esca-

para a esta forma de abuso. Los esfuerzos de intervención, por tanto, debieran enfocarse también en limitar el sufrimiento en víctimas jóvenes y posiblemente, de la misma manera, evitar las dificultades persistentes a una edad más avanzada. Una nueva estrategia innovadora podría dirigirse a evitar que los niños se conviertan en dianas del acoso en primer término. Tal enfoque de salud pública podría ser una forma más eficaz de reducir la morbilidad relacionada con el acoso.

### **Louise Arseneault**

MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK.

1. Klomek AB, Sourander A, Niemelä S et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:254-61.
2. Sourander A, Jensen P, Rönning JA et al. *Pediatrics* 2007;120:397-404.
3. Copeland WE, Wolke D, Angold A et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:419-26.
4. Sourander A, Rönning J, Brunstein-Klomek A et al. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1005-12.
5. Takizawa R, Maughan B, Arseneault L. *Am J Psychiatry* 2014;171:777-84.
6. Ouellet-Morin I, Danese A, Bowes L et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:574-82.
7. Ouellet-Morin I, Odgers C, Danese A et al. *Biol Psychiatry* 2011;70:1016-23.
8. Ouellet-Morin I, Wong CCY, Danese A et al. *Psychol Med* 2013;43:1813-23.
9. Fisher HL, Caspi A, Moffitt TE et al. *Dev Psychopathol* 2015;27:1399-416.
10. Berton O, McClung CA, DiLeone RJ et al. *Science* 2006;311:864-8.
11. Williford A, Boulton A, Noland B et al. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:289-300.

DOI:10.1002/wps.20399.

## **Evaluación del riesgo de suicidio: herramientas y retos**

La Organización Mundial de la Salud estima que más de 800.000 personas mueren por suicidio cada año y por cada suicidio hasta 20 individuos más han intentado suicidarse<sup>1</sup>. La evaluación y el tratamiento del riesgo de suicidio se consideran una capacidad central de los psiquiatras y no obstante las directrices difieren en sus recomendaciones y no hay modelo en general aceptado. Es mejor conceptualizar la evaluación y el control del riesgo como un proceso –no como un solo suceso– que incluye evaluación estructurada, intervención y reevaluación. Aquí, comentamos los beneficios de la evaluación del riesgo, la selección de herramientas, la evaluación del riesgo en pacientes con autolesiones y el reto singular de trabajar con pacientes que albergan pensamientos de suicidio que no revelan.

Algunos psiquiatras muestran renuencia a utilizar las herramientas de evaluación del riesgo de suicidio por la inquietud de que la estratificación del riesgo es demasiado inexacta para ser útil; los tratamientos específicos del suicidio, que comprenden medicación y psicoterapias, no están disponibles o no mejoran los desenlaces; o que un énfasis excesivo en el control del riesgo

podría conducir a una medicina defensiva. Aunque las herramientas son imperfectas, casi todos los expertos están de acuerdo en que una evaluación estructurada, lo que significa una forma congruente de evaluar e integrar los factores de riesgo y protectores, tienen más probabilidades de desencadenar información relevante para el paciente y producir formulaciones de riesgo congruentes. Así mismo, existen varios tratamientos específicos de suicidio basados en evidencia, tales como medicamentos por lo general disponibles, psicoterapias cada vez más disponibles e intervenciones interdisciplinarias relativamente simples<sup>2</sup>. Si bien la incertidumbre en torno al riesgo de suicidio de un paciente podría conducir a recomendaciones conservadoras, el uso y la documentación del proceso de evaluación del riesgo que alecciona a los pacientes sobre su riesgo, y a la vez prioriza la autonomía y el tratamiento ambulatorio, debieran dar lugar a la atención individualizada más apropiada, la comunicación eficaz con otros profesionales y la protección médico-legal.

Una literatura creciente respalda esta afirmación. El modelo de Evaluación Colaborativa y Control de las Tendencias Suici-

das (CAMS) es un modelo clínico prototipo organizado en torno al llenado cooperativo del Formulario del Estado del Suicidio cuantitativo y cualitativo (SSF). Este modelo, que fomenta la solución de problemas para reducir los “factores” que favorecen el suicidio y refuerzan la adaptación, está concebido para mejorar la alianza paciente-profesional clínico, crear la motivación y evitar la hospitalización. Al llenar el SSF inicial se identifican a los factores que favorecen el suicidio y la forma de seguimiento abreviada rastrea la mejoría<sup>3</sup>. Basándose en la CAMS, investigadores patrocinados por el sector militar desarrollaron un enfoque más completo y flexible, el modelo Control Terapéutico del Riesgo (TRM). En este modelo, los profesionales clínicos aumentan la evaluación con una herramienta de la evaluación del riesgo que seleccionan, a fin de estratificar el riesgo por lo que respecta a la gravedad (bajo, medio o alto) y temporalidad (agudo o crónico) y para desarrollar en colaboración un plan de seguridad basado en un patrón de seis pasos<sup>4</sup>. Los modelos de CAMS y TRM comparten un énfasis clínicamente motivado en evitar la hospitalización involuntaria, aduciendo que puede dañar la alianza y dar lugar a desventajas psicosociales que podrían exacerbar el riesgo de suicidio a largo plazo.

Para los psiquiatras no capacitados en CAMS, recomendamos el modelo TRM, que incluye el empleo de una herramienta de evaluación. Al seleccionar una herramienta, hay que considerar si se ha validado, tiene un componente cuantitativo, se puede repetir, no es específica de diagnóstico, está disponible en diversos formatos y está disponible en idiomas relevantes. En nuestra perspectiva, la Escala de la Ideación Suicida de Beck (SSI)<sup>5</sup> y la Escala de Evaluación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS)<sup>6</sup> son buenas opciones.

El SSI es un interrogatorio de escala de 19 apartados administrado por el profesional clínico, que investiga entre otras cosas, el deseo del paciente de morir, el deseo de vivir y la duración y la intensidad de los pensamientos de suicidio. Cada apartado se evalúa en una escala de 3 puntos de 0 a 2, con una puntuación total que fluctúa de 0 a 38. Los umbrales y cocientes de probabilidades de conductas suicidas se han documentado para diversas poblaciones<sup>5</sup>, y se ha validado la escala en múltiples idiomas. El SSI se puede administrar en la evaluación inicial y después repetirse para evaluar la mejora.

Así mismo, la C-SSRS caracteriza a los pensamientos actuales de suicidio y conductas suicidas previas. Refleja una forma de evaluación inicial administrada por el profesional clínico, una versión “desde la última consulta” y una forma de autoinforme. Los estudios han demostrado que la C-SSRS es sensible, específica y refleja cambios en los estados de los pacientes<sup>6</sup>. La C-SSRS también se ha traducido y validado en varios idiomas.

Muchos pacientes, sobre todo adolescentes y aquellos con un trastorno límite de la personalidad, sufren autolesión no suicida o conducta suicida de escasa letalidad. Desde el punto de vista histórico, los profesionales clínicos han considerado la autolesión no suicida como diferente a la conducta suicida o han descartado los intentos suicidas de baja letalidad como “gestos suicidas”. A algunos les preocupa que las evaluaciones de seguridad repetidas refuercen estas conductas o sean desproporcionadas al riesgo de suicidio de los pacientes. Sin embargo, los pacientes que se autolesionan tienen, de hecho, un alto riesgo de muerte por suicidio, y el riesgo es incluso más alto en pacientes que ex-

perimentan múltiples episodios de autolesión y en aquellos que informan tentativas de suicidio, independientemente de la letalidad<sup>7</sup>. Así mismo, la atención constante a una estrategia acordada para el control de las crisis de suicidio se ha identificado como un factor común entre cinco tratamientos basados en la evidencia para el trastorno límite de la personalidad<sup>8</sup>. Recomendamos considerar seriamente la conducta suicida de baja letalidad y autolesión, aleccionar a estos pacientes sobre su riesgo elevado, diagnosticar trastornos de la personalidad cuando se presenten y ofrecer un tratamiento enfocado en la protección.

Algunos pacientes suicidas niegan tener pensamientos suicidas. Esto podría ser un intento consciente de evitar la hospitalización o acelerar el alta, o una defensa inconsciente en contra de los impulsos suicidas. Algunos pacientes sufren pensamientos suicidas transitorios pero intensos, los cuales no se captan al momento de la evaluación. En cualquier caso, la obligación para involucrar y tratar a los pacientes que sienten que no necesitan o que desean ayuda es una dificultad especial en medicina psiquiátrica. Nueva investigación parece indicar que las medidas objetivas de los procesos cognitivos de los pacientes podrían esclarecer su riesgo de suicidio. En concreto, en un estudio prospectivo se ha demostrado que la “prueba de asociación implícita de muerte/suicidio”, en la que se pide a los pacientes que clasifiquen las palabras asociadas a la vida y al suicidio lo más pronto que puedan, pronostica la conducta suicida en veteranos más que otros factores de riesgo documentados<sup>9</sup>. Los investigadores también están comenzando a subtificar la conducta suicida y a explorar el mecanismo potencialmente distintivo de los intentos de suicidio impulsivos<sup>10</sup>.

Aunque se necesita más investigación para mejorar la evaluación y la prevención de la conducta suicida, ha habido avances innegables en nuestra capacidad para tratar a los pacientes suicidas. Al combinar los conceptos éticos y clínicos fundamentales –como el respeto por la autonomía y la importancia de una fuerte alianza entre paciente y profesional clínico– con un modelo orientado a procesos y herramientas e intervenciones basadas en evidencia, los psiquiatras pueden reducir el riesgo de un paciente sin uso excesivo de contextos de tratamientos restrictivos y costosos.

### **Maria A. Oquendo, Joel A. Bernanke**

Columbia University Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WorldHealthOrganization, 2014.
2. Bolton JM, Gunnell D, Turecki G. *BMJ* 2015;351:h4978.
3. Jobs DA. *Suicide Life Threat Behav* 2012;42:640-53.
4. Silverman MM. *J Psychiatry Pract* 2014;20:373-8.
5. Beck AT, Brown GK, Steer RA. *Behav Res Ther* 1997;35:1039-46.
6. Posner K, Brown GK, Stanley B et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
7. Chan M, Bhatti H, Meader N et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:277-83.
8. Weinberg I, Ronningstam E, Goldblatt M et al. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 699-706.
9. Barnes SM, Bahraini NH, Forster JE et al. *Suicide Life Threat Behav* (in press).
10. Oquendo MA. *J Clin Psychiatry* 2016;77:813-4.

DOI:10.1002/wps.20396

## Mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves: un modelo de intervención multinivel y prioridades para el ejercicio clínico, las políticas y los programas de investigación

NANCY H. LIU<sup>1,2</sup>, GAIL L. DAUMIT<sup>3</sup>, TARUN DUA<sup>1</sup>, RALPH AQUILA<sup>4</sup>, FIONA CHARLSON<sup>5</sup>, PIM CUIJPERS<sup>6</sup>, BENJAMIN DRUSS<sup>7</sup>, KENN DUDEK<sup>4</sup>, MELVYN FREEMAN<sup>8</sup>, CHIYO FUJII<sup>9</sup>, WOLFGANG GAEBEL<sup>10</sup>, ULRICH HEGERL<sup>11</sup>, ITZHAK LEVAV<sup>12</sup>, THOMAS MUNK LAURSEN<sup>13</sup>, HONG MA<sup>14</sup>, MARIO MAJ<sup>15</sup>, MARIA ELENA MEDINA-MORA<sup>16</sup>, MERETE NORDENTOFT<sup>17</sup>, DORAIRAJ PRABHAKARAN<sup>18</sup>, KAREN PRATT<sup>4</sup>, MARTIN PRINCE<sup>19</sup>, THARA RANGASWAMY<sup>20</sup>, DAVID SHIERS<sup>21</sup>, EZRA SUSSER<sup>22</sup>, GRAHAM THORNICROFT<sup>19</sup>, KRISTIAN WAHLBECK<sup>23</sup>, ABE FEKADU WASSIE<sup>24</sup>, HARVEY WHITEFORD<sup>5</sup>, SHEKHAR SAXENA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>World Health Organization, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>University of California, Berkeley, CA, USA; <sup>3</sup>Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA; <sup>4</sup>Fountain House, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Queensland Centre for Mental Health Research, Wacol, QLD, Australia; <sup>6</sup>Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>7</sup>Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>8</sup>National Department of Health, Johannesburg, South Africa; <sup>9</sup>National Institute of Mental Health, Tokyo Japan; <sup>10</sup>Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; <sup>11</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>12</sup>University of Haifa, Haifa, Israel; <sup>13</sup>Aarhus University, Aarhus, Denmark; <sup>14</sup>Institute of Mental Health, Beijing, P.R. China; <sup>15</sup>Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy; <sup>16</sup>National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; <sup>17</sup>University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>18</sup>Public Health Foundation of India, Haryana, India; <sup>19</sup>Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; <sup>20</sup>Schizophrenia Research Foundation, Chennai, India; <sup>21</sup>Healthy Active Lives, Longsdon, Stoke-on-Trent, UK; <sup>22</sup>Columbia University, New York, NY, USA; <sup>23</sup>Finnish Association for Mental Health, Helsinki, Finland; <sup>24</sup>Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia

La mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves (TMG) es un problema de salud pública importante que justifica acciones. El número y el alcance de las intervenciones verdaderamente evaluadas en este campo sigue siendo escasos y las estrategias para la implementación y la ampliación de programas con una fuerte base de evidencia son escasas. Además, la mayor parte de las intervenciones disponibles se enfocan en un número individual o por lo demás limitado de factores de riesgo. Aquí presentamos un modelo multinivel que resalta los factores de riesgo para la mortalidad excesiva en personas con TMG a los niveles individual, de sistema de salud y socioambiental. Informados por este modelo, describimos un modelo exhaustivo que puede ser útil para diseñar, implementar y evaluar intervenciones y programas que reduzcan la mortalidad excesiva en personas con TMG. Este modelo comprende intervenciones enfocadas en el individuo, enfocadas en el sistema sanitario y a nivel de la población y enfocadas en políticas. Incorporando enseñanzas aprendidas del modelo multinivel de riesgo y el modelo de intervenciones integrales, identificamos prioridades en ejercicio clínico, políticas y programas de investigación.

**Palabras clave:** Mortalidad excesiva, salud física, trastornos mentales graves, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, factores de riesgo, intervenciones enfocadas en el individuo, intervenciones enfocadas en el sistema sanitario, intervenciones a nivel de la población y enfocadas en políticas.

(World Psychiatry 2017;15:30-40)

Las personas con trastornos mentales graves (TMG) —es decir, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno bipolar o depresión moderada a grave— mueren 10 a 20 años antes que la población general. Esta mortalidad prematura se ha documentado bien en metanálisis y análisis sistemáticos<sup>1-7</sup>. Además, estudios recientes, comentarios y editoriales han aumentado la percepción y la atención al tema<sup>8-12</sup>. Pese a esto, pocos progresos se han logrado; de hecho, la evidencia señala que la brecha está aumentando con el tiempo<sup>4</sup> y estudios recién publicados muestran cocientes de mortalidad normalizados que son más altos que los previamente comunicados<sup>13</sup>.

La mayor parte de las muertes en personas con TMG se deben a enfermedades físicas evitables, sobre todo enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias e infecciones<sup>14-16</sup>. Esas personas tienen un incremento de dos a tres tantos en el

riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares que la población general<sup>17,18</sup>. Hasta un 75% de las personas con esquizofrenia (en comparación con un 33% de la población general) mueren por coronariopatía<sup>19</sup>. Las personas con TMG mueren por enfermedades respiratorias con una frecuencia dos a seis veces mayor que la de la población general<sup>5,15,20</sup>, aun después del ajuste con respecto al tabaquismo y a las toxicomanías, y mueren por enfermedades infecciosas con una frecuencia dos a cuatro veces mayor que la población general<sup>4</sup>. Así mismo, tienen más probabilidades de morir por diabetes mellitus<sup>15</sup> y neoplasias malignas<sup>21</sup>. En los países con ingresos bajos y medianos (LMIC), estudios disponibles indican que la mortalidad excesiva es similar, si no es que peor, y la gran mayoría muere por enfermedades físicas, sobre todo enfermedades infecciosas<sup>16</sup>.

Las muertes restantes en personas con TMG se deben a causas no natura-

les, tales como suicidio, homicidio y accidentes. El suicidio sigue siendo una causa importante de muerte, sobre todo en el primer año después del alta de una unidad de hospitalización<sup>22</sup>. En comparación con la población general, las personas con TMG tienen casi dos a tres veces más probabilidades de morir por muertes accidentales, lo que parece más frecuente que el suicidio en esta población<sup>18,23</sup>. Además, las personas con TMG al parecer tienen una sobrerrepresentación entre las víctimas de homicidio así como dos a cuatro veces más probabilidades de morir por homicidio o muerte violenta que la población general<sup>7,24</sup>.

Los patrones generales de mortalidad parecen ser similares en los diferentes países, pero posiblemente hay diferencias en las cuales se necesitan soluciones. En las siguientes secciones presentamos: a) un modelo multinivel de riesgo para la mortalidad excesiva; b) un modelo inte-

**Tabla 1.** Modelo multinivel de riesgo de mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves (TMG)

Factores individuales	Sistemas de salud	Factores sociales determinantes de la salud
<p><b>Específico de trastorno</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravedad del trastorno</li> <li>• Antecedente familiar</li> <li>• Síntomas/fisiopatología</li> <li>• Edad de inicio temprana</li> <li>• Fecha reciente de diagnóstico</li> </ul> <p><b>Específicas de conducta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de tabaco</li> <li>• Dieta deficiente</li> <li>• Actividad física inadecuada</li> <li>• Conductas sexuales y otras de riesgo</li> <li>• Uso de sustancias (alcohol y drogas)</li> <li>• Baja motivación (por ejemplo, búsqueda de tratamiento, cumplimiento)</li> </ul>	<p><b>Liderazgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de políticas y directrices relevantes</li> </ul> <p><b>Financiamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escasa inversión en la atención de calidad</li> </ul> <p><b>Información</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas limitados de información de salud</li> </ul> <p><b>Implementación de servicios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verticalización y fragmentación de los servicios de salud</li> <li>• Falta de coordinación y control de la atención</li> <li>• Acceso limitado a los servicios</li> </ul> <p><b>Recursos humanos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provisión de servicios de escasa calidad</li> <li>• Creencias y actitudes negativas de la fuerza de trabajo</li> <li>• Comunicación deficiente</li> </ul> <p><b>Medicación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicación antipsicótica (ningún tratamiento, polifarmacia, dosis más altas que las recomendadas)</li> </ul>	<p><b>Políticas públicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Políticas discriminatorias</li> <li>• Escasa protección financiera y cobertura limitada en paquetes de salud</li> </ul> <p><b>Posición socioeconómica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desempleo</li> <li>• Desamparo</li> <li>• Escasa educación de salud</li> </ul> <p><b>Cultura y valores sociales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estigma y discriminación en la sociedad</li> <li>• Percepciones negativas sobre personas con TMG</li> </ul> <p><b>Vulnerabilidades ambientales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones, desnutrición</li> <li>• Acceso a medios de suicidio</li> <li>• Barrios pobres o inseguros</li> </ul> <p><b>Apoyo social</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recursos de familia, sociales y de la comunidad limitados</li> </ul>

gral, sustentado en el modelo multinivel de riesgo, que sirve de guía para el desarrollo y la implementación de intervenciones eficaces que ofrecen la promesa de reducir la mortalidad excesiva en personas con TMG<sup>25,26</sup>; c) una serie de prioridades para el ejercicio clínico, políticas y programas de investigación en este campo. Los objetivos de este artículo son congruentes con la declaración de la visión del Plan de Acción Integral para la Salud Mental 2013-2010 de la Organización Mundial de la Salud (WHO)<sup>27</sup>, que subraya la importancia de que personas con trastornos mentales puedan disfrutar toda la gama de derechos humanos y tener acceso a una atención sanitaria y social de gran calidad y culturalmente apropiada en forma oportuna, para promover el restablecimiento.

## MODELO MULTINIVEL DE RIESGO PARA MORTALIDAD EXCESIVA

El modelo multinivel de riesgo (Tabla 1) resalta factores de riesgo para la mortalidad excesiva en personas con TMG en los niveles individual, del sistema sanitario y socioambientales.

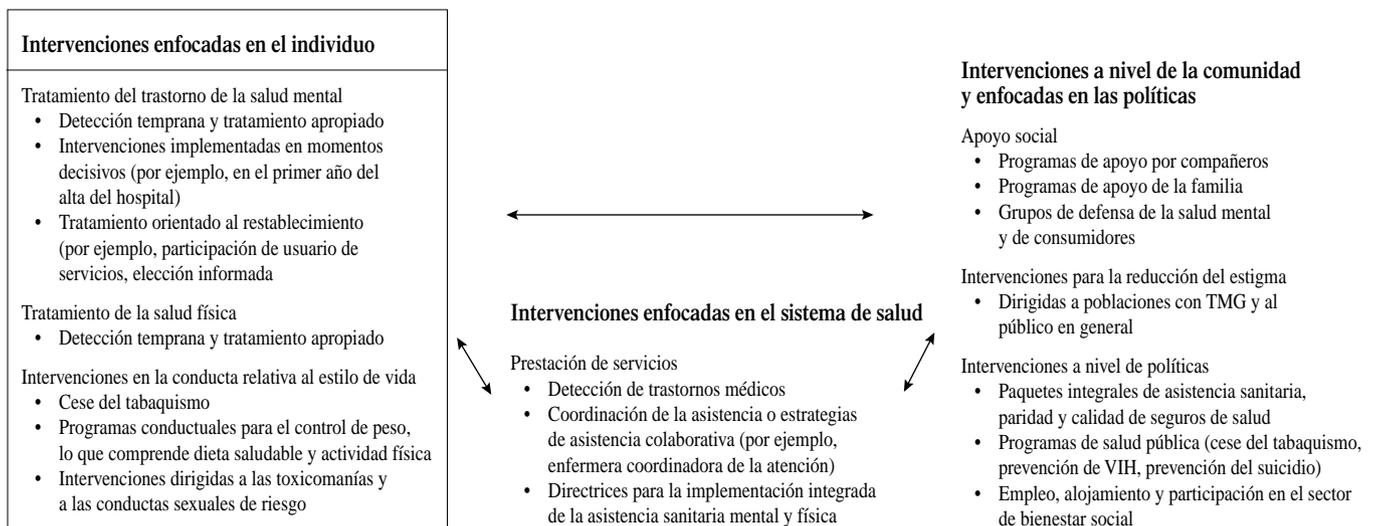
Los factores de riesgo a nivel individual comprenden características inherentes a los TMG o conductas relacionadas

con la salud de un individuo. Pueden estar relacionados con la gravedad de los TMG (por ejemplo, síntomas, hospitalizaciones, impulsividad, desregulación fisiológica y emocional); afectar a la participación o interacción de la persona con el sistema de asistencia sanitaria (por ejemplo, déficit cognitivo, deficiencias en las habilidades sociales, escasa motivación o desconfianza hacia los médicos); o incluir conductas que conducen a problemas de salud o los exacerban. Es importante que casi un 50% a un 60% de las personas con TMG fuman, una de las principales causas de muerte evitable<sup>28</sup>. Además, las personas con TMG tienden a tener dietas más deficientes<sup>29</sup> y estilos de vida más sedentarios<sup>30</sup> que la población general.

Los factores del sistema de salud comprenden tratamientos, prestación de servicios y características organizacionales, como los sistemas de trabajo o la infraestructura de los sistemas de información. Estos suelen variar en diferentes contextos. Como un ejemplo, un elemento fundamental del tratamiento de muchas personas con TMG es la medicación antipsicótica, que se asocia a efectos secundarios bien documentados, que pueden contribuir a obesidad, intolerancia a la glucosa y dislipidemia<sup>31,32</sup>. Dependiendo del contexto, tanto la falta de medicación antipsicótica<sup>16</sup> como la dosis excesiva de

esta medicación<sup>33,34</sup>, parece ser factores de riesgo de un incremento de la mortalidad. Una vez que se prescriben medicamentos antipsicóticos, es importante la vigilancia de los efectos secundarios potenciales y precisa conocimiento y comunicación entre los profesionales que brindan la atención<sup>10</sup>.

Las personas con TMG a menudo reciben una atención a la salud física de calidad deficiente, lo que abarca desde la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades hasta la intervención. Aunque tienen dos veces más contactos con la atención a la salud, reciben menos chequeos físicos y detecciones sistemáticas, menos prescripciones y procedimientos<sup>35,36</sup>, y menos diagnósticos cardiovasculares y de cáncer, aun cuando tengan más riesgo de morir por estos trastornos<sup>15,35,37</sup>. Por ejemplo, en un estudio de Australia occidental, aunque las personas con TMG tenían la misma incidencia de cáncer que la población general, eran más altas sus probabilidades de morir por cáncer<sup>22</sup>. Aun bajo la atención sanitaria universal, las personas con TMG no reciben tratamiento adecuado de los problemas cardiovasculares, como revascularización coronaria, prescripciones de beta bloqueantes y estatinas y hospitalizaciones por accidente cerebrovascular y procedimientos de revascularización<sup>33,37</sup>.



**Figura 1.** Modelo multinivel de intervenciones para reducir la mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves (TMG).

Cuando son hospitalizadas para atención médica, las personas con TMG suelen tener pronósticos desfavorables, lo que comprende más efectos adversos, más días en una unidad de cuidados intensivos y más complicaciones que aquellas sin TMG<sup>38,39</sup>. Asimismo, hay evidencia de una dimensión cronológica para la atención apropiada: muchos estudios resaltan un pico en el exceso de mortalidad por causas naturales y no naturales durante el primer año después del alta del hospital<sup>16,18</sup>, lo que indica un fracaso sistemático del sistema de atención sanitaria para prevenir, identificar y tratar enfermedades físicas durante la hospitalización por un trastorno mental.

Algunos autores señalan que los resultados en la salud más desfavorables podrían estar relacionados con las creencias de actitudes negativas de los médicos hacia las personas con TMG, lo que comprende creencias en torno a las causas de la enfermedad, capacidad de las personas con TMG para mantener un estilo de vida activo y saludable, u otras creencias en torno al funcionamiento<sup>40</sup>. Las actitudes de los médicos de atención primaria y de psiquiatras hacia los pacientes con TMG al parecer están relacionadas con las intenciones de tratamiento, lo que comprende su probabilidad de remitir a los pacientes a un especialista o resurtir su prescripción<sup>41</sup>. Existe evidencia de variación de la calidad de la atención, dependiendo del personal sanitario, el asegurador y el tipo de sistema de atención sanitaria<sup>42</sup>.

Los sistemas de atención sanitaria fragmentados (por ejemplo, atención física y psiquiátrica dicotomizada) plantean un reto para cumplir las necesidades de

salud física complejas de personas con TMG<sup>43</sup>. Una causa componente puede ser el conocimiento limitado de los psiquiatras para reconocer y abordar las necesidades de atención a la salud física, y del personal médico que atiende la salud física para abordar toda la gama de problemas de salud en individuos con TMG<sup>10</sup>.

Los factores sociales determinantes de la salud consisten en, pero no están limitados a<sup>26</sup> políticas públicas, la posición socioeconómica de un individuo, sus valores culturales y sociales, las vulnerabilidades ambientales y el apoyo social. Las personas con TMG a menudo tienen acceso limitado a la atención sanitaria, debido al costo o a la negación de la cobertura del seguro<sup>44</sup>. También tienen más probabilidades de ser pobres y tener riesgo de ser indigentes. En los países con altos ingresos, la carencia de vivienda y una posición socioeconómica baja confieren un riesgo adicional para la mortalidad a las personas con TMG.<sup>45,46</sup> La discapacidad asociada al trastorno puede contribuir al desempleo, que es un potente factor de riesgo independiente para un aumento de la mortalidad.<sup>15,47</sup>

Las personas con TMG también tienden a vivir en barrios menos seguros, tienen menos acceso a alimentos saludables y menos oportunidades de participar en actividades saludables, lo cual puede contribuir a conductas de estilo de vida deficientes. Pueden ser percibidos como peligrosos por otros, lo cual puede favorecer las altas tasas de victimización de homicidios. Una gran mayoría tiene un apoyo social escaso, como nunca haberse casado (por ejemplo, casi 75%)<sup>15</sup> o participación familiar limitada. Cuando intervienen los

miembros de la familia, ya pueden estar bajo una enorme carga de cuidador y los problemas de salud física adicionales pueden abrumar el apoyo familiar<sup>16</sup>.

Es importante resaltar que estos factores están entrelazados y que las interrelaciones en múltiples niveles posiblemente contribuyan a la mortalidad excesiva. Ni un solo factor individual produce mortalidad excesiva: las personas con TMG tienen altas tasas de conductas adversas para la salud, tales como tabaquismo, toxicomanías, inactividad física y dieta deficiente; no obstante, los estudios claramente demuestran el rol de factores más allá de las conductas específicas del trastorno y de estilo de vida en la mortalidad excesiva. Por ejemplo, aunque una gran mayoría de las personas con TMG mueren por enfermedades cardiovasculares, sólo un 25% de ellas recibe un diagnóstico de ellas; tras el control con respecto a si una persona había recibido un diagnóstico, el riesgo debido a cardiopatía isquémica se aproxima al de la población general<sup>15</sup>.

La división de los efectos de los factores clínicos, los factores del sistema de salud y los factores socioeconómicos, sigue demostrando que los factores a cada nivel intervienen<sup>48</sup>. En general, cuantos más factores se incluyan en el modelo, tanta mayor es la varianza que explica la mortalidad excesiva<sup>5</sup>.

## MODELO DE INTERVENCIÓN MULTINIVEL PARA REDUCIR LA MORTALIDAD EXCESIVA

Se ha desarrollado una serie de intervenciones, directrices y programas para

abordar correlaciones de la mortalidad excesiva en personas con TMG. Estas se dirigen principalmente a la salud mental, los factores de riesgo conductuales relacionados con el estilo de vida y la detección sistemática y el tratamiento de los trastornos de la salud física. Algunas intervenciones han resultado eficaces, pero no se han difundido ampliamente; otras han sido evaluadas de manera rigurosa; para algunas, la evidencia es mixta o no concluyente. Por ejemplo, se están implementando en varios contextos programas de atención con un énfasis en la vigilancia y el tratamiento de los efectos metabólicos adversos de los antipsicóticos, pero muchos no se han evaluado bien. En general, el número y el alcance de las intervenciones verdaderamente evaluadas siguen siendo limitados y son escasas las estrategias para la implementación y la ampliación de los programas con una base de evidencia sólida. Además, la mayor parte de las intervenciones disponibles se enfocan en un número individual o por lo demás limitado de factores de riesgo.

Basándonos en la información del modelo de factores de riesgo multinivel, describimos aquí un modelo exhaustivo que puede ser útil para diseñar, implementar y evaluar intervenciones y programas, a fin de reducir la mortalidad excesiva en personas con TMG (Figura 1).

Nuestro primer nivel de intervenciones está enfocado en el individuo, en tanto que el segundo se enfoca en los sistemas de salud. Luego incorporamos intervenciones socioambientales que resaltan factores determinantes sociales más amplios de la salud, tales como apoyo social y reducción de estigma. Algunos programas abordan componentes en múltiples niveles (por ejemplo, dirigiéndose simultáneamente a las conductas individuales y los sistemas de salud a través del control de peso mediante la conducta, más la coordinación de la atención); los hemos clasificado con base en el énfasis principal del programa. La premisa de nuestro modelo es que el enfoque eficaz debe dirigirse integralmente a las conductas individuales, los sistemas de salud y los factores sociales determinantes de la salud. Sin embargo, las combinaciones eficaces y ampliables de estas intervenciones diferentes aún no se han evaluado por completo.

### **Intervenciones enfocadas en el individuo**

Las intervenciones a este nivel comprenden estrategias aplicadas a los individuos con TMG para abordar específicamente

mente su trastorno de la salud mental, la salud física y las conductas relacionadas con el estilo de vida. Aunque las intervenciones enfocadas en el individuo se describen por separado, la implementación y la repercusión de estas intervenciones posiblemente son afectadas por el funcionamiento del sistema de asistencia sanitaria en general.

### **Tratamiento del trastorno de la salud mental**

Las personas con TMG ante todo precisan una detección temprana y tratamiento apropiado de su trastorno de salud mental. En concreto, en los LMIC la falta de acceso al tratamiento o un intervalo prolongado antes de iniciar el tratamiento psiquiátrico pueden incrementar el riesgo de mortalidad<sup>16,49</sup>. Una herramienta exhaustiva para abordar la mayor parte de los trastornos de salud mental importantes, la guía de intervención del Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP)<sup>50</sup>, incorpora recomendaciones basadas en evidencia para una gama de trastornos, entre ellos, los TMG. La innovación de la guía radica en que facilita la implementación de intervenciones en la salud mental basadas en evidencia en los LMIC a través de los servicios de atención de asistencia médica primaria, utilizando evaluaciones específicas y puntos de decisión, a fin de llegar a un plan de tratamiento integral para cada persona. Aunque la investigación sobre la implementación y la repercusión de la guía todavía se están realizando, ofrece un enfoque promisorio a la prestación eficaz y eficiente de servicios de salud mental.

La administración apropiada de medicamentos puede reducir la mortalidad excesiva en personas con TMG. Estudios recientes y resúmenes de evidencia resaltan el impacto beneficioso del tratamiento continuo con medicación sobre la mortalidad<sup>30,51</sup>, rangos de dosis apropiadas<sup>33</sup> y la utilización actual y a largo plazo en comparación con ninguna medicación, sobre todo en la esquizofrenia<sup>52</sup>. El apego a las directrices para la medicación — como las Recomendaciones Terapéuticas Estadounidenses para Esquizofrénicos del Equipo de Investigación de Resultados en Pacientes Esquizofrénicos (PORT)—<sup>53</sup> al parecer tienen un efecto en la reducción de la mortalidad en la esquizofrenia. Los programas orientados al restablecimiento, con un enfoque en la psicoeducación y una mayor percepción de los síntomas, y las habilidades para hacer frente al estrés y la solución de problemas también son

beneficiosas<sup>54</sup>, lo mismo que las estrategias que apoyan a las personas con TMG y a sus familias, en torno a la participación en el tratamiento<sup>55</sup>.

El riesgo de suicidio es máximo en el lapso del primer año después del alta tras una hospitalización psiquiátrica<sup>56</sup>, y por lo menos una cuarta parte de los casos ocurren dentro de los primeros 30 días del alta<sup>57</sup>. En consecuencia, las intervenciones para la prevención del suicidio<sup>58</sup> necesitan ser un componente importante en los planes de tratamiento de salud mental para las personas con TMG, sobre todo en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. Además, las personas con TMG suelen ser víctimas de violencia interpersonal, y un metanálisis reciente estima en un 24% la prevalencia de la violencia reciente<sup>59</sup>. Otras intervenciones han abordado la victimización en personas con TMG y se necesitan más estudios en este campo.

### **Tratamiento de la salud física**

El tratamiento médico de la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipidemia debe ser similar para las personas con TMG que para la población general. Sin embargo, los componentes de autotratamiento (por ejemplo, para la diabetes) pueden necesitar adaptaciones que tomen en cuenta las disfunciones cognitivas, funcionales o motivacionales.

La evidencia disponible parece indicar que las intervenciones para mejorar la detección sistemática en la obesidad, la hiperlipidemia y la hipertensión han sido eficaces para mejorar la detección de estos trastornos en personas con TMG<sup>42</sup>, aunque se necesita mucho más trabajo en este campo.

### **Intervenciones que abordan las conductas relacionadas con el estilo de vida**

Las intervenciones para el cese del tabaquismo han resultado útiles en adultos con esquizofrenia y se recomiendan en las fases más tempranas posibles del tratamiento<sup>42,53</sup>. El tratamiento de combinación con asesoría y bupropión, con o sin tratamiento de remplazo con nicotina o vareniclina, es eficaz y tiene ventajas tanto en la abstinencia puntual como en la abstinencia continua del tabaco, aunque son frecuentes las recaídas<sup>60</sup>. Se necesitan estudios a más largo plazo para comprender mejor la duración del tratamiento óptimo y, lo que es importante, se necesita más investigación para incorporar el tratamiento del cese del tabaco basado en

evidencia en la asistencia a la salud regular en personas con TMG que fuman.

Se ha demostrado en estudios clínicos aleatorizados que los programas conductuales para bajar de peso ajustados a personas con TMG logran una reducción de peso clínicamente significativa<sup>61-63</sup>. Las intervenciones eficaces suelen basarse en las que han demostrado éxito para mejorar la dieta e incrementar el ejercicio en la población general, pero con adaptaciones a las necesidades cognitivas de las personas con TMG, como el ajuste del contenido y la implementación para abordar las deficiencias de la memoria y la función ejecutiva y resaltando apoyos ambientales<sup>64-66</sup>.

Algunas preguntas permanecen sin respuesta para la implementación óptima y la difusión de estos programas, sobre todo en los LMIC. Estas comprenden: a) lo que será la verdadera duración necesaria e intensidad para la eficacia a largo plazo de las intervenciones para un peso saludable, ya que probablemente son relativamente laboriosas (por ejemplo, contactos más frecuentes) con personas con TMG; b) quién debiera implementar estas intervenciones en diferentes tipos de entornos; c) cómo puede el personal lego capacitarse para implementar el control de peso eficaz y otras intervenciones de modificación de la conducta relacionada con un estilo de vida saludable en esta población.

Se dispone de una base de evidencia escasa sobre la eficacia de las intervenciones que abordan las toxicomanías y la conducta sexual riesgosa. La literatura sobre las intervenciones para reducir el abuso de sustancias en personas con TMG es extensa pero contradictoria<sup>67</sup>. Los resultados de estas intervenciones siguen siendo limitados, sobre todo debido a problemas con la participación y la retención en los programas<sup>38</sup>. La repercusión de las intervenciones para reducir las conductas sexuales riesgosas también es limitada, aun cuando podrían aumentar las conductas que por lo demás promueven la salud, como las inmunizaciones. Por ejemplo, un programa de intervención integral implementado en contextos de atención psiquiátrica abordó detección sistemática, pruebas, inmunización y reducción de conductas riesgosas y remisiones médicas por VIH y hepatitis, utilizando un modelo de empoderamiento de la promoción de la salud; sin embargo, aunque los participantes tuvieron una prevalencia más alta de pruebas de hepatitis B y C, la mayor inmunización contra la hepatitis A y B, el mayor conocimiento de la hepatitis y el menor uso de sustancias que el grupo de control, no disminuyó la conducta sexual riesgosa<sup>69</sup>.

## Intervenciones enfocadas en el sistema sanitario

El siguiente nivel en el modelo, comprende intervenciones y programas dentro de los sistemas de salud dirigidos al personal sanitario y a los componentes de la prestación de servicios. Estos variarán en diferentes contextos, dependiendo de muchos parámetros, como el número de especialistas frente a médicos de atención primaria, la diferente distribución de los factores de riesgo de salud, la atención a la salud universal o su carencia y la disponibilidad de tecnologías de salud y medicamentos. El fortalecimiento de los seis bloques fundamentales de los sistemas de atención a la salud –prestación de servicios; personal sanitario; información; productos médicos, vacunas y tecnologías; financiación; y liderazgo y gobernanza (supervisión)– mejorarían los resultados en personas con TMG<sup>70</sup>.

La coordinación de la atención, la atención colaborativa o los programas de atención integrada comprenden el apoyo para equipar mejor los sistemas de salud, por lo general a través de la provisión de miembros de apoyo adicionales que puedan servir como enlace entre la salud mental y los sistemas de atención a la salud física, o a través del enlace de la prestación de servicios de salud física y mental. Pocos estudios aleatorizados han evaluado programas de coordinación de la atención para trastornos de la salud física y factores de riesgo vascular en adultos con TMG.

Una intervención utilizó una coordinadora de atención de enfermería en el centro de salud mental de la población, para ayudar a los participantes a involucrarse más en sus propios cuidados de salud, comunicarse con los proveedores de salud física y mental y ayudar a minimizar los obstáculos a nivel del sistema para la atención a la salud<sup>71</sup>. A los 12 meses, casi un 60% de los participantes del grupo de intervención recibieron servicios preventivos recomendados, en comparación con un poco más del 20% en el grupo control. Además, los primeros tuvieron más probabilidades de contar con un médico de atención primaria (71,2% frente a 51,9%) y, entre el subgrupo con datos de laboratorio, tuvieron puntuaciones de riesgo cardiovascular de Framingham más bajas (mejores)<sup>71</sup>.

Un estudio reciente analizó una intervención de la coordinación de la atención sola en un año, la asesoría en estilo de vida, más la coordinación de la atención, el tratamiento habitual en adultos con tras-

tornos de la gama de la esquizofrenia y un aumento del perímetro de la cintura, con una variable primaria consistente en reducción del riesgo cardiovascular<sup>72</sup>. Una enfermera implementó la coordinación de la atención, incluyendo el contacto con los proveedores de atención primaria y la comunicación de los resultados de las pruebas y la necesidad de atención a la salud física para los participantes. La asesoría en el estilo de vida proporcionó visitas semanales al hogar, con asesoramiento sobre factores de riesgo cardiovascular, basándose en las preferencias individuales del participante. El estudio no reveló diferencias en los resultados, lo cual puede deberse en parte a la gran calidad preexistente de la prestación de atención a la salud. Asimismo, si bien la incorporación preferida por 1 participante es un componente importante del cambio de la conducta, la asesoría en el estilo de vida resultante puede no haber sido lo suficientemente eficaz para un cambio en las conductas de riesgo. Como lo señalaron los autores, un cambio ambiental puede ser un siguiente paso para investigar la modificación del estilo de vida en este contexto<sup>72</sup>.

Las directrices que incorporan combinaciones de detección sistemática de trastornos de la salud física, coordinación de la atención entre proveedores de salud mental y de atención primaria, vigilancia metabólica y prestación de servicios médicos en contextos de salud mental se han implementado en varios países, tales como Estados Unidos, el Reino Unido y Australia<sup>73-78</sup>.

En Estados Unidos, la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y Salud Mental financió 187 becas desde 2009 para los organismos basados en la población, a fin de que crearan o incrementaran la capacidad para proporcionar servicios de atención primaria a personas con TMG en contextos en los que ya reciben atención psiquiátrica<sup>79</sup>. Una evaluación de los primeros años del programa informó que los centros proporcionaban una gama de servicios de atención a la salud conductual integrados y atención primaria a las personas que necesitaban tratamiento<sup>80</sup>. Las dificultades consistieron en una participación de consumidor menor que la estimada, sostenimiento económico y problemas de cultura organizacional. Además, la implementación de intervenciones conductuales en el estilo de vida para el control de peso y el tabaquismo fue difícil. Se plantearon varias recomendaciones para las agencias actuales y futuras que reciban financiación, como incorporar estrategias para mejorar

el acceso del consumidor a los servicios y abordar la fidelidad a las intervenciones para el bienestar basadas en evidencia.

En Australia, el Departamento de la División de Salud Mental de la Salud de Australia occidental desarrolló un conjunto de Directrices Clínicas para la Detección de la Salud Física de Consumidores de Salud Mental y una serie de protocolos de Salud para Médicos y Enfermeras<sup>81</sup>. El conjunto fue ideado como un modelo preventivo basado en evidencia para los servicios de salud mental, a fin de facilitar la coordinación de la atención entre los proveedores de salud y con los consumidores de salud mental, relevante para los conceptos de atención en el hospital, la clínica o la población. Un estudio en 2010<sup>76</sup> demostró tres aspectos clave de interés: la normalización a través de los servicios, la fidelidad y la frecuencia de uso y la sustentabilidad de las directrices. Las recomendaciones consistieron en planes de tratamiento modificados para cada contexto y coordinación entre los profesionales de la salud para evitar las fallas en la detección o la detección sistemática redundante.

La serie de protocolos se enfoca en las enfermeras en salud mental y resalta su rol, como coordinadoras y como prestadoras de servicios, lo que consisten en: evaluación exhaustiva de la salud física; tratamiento y remisión; educación y apoyo a los consumidores que intensifica la continuidad de la atención para los pacientes; facilitación de la comunicación, el acceso apropiado y la utilización de servicios de hospitales para personas con TMG; colaboración entre profesionales de la salud mental y de atención primaria, incluidos nutriólogos y otros consultores en estilo de vida; provisión de promoción de la salud; asistencia al paciente para hacer citas o involucrar al coordinador de casos para asegurar que el paciente pueda asistir a las citas.

En Nueva Gales del Sur, Australia, se utiliza un programa de vigilancia metabólica<sup>82</sup> para guiar al personal psiquiátrico público a vigilar y tratar el síndrome metabólico y proporcionar educación a profesionales clínicos y pacientes. Un estudio demostró que esto se implementó con una cobertura de casi un 60% en la vigilancia de la glucemia y los lípidos y un 54% en la medición del peso. El cumplimiento de la medición del perímetro de la cintura fue más bajo (7%)<sup>83</sup>.

En el Reino Unido, las guías sobre psicosis y esquizofrenia del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>74</sup> comprenden la dirección sobre la evaluación de los proveedores y el tra-

tamiento de los trastornos de la salud física, así como la vigilancia sistemática de los efectos secundarios de la medicación sobre la salud física, ofreciendo asesoría conductual y enlace a otras directrices (por ejemplo, obesidad o diabetes) cuando es apropiado. Desde 2009, NICE ha recomendado que los proveedores de atención psiquiátrica vigilen sistemáticamente el peso y los indicadores cardiovasculares y metabólicos de la morbilidad en personas con TMG y ofrezcan intervenciones para la obesidad, la modificación de los lípidos o evitar la diabetes de tipo 2, según sea adecuado. En 2014, NICE proporcionó directrices actualizadas sobre la salud física en personas con TMG, específicamente nuevas recomendaciones para el cese del tabaquismo. Además, las directrices específicamente recomendaban la recolección de datos sobre la prevalencia de aquellos con esquizofrenia que recibieron intervenciones combinadas de alimentación saludable y actividad física e intervenciones para el cese del tabaquismo.

En tiempos más recientes, una iniciativa de múltiples países ha recomendado el uso de la Adaptación de Lester al Reino Unido del Recurso de Salud Cardiometabólica Positiva Australiano, que resume las intervenciones inocuas para ayudar al personal en la línea del frente, a realizar evaluaciones de la salud cardíaca y metabólica en personas con TMG<sup>78</sup>. Varios esfuerzos de difusión incluyen un cartel descargable y formularios para profesionales clínicos y clínicas, tarjetas para usuario y de servicios para las personas con TMG, a fin de que se acerquen a su médico general o psiquiatra para obtener ayuda adicional, y un estuche para la planificación de acción que ayuda a la implementación del recurso por el sistema de asistencia sanitaria.

Este nivel del modelo de intervención también incluye a los líderes de la asistencia sanitaria que implementan las directrices nacionales e internacionales para la atención a personas con TMG en su organización, y la alineación de las políticas de financiamiento y los sistemas de información para las misiones de mejorar y vigilar la calidad de la atención<sup>63</sup>. Una pregunta importante para los líderes organizacionales es quién implementará una intervención de salud preventiva basada en evidencia o coordinación de la asistencia para disminuir la mortalidad prematura en los TMG. Por ejemplo, los nutricionistas y los líderes de ejercicio pueden ser demasiado costosos y es más probable la sustentabilidad si los empleados de salud mental pudiesen implementar una

intervención en salud física. Sin embargo, para que los proveedores de salud mental implementen la intervención probablemente necesitarán capacitación específica y supervisión. Este es un campo importante para la investigación futura.

Si bien muchos componentes de estas intervenciones enfocadas en el sistema sanitario están basados en evidencia, la implementación de estos programas y directrices en general no se ha evaluado formalmente en cuanto a su éxito para lograr sus resultados propuestos. Persisten varias dudas en torno a la sustentabilidad y el modelo de atención más eficaz y rentable. Además, estos programas en gran parte están basados en países con altos ingresos; el grado en el cual son factibles en los LMIC será un campo importante de estudio adicional. Mientras tanto, a medida que crezca la provisión de la atención psiquiátrica en los LMIC en los contextos de atención primaria<sup>49</sup>, estos contextos pueden brindar oportunidades para evaluar y refinar más modelos eficaces de atención psiquiátrica que puedan reducir la mortalidad excesiva.

## **Intervenciones enfocadas en los factores socioambientales determinantes**

El nivel más amplio del modelo incorpora factores socioambientales y los factores sociales determinantes de la salud. Esta parte del modelo reconoce la gama de intervenciones potenciales que se originan en la población para abordar los factores que contribuyen a la mortalidad prematura.

Los programas de apoyo de compañeros, los programas de apoyo de la familia y los grupos de consumidores de servicios de salud mental<sup>84</sup> son importantes recursos potenciales que pueden implementar o ayudar a las intervenciones de salud, sea que se enfoquen en las conductas de salud, el autocontrol de las enfermedades crónicas o los programas basados en establecimiento.

La evidencia para las intervenciones dirigidas por compañeros para el autocontrol de las enfermedades crónicas parece ser promisoria: un programa de seis semanas adapta las intervenciones de autocontrol de la enfermedad crónica para la población general a las personas con TMG, implementado por compañeros con TMG<sup>85</sup> y aborda tareas comunes en diversos trastornos crónicos de la salud, como la planificación de acciones y la retroalimentación, la modelación de conductas y resolución de problemas, la reinterpretación de los síntomas y la capacitación

en técnicas específicas para el tratamiento de la enfermedad. Se ha demostrado que el programa mejora el estado de salud y la eficiencia de la utilización de la asistencia sanitaria. La evidencia disponible muestra que las mejoras en la calidad de vida, el cumplimiento de la medicación y la consulta de atención primaria<sup>86</sup>. En un estudio aleatorizado pequeño de una adaptación diferente del mismo programa, que también utilizó compañeros con TMG, y que consistió en 13 sesiones de grupo semanales, los participantes mostraron mejoras en el autocontrol y mejor uso de la atención a la salud en comparación con los controles<sup>85</sup>. Estos dos estudios tuvieron un seguimiento relativamente breve y utilizaron medidas de autonotificación para los desenlaces; sin embargo, respaldan las intervenciones de autocontrol de la enfermedad a orientadas al restablecimiento para personas con TMG y un trastorno médico crónico, así como roles de compañeros con TMG para incrementar estas intervenciones. Se necesita más investigación para desarrollar la base de evidencia sobre las intervenciones dirigidas por compañeros y apoyadas por compañeros, a fin de mejorar la salud física en personas con TMG.

Los programas para la reducción del estigma<sup>87,88</sup> también parecen ser importantes para mejorar las vidas de personas con TMG, dentro y más allá del ámbito de la asistencia sanitaria. Un análisis reciente de intervenciones eficaces para reducir el estigma relacionado con la salud mental y la discriminación informó que para la población general las intervenciones pueden mejorar las actitudes a corto plazo y de éstas las intervenciones basadas en el contacto social parecen ser las más eficaces. En las personas con trastornos mentales, las intervenciones a nivel de grupo al parecer son útiles. Sin embargo, a través de los estudios para aquellas con y sin TMG, se necesita más investigación con diseños sólidos, seguimiento a más largo plazo y enfoque en las percepciones de estigma en los consumidores de asistencia psiquiátrica. Además, los estudios deben analizar el cambio conductual y no sólo de actitud, como resultado de intervenciones para disminuir el estigma y la discriminación<sup>88</sup>, así como estrategias eficaces para la reducción del estigma en los LMIC<sup>87</sup>.

A una escala más amplia, las políticas que tienen un efecto beneficioso en todos los individuos también pueden ser útiles para aquellos con TMG, o puede ser necesario adaptar las políticas específicamente para influir en la salud de personas con TMG. Por ejemplo, las po-

líticas de salud pública que proporcionan paridad a la salud mental podrían mejorar considerablemente las vidas de aquellos con TMG. Los programas de empleo<sup>89</sup> y las políticas para proporcionar albergue estable pueden repercutir en la capacidad de las personas con TMG para integrarse plenamente a la sociedad, lo cual debería conducir a una mejor salud física. Las intervenciones a nivel de políticas que afectan la detección sistemática o al tratamiento del suicidio, la infección por VIH o el tabaquismo, son muy relevantes para las personas con TMG y pueden tener incluso efectos más importantes sobre la salud y el bienestar para la población con alto riesgo. Para un impacto en el futuro, será importante saber cómo las intervenciones a nivel de políticas necesitan modificarse para mejorar y prolongar las vidas de las personas con TMG. Por ejemplo, la legislación de protección puede estar operando, pero los individuos pueden no buscar esta protección debido a que no desean ser identificados como portadores de un trastorno mental.

En el Reino Unido, el Acta de Atención a la Salud y Social de 2012 estableció nueva responsabilidad legal para el sistema de salud nacional, para que implementaran la paridad entre la salud mental y física, es decir, garantizar que haya atención a mejorar la salud mental tanto como a la salud física, y que las personas con problemas de salud mental reciban un patrón de atención igual. Asimismo, el Esquema de Comisionamiento para la Calidad y la Innovación proporciona ingresos adicionales para las organizaciones benéficas del sistema sanitario nacional que cumplen indicadores específicos para las personas con problemas de salud mental a las que atienden, lo que comprende el registro de gastos relevantes sobre la salud del paciente, completar exámenes de salud física cada año y fomentar el exceso de tabaquismo. Es decisivo que el esquema exige la comunicación con el médico general del paciente al alta del hospital o después de su revisión por un equipo de la población. La sustentabilidad de tales políticas será importante en el futuro. En Estados Unidos, una opción propuesta es la designación de personas con TMG como un grupo de disparidad en la salud por el gobierno federal, lo cual también exigiría el rastreo de estadísticas de salud vitales por separado para esta población y hacerlos elegibles para oportunidades de asistencia más técnica<sup>63</sup>.

Es importante que los factores en esta parte del modelo se vinculen a tra-

vés de las intervenciones en el sistema de salud y enfocadas en el individuo. Las políticas de salud pública afectan a los sistemas sanitarios, y los programas ambientales específicos o de apoyo total suelen implementarse a través de sistemas de salud (por ejemplo, programa de apoyo de compañeros). Las políticas de salud pública, como la paridad de la salud mental o la cobertura de seguros afecta a los servicios a los que el consumidor de asistencia psiquiátrica individual pueda tener acceso y será decisiva para su sustentabilidad. Sin embargo, es necesaria una base de evidencia para las políticas que efectivamente reduzcan la mortalidad excesiva en personas con TMG todavía.

## **PRIORIDADES PARA EL EJERCICIO CLÍNICO, POLÍTICAS Y PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN**

Incorporando las enseñanzas aprendidas del modelo de riesgo multinivel para la mortalidad excesiva y el modelo de intervención integral, priorizamos los siguientes puntos de acción clave para ejercicio clínico, políticas y programas de investigación con el fin de reducir la mortalidad excesiva en individuos con TMG.

### **Ejercicio clínico**

La evidencia de la literatura actual combinada con principios de equidad de salud proporciona suficiente justificación para avanzar determinados conceptos prácticos. Los médicos individuales pueden adoptar ahora pasos para proporcionar una atención congruente con las directrices. Como mínimo, las mismas directrices para la atención a la salud física que para la población general se pueden ofrecer a personas con TMG. Los médicos deben estar especialmente atentos para no pasar por alto problemas somáticos y prestar atención a las conductas relativas al estilo de vida y a la salud física de personas con TMG.

La base de evidencia y las consideraciones para la equidad en la salud respaldan las siguientes prácticas:

- Se recomiendan coordinación de las iniciativas de apoyo al paciente ambulatorio en el primer año después del alta de la hospitalización psiquiátrica (por ejemplo, seguimiento con los médicos, continuidad de la atención), para ayudar a reducir los suicidios<sup>57</sup>. Esto puede necesitarse especialmente en determinados grupos de edad de

personas con TMG que tienen alto riesgo de suicidio<sup>22</sup>.

- Los pacientes con TMG debieran contar con médicos responsabilizados de su salud mental y su salud física. Si estos son proveedores diferentes (por ejemplo, psiquiatra y médico de atención primaria), debiera haber comunicación y coordinación entre ellos, de manera que se garantice la detección sistemática, los servicios de prevención y la vigilancia de los efectos secundarios de antipsicóticos (si es aplicable)<sup>10,66,68</sup>.
- A los pacientes con TMG se les debieran ofrecer los mismos procedimientos de evaluación de la salud básicos<sup>90</sup> que a la población general (por ejemplo, riesgo cardiovascular y cáncer).
- Los médicos debieran abordar el cese del tabaquismo con cada paciente con TMG. Las personas con TMG pueden suspender el hábito y muchas desean dejar de fumar. Sin embargo, los médicos a menudo no abordan el cese del tabaquismo<sup>91-93</sup>.
- Se deben implementar las intervenciones en el estilo de vida con una base de evidencia en los TMG para abordar las conductas de salud, como la dieta y la actividad física. Las intervenciones conductuales, si no están ya adaptadas, probablemente necesitarán modificarse para explicar los retos motivacionales y cognitivos en esta población. Estos pueden comprender estrategia para apoyo social y apoyos ambientales<sup>42</sup>.

Las personas con TMG debieran considerarse como una población vulnerable, caracterizada por discrepancias importantes en la asistencia sanitaria. Por ejemplo, para intervenciones que incluyen cese del tabaquismo, puede recomendarse capacitación de personal y materiales específicos para las personas con TMG. Añadir apoyos ambientales (es decir, recursos o señales en el entorno que faciliten el funcionamiento, como recordatorio a través del teléfono inteligente), estrategias para adaptar las deficiencias cognitivas y motivacionales (por ejemplo, dividir grandes tareas o fragmentos de información en componentes más pequeños, repetición, suministro multimodal de información), mayor frecuencia de contacto y apoyo social pueden ayudar a las interacciones entre el personal sanitario que son más eficaces.

Estas recomendaciones de acción en el ejercicio clínico se hacen con una comprensión de que la implementación variará con base en la distribución de especialistas, proveedores de atención primaria y

proveedores de salud no profesionales en diferentes países.

## Política

A un nivel internacional, reducir la mortalidad excesiva en personas con TMG debiera ser parte del programa de salud más general. El Plan de Acción para la Salud Mental de la WHO 2013-2020 estableció la salud mental como un componente fundamental de la definición de salud de la WHO, con objetivos que incluyen servicios de asistencia psiquiátrica exhaustivos e integrados<sup>27</sup>. La salud mental se incluye ahora como una prioridad en las Metas de Desarrollo Sustentable de las Naciones Unidas. Reducir la brecha en la esperanza de vida en personas con TMG sería también un paso importante hacia las metas para alcanzar la cobertura universal en la atención a la salud, el tratamiento eficaz de las enfermedades transmisibles, el cese del tabaquismo y la reducción del suicidio<sup>58</sup>. Estas políticas además promueven los derechos de las personas con TMG para alcanzar el máximo nivel de salud posible y la participación plena en la sociedad y en el trabajo.

A nivel internacional, la integración de alto nivel en los planes y programas entre los diversos esfuerzos (por ejemplo, salud mental y toxicomanías, enfermedades no transmisibles, cese del tabaquismo, prevención de la violencia, nutrición y ejercicio físico), establecerían un precedente para combinar los esfuerzos y avanzar en abordar problemas de salud complejos y multifactoriales. Esto podría conducir a consideraciones especiales específicamente para aquellos con TMG en diferentes dominios de salud que pueden ayudar a cerrar la brecha de equidad en la salud en esta población vulnerable. Por ejemplo, las intervenciones en enfermedades del Paquete de Enfermedades Esenciales no Transmisibles (PEN) para la atención primaria a la salud en los contextos con bajos recursos, recomiendan la asesoría para todas las conductas de salud en la población general<sup>94</sup>. Las personas con TMG pueden necesitar más recursos y enfoques más dirigidos en la implementación de cualquier determinada guía que la población general, y en estos documentos se podrían incluir consideraciones especiales para esta población (como la asistencia de apoyo, la duración más prolongada y la intensidad de las intervenciones y la adaptación cognitiva). Tales políticas convergen además con los tres principios representativos de la cobertura de asistencia sanitaria universal

del Plan de Acción para la Salud Mental de la WHO, los derechos humanos, la práctica basada en evidencia, un enfoque aplicado al curso de la vida, un enfoque multisectorial y el empoderamiento de personas con TMG.

A nivel nacional, deben establecerse políticas para fortalecer plataformas de atención sanitaria existentes. Estas facilitarán la aplicación y la integración de intervenciones eficaces en el sistema de salud y la población para mejorar la salud mental<sup>95</sup>.

Además de programas específicos dirigidos a servicios para individuos y poblaciones, las políticas nacionales debieran permitir y proporcionar recursos suficientes para la recolección de datos sistemáticos de indicadores clave de mortalidad excesiva en personas con TMG en centros locales, bases de datos nacionales y regionales. La información sobre la salud y los sistemas de vigilancia serán necesarios para vigilar los registros de mortalidad y citar las tendencias. Los datos a nivel de país deben ser específicos para las necesidades de sus poblaciones, analizando el impacto de la mortalidad excesiva en personas con TMG en las discapacidades y las muertes, lo que incluye la prevalencia de riesgos cardiovasculares, enfermedades infecciosas y otros trastornos relevantes. Esto será muy importante para los LMIC, en los que las tendencias y necesidades pueden ser diferentes de las de los países con altos ingresos. Por último, esto permitirá comparaciones dentro de un mismo país e internacionales, y proporcionará datos que aportarán información a los esfuerzos para cerrar la brecha de mortalidad.

## Investigación

Los científicos que trabajan para dilucidar las causas de la mortalidad excesiva y diseñar y evaluar las intervenciones y los programas para reducir los factores que contribuyen a la muerte prematura en las personas con TMG han logrado avances en los últimos años, y esto se refleja en la evidencia que respalda el modelo multinivel de riesgo presentado en este artículo. Al mismo tiempo, existe la necesidad de delimitar factores de riesgo específico con más claridad, identificar cuáles son modificables y cómo éstos pueden ser diferentes en los diversos contextos, sobre todo en los LMIC.

Si bien la evidencia para el tratamiento de la salud mental es sólida, los datos sobre la eficacia de las intervenciones en los contextos ordinarios para evitar y tratar los trastornos físicos en aquellos con TMG

son escasos. También falta en la literatura el rol de la resistencia a la adversidad y otros factores que pueden ser protectores, y una división de los roles de los factores que son intrínsecos a las TMG frente a los que están relacionados con variables socioeconómicas y de sistemas de salud. Esto implica la necesidad de comprender mejor el riesgo atribuible a la mortalidad excesiva en personas con TMG.

Aunque se dispone de evidencia sobre la eficacia de intervenciones conductuales y farmacológicas específicas para los hábitos alimentarios no saludables, el estilo de vida sedentario y el cese del tabaquismo, se necesitan estudios de intervención conductual para otras conductas de riesgo, sobre todo para las toxicomanías concomitantes. En cuanto a las intervenciones basadas en evidencia actual, se necesita investigación sobre la duración óptima y la dosis necesaria para afectar positivamente la salud, lo cual también será importante para la asignación de recursos. La sincronía de estas intervenciones farmacológicas también fomentará los beneficios para la salud.

Las intervenciones ideadas para la población general dirigidas a enfermedades no transmisibles, enfermedades infecciosas u otros problemas de salud, posiblemente son menos eficaces para las personas con TMG, dadas las deficiencias cognitivas y las necesidades especiales de esta población. En consecuencia, las intervenciones para las TMG exigen adaptación. Sin embargo, se necesita más investigación sobre el grado de adaptación que es necesario. Los enfoques multimodales, que pueden incluir intervenciones conductuales además de farmacológicas y comprenden componentes como el apoyo de compañeros o la tecnología, son promisorios, pero aún no se han estudiado sistemáticamente para aclarar cuáles programas multicomponente son eficaces y cuáles componentes de la intervención son más útiles. Resultados recientes indican que algunos enfoques combinados pueden no ser eficaces, o pueden depender de los sistemas de atención sanitaria existentes<sup>72</sup>. Necesitamos considerar cómo las intervenciones estructurales pueden facilitar estos esfuerzos. Muchas personas con TMG tienen múltiples conductas de riesgo cardiovascular y de otro tipo que pueden ser modificables, y en estudios de investigación futuros se debieran evaluar intervenciones dirigidas a múltiples factores de riesgo, así como a aquellos que están directamente vinculados con la mortalidad.

Se necesita investigación para identificar y controlar las barreras y los fac-

tores que facilitan la implementación de recomendaciones de guías basadas en evidencia y políticas en todos los niveles (individuales, sistemas de salud y factores sociales determinantes) del modelo de intervención. Necesitamos comprender cómo implementar intervenciones basadas en evidencia con éxito en la vida real, tomando en cuenta aspectos de capacitación y de la fuerza de trabajo, y los recursos a menudo escasos en contextos de la población local. Necesitamos comprender en qué medida las intervenciones y los programas pueden y debieran difundirse en diferentes países.

Otro campo importante de investigación será evaluar los efectos del sistema de salud y las intervenciones políticas en la mortalidad excesiva de las TMG. Necesitamos comprender por qué los pacientes con TMG no se han beneficiado de las tendencias en la población general hacia la reducción de la mortalidad en algunas enfermedades y cese del tabaquismo. Los investigadores deben aprovechar las ventajas de experimentos naturales y también diseñar estudios en sistemas de salud y a nivel de la población para evaluar la repercusión de estos programas.

Aunque se han elaborado varias directrices para detección, vigilancia y control de trastornos psiquiátricos y físicos a partir de las mejores prácticas basadas en evidencia, no se ha estudiado en forma sistemática la implementación de estas directrices para poder respaldar su aplicación generalizada y su impacto en los factores de riesgo para la mortalidad excesiva en personas con TMG. Asimismo, se necesitarán evaluar los programas de atención integrada y su eficacia real sobre los factores de riesgo para la mortalidad excesiva. Los enfoques de coordinación de la atención suelen ser elementos de estos programas de asistencia integrados y han utilizado médicos, enfermeras, compañeros y otros para que desempeñen papeles facilitando la atención adecuada y la conexión de la asistencia psiquiátrica y de la salud física. Sigue habiendo dudas en torno a los elementos apropiados en la coordinación asistencial, lo que comprende tareas, roles y responsabilidades de personas involucradas. Por último, ya que estos son programas que requieren de recursos intensivos serán importante los modelos de rentabilidad de los diferentes enfoques<sup>96</sup> en las personas con TMG, sobre todo en contextos con bajos recursos. Esto se necesitará sobre todo a medida que busquemos priorizar la comprensión de los factores de riesgo para la mortalidad prematura de personas con TMG en los LMIC.

## CONCLUSIONES

La mortalidad excesiva en personas y poblaciones con TMG sigue siendo un problema de salud pública global importante. Las personas con TMG representan un grupo vulnerable con múltiples y extensas necesidades de asistencia sanitaria. Pese a los factores de riesgo conocidos para la mortalidad prematura, es escasa la evidencia de intervenciones eficaces en personas con TMG.

En este artículo proponemos y describimos modelos para comprender mejor las relaciones complejas entre los factores de riesgo y las correlaciones de la mortalidad, y para conceptualizar intervenciones a los niveles de individuo, de sistemas de salud y socioambientales. Estos modelos nos guiaron para describir puntos de acción clave para el ejercicio clínico, políticas y programas de investigación, con el propósito de avanzar en la equidad de la salud en personas con TMG.

## AGRADECIMIENTOS

Todos los elementos de este artículo fueron debatidos durante una consulta convocada por el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de las oficinas centrales de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en Ginebra, en noviembre de 2015 y respaldados económicamente por Fountain House, New York. S. Saxena y T. Dua son miembros del personal de la WHO. Son responsables de los puntos de vista expresados en esta publicación, los cuales no necesariamente representan las decisiones, políticas o puntos de vista de la WHO. N.H. Liu y G.L. Daumit son los primeros co-autores de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M et al. Outcome of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders in Denmark, Finland and Sweden 1987-2006. *Br J Psychiatry* 2011;199:453-8.
2. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
3. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016;193:203-7.
4. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.

5. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
7. Hayes JF, Miles J, Walters K et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:417-25.
8. Maj M. Physical illness and access to medical services in persons with schizophrenia. *Int J Ment Health* 2008;37:3-21.
9. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* 2011;100: 441-2.
10. 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.
11. Suetani S, Whiteford HA, McGrath JJ. An urgent call to address the deadly consequences of serious mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1166-7.
12. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua L et al. Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:121-40.
13. Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172-81.
14. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-4.
15. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
16. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015; 206:289-96.
17. Laursen TM, Mortensen PB, MacCabe JH et al. Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder. A Danish population-based study. *Psychol Med* 2013;12:1-13.
18. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hallgren J et al. Excess mortality and causes of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013;8:e55176.
19. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
20. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931-9.
21. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV et al. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.
22. Nordentoft M, Mortensen PB, Pederson CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1058-64.
23. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Mental disorders and risk of accidental death. *Br J Psychiatry* 2013;203:297-302.
24. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Mental disorders and vulnerability to homicidal death: Swedish nationwide cohort study. *BMJ* 2013;346:f557.
25. World Health Organization. A conceptual framework for action on social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2010.
26. Marmot M, Friel S, Bell R et al. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet* 2008;372:1661-9.
27. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
28. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284:2606-10.
29. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P et al. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatry Res* 2013;47:197-207.
30. Janney CA, Ganguli R, Richardson CR et al. Sedentary behaviour and psychiatric symptoms in overweight and obese adults with schizophrenia and schizoaffective disorders (WAIST study). *Schizophr Res* 2013;145:63-8.
31. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
32. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
33. Cullen BA, McGinty EE, Zhang YY et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1159-68.
34. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:609-16.
35. Lawrence D, Holman CDJ, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003; 182:31-6.
36. Kisley S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal health care. *Br J Psychiatry* 2009;195:545-50.
37. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
38. Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:1088-94.
39. Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB. Adverse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 267-72.
40. Jones S, Howard L, Thornicroft G. 'Diagnostic overshadowing': worse physical health care for people with mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:169-71.
41. Corrigan PW, Mittal D, Reaves CM et al. Mental health stigma and primary health care decisions. *Psychiatry Res* 2014; 218:35-8.
42. McGinty EE, Baller J, Azrin ST et al. Interventions to address medical conditions and health-risk behaviors among persons with serious mental illness: a comprehensive review. *Schizophr Bull* 2016;42:96-124.
43. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One* 2011;6:e24597.
44. Druss BG, Rosenheck RA. Mental disorders and access to medical care in the United States. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1775-7.
45. Morrison DS. Homelessness as an independent risk factor for mortality: results from a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2009;38:877-83.
46. Nielsen SF, Hjorthoj CR, Erlangsen A et al. Psychiatric disorders and mortality among people in homeless shelters in Denmark: a nationwide register-based cohort study. *Lancet* 2011;377:2205-14.
47. Kiviniemi M, Suvisaari J, Pirkola S et al. Five-year follow-up study of disability pension rates in first-onset schizophrenia with special focus on regional differences and mortality. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:1445-52.
48. Druss BG, Zhao L, von Esenwein et al. Understanding excess mortality in persons with mental illness: 17-year follow up of a nationally representative US survey. *Med Care* 2011;49:599-604.
49. World Health Organization. Mental health gap action programme. Geneva: World Health Organization, 2008.
50. World Health Organization. Mental health gap action programme intervention guide. Geneva: World Health Organization, 2010.
51. Sampson S, Mansour M, Maayan N et al. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006196.
52. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:1-12.
53. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
54. McGuire AB, Kukla M, Green A et al. Illness management and recovery: a review of

- the literature. *Psychiatr Serv* 2014;65: 171-9.
55. Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing mental illness: review and update. *World Psychiatry* 2016;15:13-20.
  56. Haklai Z, Goldberger N, Stein N et al. The mortality risk among persons with psychiatric hospitalizations. *Israel J Psychiatry Rel Sci* 2011; 48:230-9.
  57. Organization for Economic Cooperation and Development. *Health at a glance 2015*. Geneva: Organization for Economic Cooperation and Development, 2015.
  58. World Health Organization. *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva: World Health Organization, 2014.
  59. Hughes K, Bellis MA, Jones L et al. Prevalence and risk of violence against adults with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet* 2012;379:1621-9.
  60. Evins AE, Cather C, Pratt SA et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:145-54.
  61. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY et al. A behavioural weight-loss intervention in persons with severe mental illness. *N Engl J Med* 2013; 368:1594-602.
  62. Green CA, Yarborough BJH, Leo MC et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:71-81.
  63. Druss BG, Bornemann TH. Improving health and health care for persons with serious mental illness: the window for US federal policy change. *JAMA* 2010; 303:1972-3.
  64. Appel L, Champagne C, Harsha D et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *JAMA* 2003;289:2083-93.
  65. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
  66. World Health Organization. *Interventions on diet and physical activity: what works*. Geneva: World Health Organization, 2009.
  67. Drake RE, O'Neal E, Wallach MA. A systematic review of psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2008; 34:123-38.
  68. Mueser KT, Glynn SM, Cather C et al. Family interventions for co-occurring substance use and severe psychiatric disorders: participant characteristics and correlates of initial engagement and more extended exposure in a randomized controlled trial. *Addict Behav* 2012;34:864-77.
  69. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections in clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2010;61:885-91.
  70. World Health Organization. *Strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action*. Geneva: World Health Organization, 2007.
  71. Osborn D, Nazareth I, Wright CA et al. Impact of a nurse-led intervention to improve screening for cardiovascular risk factors in people with severe mental illness. Phase-two cluster-randomized feasibility trial of community mental health teams. *BMC Health Serv Res* 2010;10:61-73.
  72. Speyer H, Norgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
  73. Barnes TR, Paton C, Cavanagh MR et al. UK prescribing observatory for mental health. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
  74. National Institute for Health and Care Excellence. *Lester UK adaptation. Positive cardiometabolic health resource*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
  75. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *A standard framework for levels of integrated healthcare*. Washington: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.
  76. University of Western Australia. *Clinical guidelines for the physical care of mental health consumers*. Report. Perth: University of Western Australia, 2010.
  77. University of Western Australia. *Nurse practitioner protocols for managing the physical health of mental health patients guideline*. Perth: University of Western Australia, 2010.
  78. Shiers D, Curtis J. *Cardiometabolic health in young people with psychosis*. *Lancet Psychiatry* 2014;1:492-4.
  79. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services. *Primary and behavioral health care integration grants (PBHCI)*. Washington: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
  80. Scharf DM, Eberhart NK, Schmidt Hackbath N et al. *Evaluation of the SAMSHA Primary and Behavioral Health Care Integration (PBHCI) Grant Program: final report*. Santa Monica: RAND Corporation, 2014.
  81. Stanley SH, Laugharne JDE. *Clinical guidelines for the physical care of mental health consumers: a comprehensive assessment and monitoring package for mental health and primary care clinicians*. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:824-9.
  82. New South Wales Government. *Metabolic monitoring, a new mental health clinical documentation module*. Sydney: New South Wales Government, 2012.
  83. Organ B, Nicholson E, Castle D. Implementing a physical health strategy in a mental health service. *Australas Psychiatry* 2010;18:456-9.
  84. Semrau M, Lempp H, Keynejad R et al. Service user and caregiver involvement in mental health system strengthening in low- and middle-income countries: systematic review. *BMC Health Serv Res* 2016;16:79.
  85. Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care* 1999;37:5-14.
  86. Druss BG, Zhao L, von Esenwein SA et al. The Health and Recovery Peer (HARP) Program: a peer-led intervention to improve medical selfmanagement for persons with serious mental illness. *Schizophr Res* 2010;118:264-70.
  87. Semrau M, Evans-Lacko S, Koschorke M et al. Stigma and discrimination related to mental illness in low- and middle-income countries. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015; 24:382-94.
  88. Thornicroft G, Metha N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet* 2016;387:1123-32.
  89. Burns T, Catty J, Becker T et al. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370: 1146-52.
  90. Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K et al. Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;315:380-7.
  91. Schroeder SA. Smoking cessation should be an integral part of serious mental illness treatment. *World Psychiatry* 2016;15:175-6.
  92. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
  93. National Institute for Health and Care Excellence. *Quality statement 7: promoting health eating, physical activity and smoking cessation*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
  94. World Health Organization. *Package of essential NCD interventions for primary health care: cancer, diabetes, heart disease and stroke, chronic respiratory disease*. Geneva: World Health Organization, 2010.
  95. Shidhaye R, Lund C, Chisholm D. Closing the treatment gap for mental, neurological and substance use disorders by strengthening existing health care platforms: strategies for delivery and integration of evidence-based interventions. *Int J Ment Health Syst* 2015;9:40.
  96. Patel V. Lay health worker led intervention for depression and anxiety disorders in India: impact on clinical and disability outcomes over 12 months. *Br J Psychiatry* 2011;199:459-66.

DOI:10.1002/wps.20384

# Contrarrestando la espiral descendente para las personas con enfermedades mentales graves a través de innovaciones educativas

En dos artículos previos sobre enfermedades físicas en personas con enfermedades mentales graves (EMG) que se publicaron en esta revista<sup>1,2</sup>, señalamos que la detección sistemática, la evaluación y el tratamiento de los aspectos de la salud física de estos pacientes eran deficientes, incluso en países desarrollados. Aunque las personas (jóvenes y adultas) con EMG tienen derecho a las mismas normas de asistencia que el resto de la población<sup>3</sup>, Liu et al.<sup>4</sup> informan ahora, media década después, que se ha logrado un avance escaso o nulo. Además, parece que la brecha de mortalidad entre estas personas y la población general sólo está aumentando con el tiempo<sup>3,5</sup>. En consecuencia, pese a los múltiples llamados para tomar en serio su salud física, las personas con EMG todavía sufren mortalidad excesiva y mortalidad por causas físicas y reciben una asistencia médica física inferior.

Es un hecho que la integración de los sistemas de asistencia a la salud física y mental dista todavía mucho de convertirse en realidad y que los enlaces deficientes o ausentes limitan la capacidad de la mayoría de los psiquiatras para enfocarse más allá de su propia especialidad. Asimismo, en varios países las reformas en la salud mental, que resaltan la importancia de la atención extrahospitalaria y los tratamientos ambulatorios, han conducido a ingresos hospitalarios más breves e infrecuentes, con menos tiempo disponible para atender los problemas de salud física.

En su artículo, Liu et al.<sup>4</sup> proponen un modelo multinivel de intervenciones para reducir la mortalidad excesiva en personas con EMG. Este modelo presupone que un enfoque eficaz debe implementar exhaustivamente intervenciones o estrategias que se dirijan al individuo, al sistema de salud y a la población. Aunque consideramos que la adopción de este modelo contribuiría a una mejora importante en la salud física y mental relacionada de personas con EMG (pese a que las acciones no son fáciles de realizar a un nivel de sistema, sobre todo en los países en vías de desarrollo)<sup>2</sup>, hay más de lo evidente a simple vista. La salud física de las personas con EMG es un problema que debiera intere-

sar los servicios de atención primaria tanto como secundaria. Sin embargo, parece que la mayoría de los psiquiatras y médicos de atención primaria o médicos generales se están extraviando en el camino del gato de Cheshire. Al igual que la conversación entre Alicia y el gato de Cheshire en la famosa novela Alicia en el País de las Maravillas, todavía parece haber mucha confusión e incertidumbre. Antes que las intervenciones o estrategias pueden dar por resultado mejores desenlaces para las personas con EMG, es importante que ambos sepan cuál camino tienen que seguir.

De acuerdo con un informe en 2014 de la Auditoría Nacional de la Esquizofrenia del Reino Unido<sup>6</sup>, la vigilancia de las personas con EMG con problemas de salud física queda muy por debajo de las normas acordadas. Sólo cerca de una quinta parte de las personas con esquizofrenia han sido objeto de vigilancia adecuada de su salud física –después de las directrices clínicas sobre esquizofrenia del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido– por su médico general, y aquellos con evidencia documentada de factores de riesgo, muchos no estaban recibiendo el tratamiento adecuado. En tiempos recientes, el NICE publicó una nueva serie de normas de calidad que específicamente abordan el problema de la salud física deficiente en personas jóvenes y adultas con esquizofrenia. Esta directriz exige que los médicos de atención primaria lleven a cabo la vigilancia de los factores de riesgo de la salud física para todos los usuarios del servicio que padecen esquizofrenia<sup>7,8</sup>. A fin de evitar una falta de claridad y consenso con respecto a dónde radica la responsabilidad de los médicos de atención primaria y los psiquiatras, se especifica que los equipos especializados en salud mental asuman la principal responsabilidad durante los primeros 12 meses o hasta que se haya estabilizado el estado del usuario del servicio, y que a partir de entonces los médicos de atención primaria asuman tal responsabilidad, a menos que haya motivos específicos para que esto siga siendo parte de la atención secundaria. Por ejemplo, las personas con EMG

pueden ser atendidas con más frecuencia por los psiquiatras que por los médicos de atención primaria, y pueden preferir ser vigiladas por los primeros. En cualquier caso, atender la salud física de las personas con EMG también exige respaldar el compartir con rapidez los resultados de la vigilancia de la salud física sistemática entre la atención primaria y la secundaria.

Sin embargo, se necesita más que las nuevas recomendaciones y los cambios estructurales para contrarrestar la espiral descendente negativa para las personas con EMG. En primer lugar, creemos que hay una necesidad urgente de modificar la cultura, tanto de los psiquiatras como de los médicos de atención primaria, quienes todavía ven la salud mental y física de sus pacientes como responsabilidades mutuamente excluyentes. En segundo lugar, tenemos que proporcionarles más información sobre los problemas de salud física que suelen asociarse en los EMG. Ambas cosas pueden lograrse a través de innovaciones educativas<sup>3,7,8</sup>. Por un lado, debíamos enseñar a los psiquiatras durante su capacitación que tienen que asegurarse de que las personas con EMG reciban tratamiento apropiado a su problema de salud física y que la vigilancia de los factores de riesgo para la salud simples y modificables, como el peso corporal y la presión arterial, deben ser parte de la atención psiquiátrica sistemática. En consecuencia, debieran aprender no a resaltar demasiado la salud mental a expensas de la salud física. Por otra parte, debieran mejorar sus capacidades de comunicación, evitar creencias erróneas sobre la capacidad de los pacientes para modificar su estilo de vida y apegarse a las directrices de tratamiento. Lo último tiene especial importancia. Además de los factores relacionados con las enfermedades mentales, las discrepancias en el acceso a la atención sanitaria y la utilización, el estigma y los factores relacionados con el estilo de vida, los medicamentos psicoactivos pueden contribuir al surgimiento o agravamiento de las enfermedades físicas<sup>3,8-10</sup>. Las dosis más altas y la polifarmacia suelen asociarse a un mayor efecto en casi todas las enfermedades físicas<sup>10</sup>.

Esto no es tan sencillo como parece. En un editorial publicado en *The Lancet* se llamó la atención a una falta “preocupante” de capacitación de psiquiatras y enfermeras psiquiátricas en torno a las necesidades de salud física<sup>11</sup>. Por consiguiente, los médicos que desean seguir una carrera profesional en psiquiatría deben educarse y capacitarse para reconocer las enfermedades físicas y llevar a cabo tareas médicas básicas. Además, el conocimiento sobre los efectos de medicamentos específicos y la mayor atención a la posible repercusión de los medicamentos en la salud física de las personas con EMG puede ayudar a los psiquiatras a seleccionar el tratamiento adecuado<sup>3,10</sup>.

Lo mismo es aplicable para los médicos de atención primaria. Algunos profesionales de atención primaria tienen actitudes negativas hacia este grupo vulnerable, o atribuyen incorrectamente los signos y síntomas de enfermedades físicas a los trastornos mentales concomitantes, lo que conduce a un infradiagnóstico y tratamiento incorrecto de los trastornos físicos. Parece que estos médicos todavía no se percatan de que las personas con EMG afrontan un mayor riesgo de presentar enfermedades físicas, como cardiopatía, obesidad y diabetes<sup>3</sup>. Los médicos de atención primaria también pueden no

ser conocedores de los riesgos de salud asociados a los medicamentos psicoactivos y la vigilancia de la salud resultante que está indicada en personas con EMG. Por consiguiente, debieran capacitarse específicamente para identificar y tratar problemas de salud física en personas con EMG<sup>3</sup>.

Está claro que las deficiencias en la atención a pacientes con EMG a consecuencia de factores culturales y educativos y roles y responsabilidades no claras de sus médicos, siguen dejando a muchos usuarios de servicios con EMG vulnerables a problemas de salud física importantes, los cuales pueden limitar su restablecimiento. Podemos modificar estos aspectos a través de innovaciones educativas. Sólo entonces podemos dejar el camino del gato de Cheshire y avanzar en las intervenciones o estrategias multinivel, como las propuestas por Liu et al.<sup>4</sup>, para que den lugar a mejores resultados con EMG.

#### **Marc De Hert, Johan Detraux**

KU Leuven - University Psychiatric Centre, Department of Neurosciences, Kortenberg, Belgium

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.

2. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
3. The Schizophrenia Commission. The abandoned illness: a report from the Schizophrenia Commission. London: RethinkMental Illness, 2012.
4. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
5. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
6. Royal College of Psychiatrists. Report of the second round of the National Audit of Schizophrenia. London: Healthcare Quality Improvement Partnership, 2014.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: the NICE guideline on treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.
9. Gerlinger G, Hauser M, De Hert M et al. *World Psychiatry* 2013;12:155-64.
10. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
11. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K et al. *Lancet* 2011;377:611.

DOI:10.1002/wps.20377

## **Perspectivas desde los contextos de escasos recursos**

En la última década ha aumentado la inquietud en torno a la mortalidad excesiva en personas y poblaciones con trastornos mentales, neurológicos y por toxicomanías, y la carga de salud y económica que representan<sup>1,2</sup>. Se ha señalado que la mortalidad excesiva en las personas con trastornos mentales graves (EMG) es una cuestión de “derecho a la salud” y que la falta de acceso a la atención a la salud física eficaz es una forma de “discriminación estructural”<sup>3</sup>. Liu et al.<sup>4</sup> proponen y describen un modelo multinivel para comprender las relaciones entre los factores de riesgo y las correlaciones de la mortalidad excesiva en personas con EMG, y un modelo para las intervenciones a los niveles individual, de sistema de salud y socioambiental. También describen prioridades para el ejercicio clínico, políticas e investigación que permitan avanzar hacia la igualdad en la salud para las personas con EMG. Criticaré el artículo, por lo demás sólido, desde la perspectiva de su relevancia para los contextos de escasos recursos.

Liu et al citan evidencia refinada que demuestra que las personas con EMG —es decir, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno bipolar y depresión moderada a grave— fallecen 10 a 20 años antes que la población general; y que la mayor parte de las muertes en personas con EMG se deben a enfermedades físicas prevenibles, sobre todo enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, infecciones, diabetes mellitus y neoplasias malignas. Sin embargo, exageran cuando sostienen que esto también es aplicable a los países con bajos y medianos ingresos (LMIC). Análisis sistemáticos de estudios epidemiológicos basados en la población, llevados a cabo para sustentar las estimaciones de la Morbilidad Global de las Enfermedades, demostraron que prácticamente eran inexistentes los datos nacionalmente representativos sobre la mortalidad en personas con EMG en los LMIC. Tales datos estaban disponibles para sólo cinco LMIC en el caso de la esquizofrenia y un LMIC en el caso de la depresión mayor<sup>5</sup>.

Cuantificar la mortalidad plantea varias dificultades en los LMIC, ya que muchas muertes no están médicamente certificadas, y se utilizan diferentes fuentes de datos y métodos diagnósticos para derivar estimaciones de causa de muerte<sup>6</sup>. Se debiera resaltar la necesidad de mejorar y expandir las fuentes de estimaciones de la mortalidad nacional. Es de esperar que los documentos que presentan evidencia de relevancia para los LMIC cuidadosamente deslinden la evidencia actual de los países en sí, más que hacer generalizaciones basadas principalmente en las estimaciones de países con altos ingresos.

Las infecciones pueden ser un factor muy importante relacionado con la mortalidad prematura en personas con EMG en los LMIC, y contribuyen con cerca de la mitad o más a la mortalidad excesiva en estos contextos<sup>7,8</sup>. Esto se debiera abordar con más detalle en un modelo para las intervenciones, más allá del control del riesgo de VIH implicado bajo “riesgos de conducta sexual y otros”, pues la tuberculosis y otras infecciones relevantes

a los “contextos locales” contribuyen con al menos la misma mortalidad que el VIH en personas con EMG.

Basándose en gran parte en datos derivados del tratamiento de la esquizofrenia, Liu et al señalan que la administración apropiada de medicamentos puede reducir la mortalidad excesiva en personas con EMG. Esta es una declaración problemática en una situación en la que la depresión moderada a grave, un trastorno que explica una mayor proporción del riesgo atribuible a la población que la esquizofrenia y el trastorno bipolar<sup>1,2</sup>, está incluida en las EMG, ya que las directrices sobre su tratamiento están menos centradas en la medicación<sup>9</sup>. Un énfasis excesivo en las soluciones farmacológicas ha sido una tendencia lamentable en respuesta a los problemas de salud mental en los LMIC<sup>10</sup>.

Casi ausente en el análisis está el hecho de que en la asistencia sanitaria en los LMIC predominan los centros de atención primaria y la mayor parte de la misma es brindada por médicos generales, enfermeras y personal sanitario auxiliar. Muchas recomendaciones basadas en torno a la coordinación entre las divisiones de atención a la salud mental y física se contraponen con la realidad de la atención primaria centrada en la salud de los LMIC, en los que puede necesitarse coordinación más en términos de derivación entre la atención subprimaria, primaria y especializada, más que entre especialistas de diferentes disciplinas.

El modelo propuesto no está configurado para evaluar si podrían ser útiles intervenciones culturalmente adecuadas, más integrales y sostenibles para los LMIC. En cambio, se enfoca principalmente en estrategias de salud utilizadas

con éxito en Norteamérica y Europa, con énfasis en la participación activa en la vigilancia, la educación y la atención. Estas estrategias pueden no transferirse bien a los contextos de los LMIC. Los autores describen factores facilitadores y obstáculos para la aplicación de recomendaciones y proporcionan consejos sobre cómo pueden ponerse en práctica las recomendaciones, pero no evalúan las implicaciones de recursos para la aplicación de recomendaciones y vigilancia en los contextos con bajos recursos.

Otra cuestión tiene que ver con la responsabilidad y la capacidad del estado para proporcionar atención adecuada a sus ciudadanos<sup>11</sup>. Las personas con EMG tienden a vivir en barrios menos seguros, tienen menos acceso a alimentos saludables y tienen menos oportunidades de participar en actividades saludables, las cuales pueden contribuir a conductas deficientes relacionadas con el estilo de vida. El modelo propuesto para la intervención, en gran parte se aleja de comentarios sobre los factores económicos, políticos y sociales estructurales, que determinan la mortalidad en los EMG. Las tasas de desigualdad e inequidad en los países afectan a la distribución de los recursos para la salud y el bienestar, de manera que los avances en la ciencia médica y las respuestas del sector salud y de bienestar social por sí mismas no pueden reducir la mortalidad y la morbilidad. Además, el énfasis en el autotratamiento contra las enfermedades crónicas y la paridad en el acceso a los servicios, ante la falta de correctivos estructurales, puede facilitar la erosión de los mecanismos de atención tradicionales centrados en el estado y la voluntad para la atención<sup>11</sup>.

Por último, el modelo propuesto para la intervención presupone que la mejor atención de los trastornos físicos concomitantes fortalecería la respuesta global a los EMG. Sin embargo, es posible que el enfoque en la mortalidad, más que en la discapacidad, en el contexto con recursos limitados de los LMIC, pueda alejar la atención de los trastornos mentales en general y hacia factores de riesgo que se supone subyacen tanto a las enfermedades físicas como mentales.

### Pratap Sharan

Department of Psychiatry. All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

1. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T et al. In: Patel V, Chisholm D, Dua T et al (eds). Mental, neurological, and substance use disorders. Washington: World Bank Group, 2015:41-65.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. JAMA Psychiatry 2015;72:334-41.
3. Thornicroft G. Br J Psychiatry 2011;199:441-2.
4. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
5. Baxter AJ, Patton G, Scott KM et al. PLoS One 2013;8:e65514.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Lancet 2012;380:2095-128.
7. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Br J Psychiatry 2015;206:289-96.
8. Chong SA, Tay JA, Subramaniam M et al. J Clin Psychopharmacol 2009;29:5-8.
9. World Health Organization. Mental health gap action programme intervention guide. Geneva: World Health Organization, 2010.
10. Jain S, Jadhav S. Transcult Psychiatry 2009;46:60-85.
11. Reubi D, Herrick C, Brown T. Health Place 2016;39:179-87.

DOI:10.1002/wps.20380

## Perspectiva de un ejecutor de políticas

Vivimos en una época en que tenemos un conocimiento adecuado de lo que funciona para la salud mental, cómo implementarlo mejor, dónde se adapta mejor la intervención y quién debiera hacerlo. Sin embargo, todavía distamos mucho de alcanzar aquello a lo que nos estamos comprometiendo en el Plan de Acción para la Salud Mental 2013-2020 de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>.

Por lo que respecta al modelo propuesto por Liu et al<sup>2</sup> para abordar la mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves, está claro

que los autores están describiendo todos los niveles relevantes con el propósito de construir un enfoque integral basado en evidencia para atacar el problema. Permítanme enumerar, no obstante, algunos puntos cruciales.

El primero es uno operativo, que puede resumirse con las siguientes interrogantes: ¿Cómo se vincula este modelo a los sistemas de salud locales a nivel de país? ¿Cuál sería el costo y cuál es el mejor orden de implementación de las diferentes intervenciones propuestas? ¿Hay mejores alternativas para los países que

no pueden implementarlas por completo? ¿Cómo se clasifica el modelo en términos de prioridades con respecto a otras intervenciones en la salud mental, en los niveles de país y global? ¿Deberían algunas intervenciones propuestas –sobre todo a nivel de políticas– ser un requisito preliminar para otras clínicas? Por ejemplo, ¿deberíamos considerar el lanzamiento de programas para el cese del tabaquismo en personas con trastornos mentales graves, aun cuando un país no tenga reglamentos de política alineados con la Convención del Modelo para el Control del Tabaco?

Esas son la clase de interrogantes generales que surgen al considerar la implementación de este modelo.

El segundo punto se enfoca más en el contenido del modelo y más estrictamente en los agrupamientos utilizados para los trastornos mentales graves y la integración de la salud mental en la atención primaria.

La inclusión de la depresión moderada a grave dentro del agrupamiento de “trastornos mentales graves” podría ser problemática, ya que la evolución de este trastorno, la conducta de búsqueda de ayuda de la persona y el estigma en torno a ella son diferentes de los relacionados con la esquizofrenia. La inclusión de la depresión moderada a grave dentro del mismo modelo que la esquizofrenia podría ser contraproducente para los dos trastornos, ya que las implicaciones para el diseño de servicios e implementación de los mismos parece ser –al menos en nuestra experiencia– diferente, por ejemplo a nivel de atención primaria.

Además, al hablar sobre la integración de la salud mental en la atención primaria podría ser útil dirigir cierta atención a la forma en que se está realizando. Aunque todavía se está efectuando investigación sobre la implementación, la Guía de Intervención del Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP) ha sido útil para capacitar y supervisar al personal de atención primaria. Sin embargo, para garantizar la integración eficaz y sostenible de la salud mental dentro de los sistemas de salud, se necesitan mucho las herramientas para la implementación y la incorporación del mhGAP dentro de los sistemas de salud existentes. Tales herramientas serían útiles en la asignación de tareas y roles entre diferentes profesionales a nivel de atención primaria, en los paquetes de atención y las vías para los diferentes trastornos, en el sistema de información de salud y en los enlaces de la atención primaria con los servicios especializados.

También se necesita mucha atención a los recursos humanos. El punto decisivo en el cambio de actitud positiva hacia las personas con trastornos mentales para mucho personal de atención a la salud primaria, suele verse después que revelan una experiencia personal con la salud mental de ellos mismos, o de un miembro de su familia, a un supervisor de mhGAP y consideran que el supervisor puede escuchar y brindar apoyo. Abordar la salud mental del personal es una acción clave para integrar la salud mental en la atención primaria y como tal merece atención más estrecha.

Un factor adicional a tomar en cuenta a fin de mejorar la integración de la salud mental en la atención primaria es el empleo de innovaciones en dominios como el tratamiento y la tecnología de información, que tienen el potencial de reducir el costo y aumentar la eficiencia.

El tercer punto resalta la importancia del contexto en que viven las personas con trastornos mentales graves. Dos ejemplos principales son las prisiones y la crisis humanitaria. Podría ser una buena idea si el modelo delineado por Liu et al. pudiese incluir un apartado para resaltar personas con trastornos mentales graves que viven en prisiones como un grupo vulnerable que necesita intervenciones específicas. Lo mismo se aplica a personas con trastornos mentales graves que viven en contextos humanitarios, donde a menudo están confinados en enormes instituciones o con grandes desventajas para llegar a los servicios necesarios, lo cual en los dos casos aumenta su riesgo de muerte prematura.

En resumen, son necesarios los detalles relativos a la implementación del modelo y cómo se vincula con otras prioridades de salud mental. Por lo demás, este modelo se suma a las herramientas disponibles y resalta de manera útil la importancia de abordar la mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves. En contextos con bajos recursos

–donde los sistemas de salud mental se están desarrollando con prioridades competitivas– el tratamiento del trastorno de la salud mental, el tratamiento de la salud física, la detección sistemática de trastornos médicos y las intervenciones para la reducción del estigma, parecen ser los componentes del modelo que serían más fáciles y más importantes de tomar en cuenta, sobre todo cuando el sistema de salud como un todo está fragmentado o afrontando enormes retos.

Por último, como profesionales de la salud mental y encargados de establecer políticas, podemos aprender mucho si analizamos las otras disciplinas y la investigación emergente en campos relacionados, como el estudio recién publicado “Perspectivas para el impacto”<sup>3</sup>. Esto puede ayudarnos a aumentar la coherencia de cualquier modelo que propongamos con el mundo sociopolítico y tecnológico más amplio en el cual vivimos. El apalancamiento del conocimiento que podamos obtener sobre las innovaciones en el tratamiento, así como la última evidencia en psicología humana y en salud mental en el lugar de trabajo, nos permitirá desarrollar intervenciones ajustadas para la gestión de los sistemas de salud y para la fuerza de trabajo sanitaria que incrementaría la participación, el bienestar y la eficiencia de todo el personal sanitario y del sistema, ayudándolos a alcanzar su meta y mejorar la salud de las personas a las que atienden.

### **Rabih El Chammy**

Head of the National Mental Health Programme, Ministry of Public Health, Lebanon

1. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
2. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
3. Ruggeri K (ed). Insights for impact. Cambridge: Cambridge University Press, 2016.

DOI:10.1002/wps.20379

## **La perspectiva de un usuario de servicio**

Para abordar la tasa alarmante de mortalidad excesiva en personas con enfermedades mentales graves (EMG), un enfoque multidimensional es el camino a seguir, siempre y cuando esa comunicación y colaboración con el sistema de

salud en general se lleve a efecto y que se extienda más hacia las organizaciones sociales, de apoyo de compañeros y de defensa, que están proporcionando servicios de rehabilitación psicosocial y apoyo.

El tratamiento satisfactorio de las EMG no se basa simplemente en la intervención farmacéutica, sino que precisa un enfoque integral que específicamente honre el empoderamiento de los derechos de las personas con trastornos mentales

—el derecho a tener acceso a servicios de atención a la salud de calidad, tener una buena calidad de vida, disfrutar de las oportunidades de la vida en forma igual, y hacerlo con dignidad—.

Es importante reconocer el rol que desempeña el estigma en el acceso a los servicios de salud y el grave descuido de la salud mental dentro del sistema sanitario general. Es indispensable que las iniciativas para la reducción del estigma formen un componente integrado en todas las intervenciones señaladas y que la salud mental reciba un reconocimiento igual que la salud física.

Los servicios de salud mental deben proporcionar un enfoque dirigido a los derechos humanos que sea percibido por las personas con EMG como un medio de atención y apoyo. Lamentablemente, estos servicios pueden presentarse como “castigo”, en el sentido de la exposición a actitudes abusivas y negar a las personas con EMG el derecho a participar en su tratamiento y planes de restablecimiento.

Un sistema que no reconoce la “voz” de personas con EMG o sus puntos de vista y opiniones, se convierte en un reforzador de la pérdida de sus derechos. A las personas con EMG se les debe reconocer como socios clave en la ampliación de los servicios de atención a la salud mental y la reducción del estigma. Se les debe empoderar a un nivel en el que puedan activamente intervenir en el desarrollo de políticas, implementación y vigilancia de los sistemas de salud.

La Campaña de Salud Mental Rural en Sudáfrica contó con la participación de usuarios del servicio para evaluar la implementación del Modelo de Políticas de Salud Mental y Plan Estratégico de Sudáfrica, y publicó los resultados en un informe<sup>1</sup>. Un usuario de servicio de una de las comunidades rurales participantes confirmó la brecha en reconocer a los usuarios de servicios como socios clave en mejorar los servicios de salud mental, al afirmar: “Las personas tienden a desechar las opiniones de una persona demente en aspectos de las discusiones”. Los ejercicios de participación del usuario de servicios realizados por la Federación Sudafricana para la Salud Mental confirmaron además las experiencias de los usuarios de servicios, quienes consideran que a menudo se les niega el derecho a participar plenamente en su propio tratamiento y planes de restablecimiento, que no son tomados con seriedad y que

sus puntos de vista y opiniones a menudo se descartan automáticamente.

El personal sanitario en general necesita recibir capacitación adecuada en los trastornos relacionados con la salud mental, sobre todo las EMG, como parte de su currículo, y sensibilizarse hacia las necesidades de las personas con EMG, a fin de eliminar barreras de actitudes que dan lugar a que las personas con EMG eviten buscar servicios o no logren permanecer apegados al tratamiento para trastornos de la salud mental y física. Algunos estudios de investigación realizados sobre las actitudes del personal sanitario hacia las personas con trastornos mentales interesantemente indicaron que tenían actitudes menos positivas que el público en general<sup>2,3</sup>. Otro estudio demostró que el personal sanitario que atiende trastornos mentales (personal de enfermería registrado y asistentes médicos) tenía actitudes tanto positivas como negativas hacia las personas con trastornos mentales, y señaló que la capacitación específica en salud mental (que reemplaza al mito con hechos) pueden influir en las actitudes<sup>4</sup>. Es importante comprender cómo se forman estas actitudes para permitir el desarrollo de un enfoque dirigido a las iniciativas educativas, a fin de que mejore la implementación de los servicios de atención a la salud.

Los centros o clínicas de atención a la salud basados en la población necesitan alejarse de ser “dispensadores de medicación”, y más bien convertirse en un servicio “integral” que acepte a personas con EMG como igualmente merecedoras de todos los servicios disponibles, un paquete integral que considera a la persona como un todo, según lo proponen Liu et al.<sup>5</sup> en su modelo de intervención multinivel.

Es indispensable reconocer las iniciativas de apoyo de compañeros y de la familia y los grupos de usuarios de servicios como elementos esenciales para el modelo social que se enfoca en eliminar barreras sistémicas, actitudes negativas y exclusión por la sociedad, ya que el estigma produce efectos resonantes en la creación de obstáculos para acceder a los servicios y oportunidades de vida, lo que conduce además a las violaciones de los derechos humanos.

Considerando que el desempleo es un potente factor de riesgo independiente para una mayor mortalidad, debe ser una diana vital en las intervenciones enfocadas en factores socioambientales determinantes. El desempleo de personas con EMG

es un problema que recibe muy escasa atención y sin embargo tiene una enorme repercusión en las vidas de estas personas, dejándolas con sentimientos de inutilidad, incapacidad para ser independientes y económicamente autosostenibles, y se aíslan. Los ergoterapeutas serían ideales para conducir intervenciones específicas que faciliten el acceso al empleo o al empleo apoyado, y ayudar a las personas con EMG a optimizar el funcionamiento cognitivo y lograr la independencia en la medida de lo posible, cuando puedan hacerse cargo de sus vidas e invertir en su salud general y bienestar mental.

Los sistemas de salud deben colaborar con organizaciones basadas en la población para crear una plataforma de implementación de servicios eficaz e integral para las personas con EMG. Si hay una desconexión entre los dos, puede ocasionar gran frustración a las personas con EMG, quienes están tratando de consolidar un tratamiento y un plan de restablecimiento que se centre en torno a sus necesidades individuales.

La aspiración de las Metas de Desarrollo Sostenibles de “no dejar a nadie al margen” deben ahondarse en nombre de las personas con EMG, sobre todo en poblaciones con bajos recursos o rurales. “Las verificaciones rurales” de las políticas<sup>6</sup> se deben realizar para garantizar que estas comunidades no queden al margen, ya que es lo que ocurre con la mayoría cuando se trata de acceder a las oportunidades sociales y económicas, incluida la asistencia sanitaria.

### Charlene Sunkel

South African Federation for Mental Health

1. Rural Mental Health Campaign Partners. The rural mental health campaign report. South Africa, 2015.
2. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA et al. Aust N Z J Psychiatry 1999;33:77-83.
3. Rao H, Mahadevappa H, Pillay P et al. J Psychiatr Ment Health Nurs 2009;16:279-84.
4. Foster K, Usher K, Baker JA et al. Aust J Adv Nurs 2008;25:72-9.
5. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
6. Eagar D, Versteeg M. International best practice and the rural-proofing of policy: opportunities for the South African context. Johannesburg: Rural Health Advocacy Project, 2013.

DOI:10.1002/wps.20378

# Reducción de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, incluyendo a personas con trastornos mentales graves

Las Metas para Desarrollo Sustentable, aprobadas por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2015, comprenden una diana específica en la meta 3.4 para las enfermedades no transmisibles (ENT): hacia el 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por ENT a través de la prevención y el tratamiento y promoción de la salud mental y el bienestar<sup>1</sup>. Este objetivo es muy congruente con el artículo de Liu et al.<sup>2</sup>, que ofrece un modelo de intervención multinivel para reducir la mortalidad excesiva en personas con enfermedades mentales graves (EMG). El Plan de Acción Global para la Prevención y el Control de las EMG (2013-2020) de la Organización Mundial de la Salud (WHO)<sup>3</sup> comparte esta meta y ofrece un menú de opciones que comprenden control de factores de riesgo, tratamiento ampliable en la atención médica primaria, vigilancia y otros aspectos representativos y algunos campos intersectoriales. Un enfoque en el curso de la vida que incluye derechos humanos, equidad y cobertura de salud universal, son principios generales de la implementación de este plan de acción global.

Una piedra angular del control de las ENT es la atención a la prevención, sobre todo a los cuatro factores de riesgo compartidos comunes de consumo de tabaco, consumo nocivo de alcohol, dieta no saludable e inactividad física. La repercusión de las intervenciones en la población general, tales como el establecimiento de impuestos o la restricción al acceso, pueden no ser los mismos en personas con EMG. Las personas que padecen EMG necesitarán un enfoque individualizado para la reducción del riesgo: se necesita capacidad cognitiva, factores habilitadores, información y formación de habilidades del personal médico y los miembros de la familia. Algunos factores de riesgo, como el aumento de peso y los patrones de alimentación, están sujetos a la influencia del estado de las personas con EMG y se tendrán que tomar en cuenta los medicamentos. Un cambio de percepción en los cuidadores y en el personal sanitario puede ser necesario para que vean la re-

levancia del control de los factores de riesgo en las personas con EMG.

Las ENT, sobre todo las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas, se están volviendo más frecuentes debido a una transición epidemiológica y demográfica. Además de la prevención, la identificación temprana y el tratamiento inmediato pueden reducir la mortalidad y morbilidad prematuras y mejorar la calidad de vida. El tratamiento de las ENT en las etapas más tempranas es más factible, menos costoso y puede implementarse a niveles más bajos de la atención sanitaria.

La WHO ha desarrollado un Paquete de Intervenciones Esenciales para las ENT (PEN) que son adecuadas para la atención médica primaria y pueden aplicarse en contextos con recursos restringidos. Estos comprenden protocolos para identificar a las personas con alto riesgo de ECV, identificación y tratamiento para el asma y enfermedades pulmonares crónicas, junto con un protocolo para el asesoramiento individual. Se proporciona una lista breve de medicamentos esenciales y tecnología que respalda el empleo de estos protocolos<sup>4</sup>. El enfoque propuesto de Preguntar (por factores de riesgo), Evaluar (examen y pruebas) Estimar (riesgo de ECV), Remitir (por alto riesgo) y Asesorar y tratar es un modelo factible que se puede integrar adecuadamente en el Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP) de la WHO<sup>5</sup>.

El personal sanitario que atiende las EMG y que incluye profesionales psiquiátricos, puede ser informado y su capacidad se puede intensificar, para llevar a cabo esta evaluación simple dependiendo del trastorno clínico. A los individuos con alto riesgo de ECV con base en la evaluación del riesgo, se les puede ofrecer apoyo adicional y verificación de los parámetros, junto con el seguimiento de su trastorno de salud mental. Esta integración se tendrá que implementar a través de la participación activa de personal médico de ambas corrientes (ENT y salud mental) y también a través de intervenciones operativas adecuadas en contextos

de atención a la salud. Es posible que se tengan que respaldar los servicios psiquiátricos con medicamentos y tecnología para ENT, así como la formación de habilidades del personal sanitario. Incluir las ENT como parte de los registros médicos ayudará a identificar y enfocarse en las personas que tienen EMG y ENT.

La diabetes también es un problema importante de tomar en cuenta en las EMG. El PEN de la WHO ofrece un protocolo para el tratamiento de la diabetes, y las necesidades especiales de personas con EMG habrán de reflejarse en la elaboración de los planes asistenciales. Las restricciones alimentarias y la actividad física que son parte del plan de tratamiento pueden tener más dificultades en las personas con EMG que las intervenciones de medicación. El autocuidado que suele proponerse a las personas con ENT puede no ser directamente aplicable a las personas con EMG.

Las enfermedades respiratorias como el asma son manifiestamente sintomáticas y son más susceptibles de detección y de control. La percepción de signos y síntomas de tumores malignos frecuentes en el personal de atención psiquiátrica puede conducir a un diagnóstico oportuno, por ejemplo, de cáncer de mama.

Todas las ENT importantes necesitan tratamiento prolongado, incluido el cumplimiento de medicamentos. El seguimiento periódico y la verificación de signos de complicaciones pueden ayudar a evitar o retrasar los efectos adversos en las ENT. Incluir estas pruebas en los protocolos y apegarse a ellas como parte de la atención para las EMG tendrá que ser parte del plan de tratamiento.

Las personas con ENT pueden tener trastornos de salud mental como depresión y ansiedad, y también es importante que el personal asistencial de ENT tenga las habilidades y la capacidad para detectar y tratar o remitir para la atención de estos trastornos concomitantes, si es necesario.

La integración de la prevención de las ENT y el tratamiento de las personas con EMG tendrá lugar únicamente a través de un proceso sistemático y sostenido en diferentes niveles. Los programas na-

cionales para las ENT y los servicios de atención psiquiátrica y primaria pueden colaborar para desarrollar una guía operativa y asignación de recursos. Las estrategias nacionales y los planes de acción en estos campos y en los planes generales del sector salud, habrán de reflejar esto en forma adecuada.

Será necesario desarrollar e implementar de manera estructurada intervenciones adecuadas a nivel del sistema, que incluyan cambios en protocolos, capacidad de la fuerza operativa sanitaria, medicamentos y tecnología, apoyo al asesoramiento y medidas de protección económicas. Los enfoques específicos de contexto pueden desarrollarse con base en la guía general y la práctica sostenida

puede beneficiar tanto a las personas con EMG como a aquellas con ENT.

La WHO está planificando demostrar este enfoque en contextos que están implementando el mhGAP para incluir protocolos de PEN y viceversa. El modelo propuesto en el artículo de Liu et al ayudará a acelerar este trabajo.

#### **Cherian Varghese**

Management of Noncommunicable Diseases, Disability, Violence and Injury Prevention Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Los puntos de vista expresados en este comentario son únicamente responsabilidad del autor y no necesariamente reflejan los puntos de vista, decisiones o políticas de la institución a la cual está afiliado.

1. United Nations. Sustainable development goals. <https://sustainabledevelopment.un.org>.
2. Liu NH, Daumit GL, Dua Tet al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
3. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. World Health Organization. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization, 2013.
5. World Health Organization. Mental health gap action programme (mhGAP). Geneva: World Health Organization, 2008.

DOI:10.1002/wps.20376

## **Mente y cuerpo: necesidades de salud física de individuos con enfermedades mentales en el Siglo XXI**

Es bien reconocido que los individuos con enfermedades mentales graves muestran altas tasas de suicidio y también diversas enfermedades físicas que contribuyen a disminuir la longevidad<sup>1</sup>. Este es un problema de salud pública importante en el Siglo XXI. Las drogas y el consumo de alcohol y el uso de tabaco se suman también a las tasas elevadas de morbilidad y mortalidad. Los retrasos en la búsqueda de ayuda, sea por enfermedades físicas o psiquiátricas, y el infradiagnóstico debido a estigma y a otros factores, contribuyen más a la discrepancia. Liu et al.<sup>2</sup> proponen un modelo basado en un enfoque multinivel a nivel individual, de sistemas de asistencia médica y determinantes sociales para hacer frente a la mortalidad excesiva en personas con enfermedades mentales. Consideramos que es una propuesta relevante en el marco de la medicina moderna.

A nivel individual, aunque el reconocimiento temprano de la comorbilidad física y las intervenciones tempranas son estrategias eficaces para reducir la mortalidad, también es relevante explorar para qué buscan ayuda las personas y dónde la buscan. De hecho, modelos de cultura y explicativos guiarán a las personas a las fuentes de ayuda, sobre todo aquellas que están fácilmente disponibles y accesibles<sup>3</sup>. Las explicaciones del sufrimiento y los síntomas (modelos explicativos) variarán en las culturas y poblaciones y

también se relacionan con la posición socioeconómica y el nivel educativo.

Los sistemas de atención a la salud necesitan estar geográfica y emocionalmente disponibles y accesibles para las personas afectadas por enfermedades mentales, de manera que puedan buscar ayuda en una etapa temprana. Parte de la comorbilidad física puede no ser reconocida por el personal médico y en ocasiones la responsabilidad por el tratamiento de las enfermedades físicas puede dejarse a los médicos de atención primaria o a los especialistas, que a su vez pueden no reconocer la enfermedad mental o, debido al estigma, pueden no intervenir en una etapa lo suficientemente temprana. Esto podría deberse, por lo menos en occidente, a una división algo rígida entre los servicios de salud mental y de salud física. Durante siglos, el dualismo mente-cuerpo atribuible al dogma de Descartes ha afectado al ejercicio clínico y ha aumentado la dicotomía entre los servicios de atención médica, psiquiátrica y física. Este dualismo bien puede haber contribuido al estigma en contra de las enfermedades mentales, los enfermos mentales y los servicios psiquiátricos<sup>4</sup>. Además, si los médicos no son muy buenos para identificar trastornos psiquiátricos o llevar a cabo exámenes del estado mental, los psiquiatras por lo general tampoco son buenos para identificar y tratar las enfermedades físicas. Cuando las intervenciones han tenido

lugar en colaboraciones entre los servicios, se ha demostrado que la salud física de pacientes con enfermedades mentales graves mejora<sup>1</sup>.

A un nivel social, los modelos explicativos de las enfermedades no sólo varían en las culturas y en las poblaciones. También pueden diferir entre los pacientes, sus familias y sus cuidadores, quienes pueden interpretar estas experiencias con base en los factores físicos o psicosociales. Las sociedades más industrializadas probablemente tengan factores psicológicos, médicos o sociales como explicaciones, en tanto que las sociedades más tradicionales pueden tener explicaciones supranaturales y naturales<sup>3</sup>. En muchas culturas, la mente y el cuerpo se ven como conectados entre sí, y los pacientes pueden vincular sus síntomas tanto al cuerpo como a la mente, y de esta manera dar sentido a sus experiencias de una forma integral. Entre las mujeres Punjabi en la India y Pakistán, por ejemplo, el sufrimiento puede expresarse en diferentes partes del cuerpo, sintiendo calor y frío al mismo tiempo<sup>3</sup>. Así que, cuando buscan ayuda de médicos que no perciben estas diferencias culturales, el médico puede pasar por alto la ansiedad y los trastornos psiquiátricos subyacentes por completo.

En 2013, en un informe de la Fundación para la Salud Mental de Reino Unido<sup>5</sup>, recomendamos una integración en múltiples niveles, similar al modelo

de Liu et al. Una de las potenciales soluciones podría ser desarrollar unidades basadas en el enlace médico, como la psiquiatría de consulta y enlace, en la que los médicos colaboran con psiquiatras para ayudar al diagnóstico y tratamiento tempranos<sup>6</sup>. Asimismo, consideramos que el modelo multinivel propuesto por Liu et al tiene implicaciones importantes para la capacitación. La capacitación de los profesionales sanitarios es un primer paso decisivo para que se percaten de diversos componentes de la salud del paciente. Además, la educación sobre factores culturales que puedan influir en la salud física y mental es relevante. Una opción bien puede ser la enseñanza de ciencias sociales y humanidades médicas en las primeras etapas de la formación<sup>7</sup>, de manera que los médicos se den cuenta de la repercusión de las culturas en la presentación y la interacción entre mente y cuerpo.

Los programas psicoeducativos sobre la salud física en pacientes con enfermedades mentales deben explicarse y utilizarse ampliamente, ya que se sabe que son eficaces<sup>1</sup>. Además de la información general sobre diversos factores de riesgo,

deben implementarse programas específicos para grupos e individuos vulnerables. Asimismo, la detección sistemática en etapa temprana del tratamiento puede ayudar a reducir las complicaciones físicas, mejorando los resultados psiquiátricos<sup>1,6</sup>. La integración con la atención social puede ayudar a los individuos con enfermedades mentales crónicas de manera que se cumplan todas sus necesidades en un solo centro de atención.

La atención integrada en la atención primaria y secundaria, en la salud física y mental y en la atención social y a la salud, significa que la capacitación, el reclutamiento y la retención en la fuerza de trabajo deben ser prioridad en el programa político, de manera que los pacientes con enfermedades mentales graves obtengan los mejores servicios que necesitan, merecen y utilizarán<sup>8</sup>. Es indispensable que los psiquiatras asuman el liderazgo en la identificación de las necesidades de salud física en personas con enfermedades mentales graves y también en orientar el programa de salud mental pública para garantizar que se tomen en cuenta las normas y valores culturales al desarrollar e implementar la atención integrada

en todos los niveles. Deben trabajar con los interesados, incluidos los usuarios de servicios y sus grupos de familias, para asegurarse de que la atención y los servicios integrados sean sensibles a las necesidades de los pacientes.

**Dinesh Bhugra<sup>1</sup>, Antonio Ventriglio<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>President, World Psychiatric Association, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, Foggia, Italy

1. Ventriglio A, Gentile A, Stella E et al. *Front Neurosci* 2015;9:297.
2. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
3. Tseng WS. *Handbook of cultural psychiatry*. San Diego: Academic Press, 2001.
4. Ventriglio A, Bhugra D. *Epidemiol Psychiatry Sci* 2015;24:368-70.
5. Carlile A, Bhugra D. *Starting today: the future of mental health services*. London: Mental Health Foundation, 2013.
6. Horth P, Davidsen AJ, Kilian R et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:861-70.
7. Bhugra D, Ventriglio A. *BJPsych Int* 2015;12:79-80.
8. Bhugra D. *World Psychiatry* 2015;14:254.

DOI:10.1002/wps.20381

## Mortalidad excesiva en los trastornos mentales graves: la necesidad de un enfoque integrado

El artículo de Liu et al.<sup>1</sup> aparece en un momento crucial y relevante pues coincide con un periodo de mayores esfuerzos legales para aumentar el interés y la percepción de los problemas de salud mental de manera que los tratamientos adecuados estén disponibles para reducir la brecha en la salud mental. Es necesario asegurarnos de que las intervenciones médicas actualizadas estén disponibles para las personas con trastornos mentales graves de la misma forma que están disponibles para todos los demás y, como médico de familia, veo con beneplácito esto.

Aunque sabemos que las personas con trastornos mentales graves, como esquizofrenia o trastorno bipolar, mueren 10 a 20 años antes que la población general, ha habido pocos avances en resolver esta discrepancia en la salud en el curso del tiempo y existe una necesidad urgente de cerrar esta brecha.

Las personas a menudo tratan de encontrar respuestas lineales a problemas

complejos, pero el artículo de Liu et al resalta que la mortalidad excesiva no se debe a un solo factor. Esto significa que necesitamos enfoques novedosos a este problema complejo. No hacer nada no es una opción. Ya no podemos continuar tratando las estadísticas sobre desenlaces desfavorables en los trastornos mentales como si fuese todo lo que cabe esperar. Toda vida es importante y esto desde luego incluye las vidas afectadas por las enfermedades mentales.

Siempre ha existido controversia en torno a cuáles elementos de la promoción de la salud mental y de las opciones de estilo de vida contribuyen a mejorar los resultados en la salud mental, incluida la mortalidad excesiva. La evidencia de la investigación proporcionada en el artículo de Liu et al, brinda apoyo a algunas actividades de promoción de la salud, como el cese del tabaquismo y el control de peso. Además, suele creerse que el trastorno por consumo de sustancias

tiene una repercusión importante en los desenlaces de la salud física y mental a largo plazo en personas con diagnóstico de un trastorno mental. Se han planteado muchas intervenciones para abordar esta comorbilidad específica y el artículo señala la base de evidencia limitada sobre la eficacia de nuestras estrategias actuales. Esto es congruente con un análisis reciente<sup>2</sup>, lo que resalta la necesidad de dirigir los recursos a continuar la investigación sobre el tratamiento eficaz del abuso de sustancias en personas con enfermedades mentales graves a fin de reducir la morbilidad y mortalidad.

El modelo propuesto respalda el pensamiento actual sobre la necesidad de implementar intervenciones para tales problemas complejos a través de una vía de atención integrada, reconociendo que cada componente de esa vía es un paquete de atención. Algunos paquetes asistenciales deberán ser implementados por el individuo afectado por la enfermedad, al-

gunos a través de intervenciones de atención social, algunos a través de atención primaria y algunos a través de atención secundaria.

El cambio de políticas suelen verse como una herramienta para implementar los paquetes de asistencia, pero esto no debiera ser el caso. Las políticas debieran considerarse como un paquete asistencial por sí mismas. Esta nueva forma de pensar necesita ser reconocida por quienes adquieren y comisionan servicios, de manera que pueden modificar sus propias formas de trabajo, sobre todo porque la puesta en marcha actual no ha tenido una repercusión importante en las tasas de mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves.

La intervención multinivel propuesta también resalta la necesidad de tener directrices de salud mental y física combinadas para abordar tanto la detección sistemática como el tratamiento, ya que por mucho tiempo se ha confiado demasiado en la especialización y en el llamado “trabajo de silo”, que no ha proporcionado los resultados deseados en la salud para las personas con trastornos mentales graves. También refuerza la necesidad de que los servicios tengan un enfoque integrado en la atención que

implementa la promoción de la salud y resalta el rol de la atención individual y el autocuidado, y que la necesidad de investigación esté alineada con la práctica de forma que podamos continuar aplicando estas intervenciones que sabemos que funcionarán.

Es necesario el trabajo innovador y el cambio de tarea como el desarrollo de los roles de la fuerza de trabajo para el tratamiento de los trastornos de la salud física y mental a largo plazo, dado que la comorbilidad de trastornos mentales y físicos aumenta significativamente los costos de la atención y el uso de los recursos de la asistencia sanitaria<sup>3,4</sup>.

Como médico de familia, defensor de la salud mental y alguien que previamente ha participado en la puesta en marcha de servicios de salud y salud mental, me resulta útil el artículo de Liu et al porque integra gran parte de la evidencia relevante en torno a lo que funciona en un constructo unitario y proporciona un modelo que vuelve menos intimidante la tarea de la intervención. Sin embargo, me hubiese gustado ver más sobre el rol que las intervenciones de la familia pueden desempeñar en abordar la mortalidad excesiva en personas con trastornos mentales graves, sobre todo porque ya hay una

fuerte evidencia para el rol de las familias en la prevención de las recaídas y la rehospitalización<sup>5</sup>.

Ha habido una falla sistemática del sistema de asistencia sanitaria para prevenir, identificar y tratar las enfermedades físicas en los trastornos de la salud mental, en parte por la falta de reconocimiento de que una política es un paquete asistencial, no sólo una herramienta. El artículo de Liu et al representa un llamado a la acción para hacer algo que es posible y proporciona un modelo integral para lograr que esto ocurra.

### **Gabriel Ivbijaro**

President, World Federation for Mental Health; Wood Street Medical Centre, Walthamstow, London, UK.

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
2. McGinty EE, Baller J, Azrin S et al. *Schizophrenia Bull* 2016;42:96-124.
3. Ivbijaro G, Patel V, Chisholm D et al. *East Mediterr Health J* 2015;210:486-92.
4. Ivbijaro G, Enum Y, Khan A et al. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:506.
5. Jewell TC, Downing D, McFarlane WR. *J ClinPsychol* 2009;65:868-78.

DOI:10.1002/wps.20382

# Actitudes del público hacia la psiquiatría y el tratamiento psiquiátrico al principio del siglo XXI: un análisis sistemático y metanálisis de encuestas en la población

MATTHIAS C. ANGERMEYER<sup>1,2</sup>, SANDRA VAN DER AUWERA<sup>3</sup>, MAURO G. CARTA<sup>2</sup>, GEORG SCHOMERUS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Public Mental Health, Gössing am Wagram, Austria; <sup>2</sup>Department of Public Health, Clinical and Molecular Medicine, University of Cagliari, Cagliari, Italy; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Greifswald, Greifswald, Germany

*Las actitudes del público hacia la psiquiatría son factores cruciales que determinan la búsqueda de ayuda para las enfermedades mentales. Se ha planteado que la psiquiatría como disciplina goza de una baja estima entre el público y se ha observado una “crisis” en la psiquiatría. Llevamos a cabo un análisis sistemático y un metanálisis de estudios de la población en que se analizan actitudes del público hacia diversos aspectos de la atención psiquiátrica. Nuestra búsqueda en PubMed, Web of Science, PsychINFO y bibliografías generó 162 artículos basados en estudios de la población llevados a cabo desde el 2000 y publicados no después del 2015. Descubrimos que la ayuda profesional para los trastornos mentales por lo general goza de alta estima. Si bien los médicos generales son la fuente preferida de ayuda para la depresión, los psiquiatras son los profesionales en los que más se confía para ayuda en el caso de la esquizofrenia. Si los informantes tienen que jerarquizar las fuentes de ayuda, tienden a favorecer a los profesionales psiquiátricos, en tanto que las preguntas abiertas generan resultados más favorables para los médicos generales. Los psiquiatras y los psicólogos/psicoterapeutas se recomiendan por igual para el tratamiento de la esquizofrenia, en tanto que para la depresión, se recomiendan más los psicólogos/psicoterapeutas, al menos en Europa y Estados Unidos. La psicoterapia es preferida invariablemente a la medicación. Las actitudes hacia la búsqueda de ayuda de psiquiatras o psicólogos y psicoterapeutas, así como hacia la medicación y la psicoterapia han mejorado notablemente en los últimos 25 años. Los conceptos biológicos de las enfermedades mentales se asocian a una aprobación más intensa que la ayuda psiquiátrica, sobre todo la medicación. El autoestigma y las actitudes negativas hacia personas con enfermedades mentales disminuyen la probabilidad de personalmente considerar la ayuda psiquiátrica. En conclusión, el público fácilmente recomienda la ayuda psiquiátrica para el tratamiento de los trastornos mentales. La psicoterapia es el método más difundido de tratamiento psiquiátrico. Una estrategia útil para mejorar más la imagen de la psiquiatría ante el público podría ser resaltar que escuchar y comprender son el elemento central de la atención psiquiátrica.*

**Palabras clave:** Actitudes del público, psiquiatría, psicoterapia, medicación psicoactiva, depresión, esquizofrenia, análisis sistemático, metanálisis.

(*World Psychiatry* 2017;15:50-61)

En los últimos años se ha difundido en círculos profesionales la noción de una crisis de la psiquiatría. En revistas científicas se ha planteado la interrogante de si la psiquiatría está “contra las cuerdas”<sup>1</sup> y si “los psiquiatras son una especie en peligro de extinción”<sup>2</sup>. Se han identificado múltiples amenazas internas a la psiquiatría (por ejemplo, sensación de pérdida de la autonomía, puntos de vista contrapuestos que resaltan factores biológicos o sociales, o tensiones entre generalistas y especialistas), así como amenazas externas (por ejemplo, cambios relacionados con la atención sanitaria y políticas de educación médica, intromisión de otros grupos de profesionales sanitarios en el territorio que la psiquiatría reclama para sí misma)<sup>1,2</sup>.

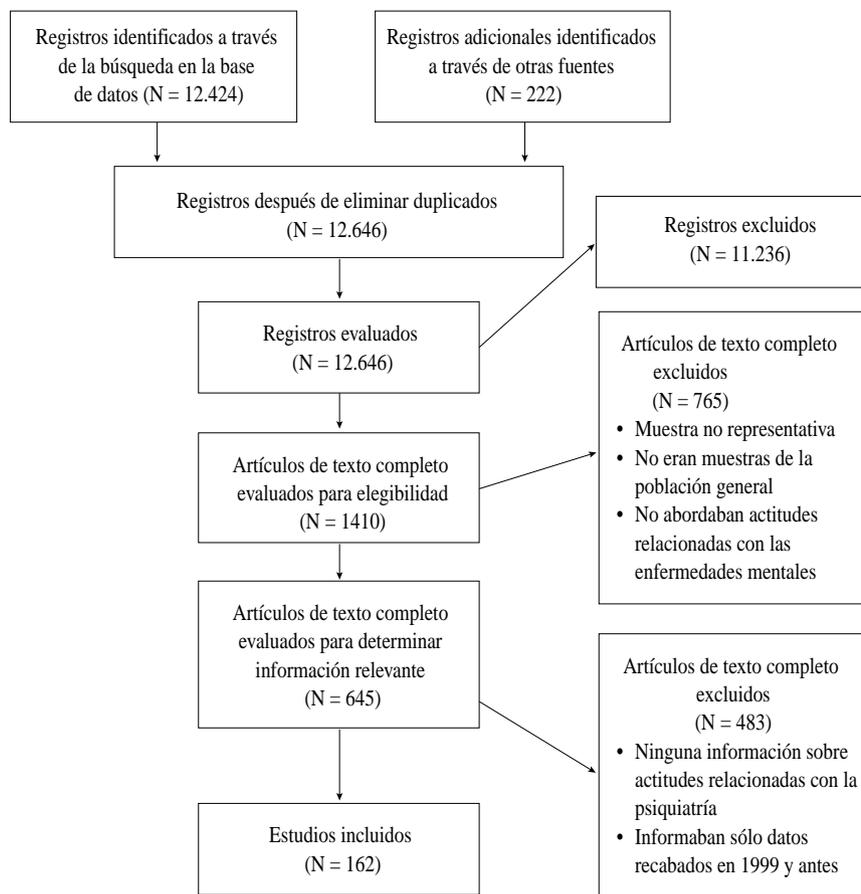
Asimismo, hay una inquietud creciente en torno a la imagen desfavorable de la disciplina ante los ojos del público en general, así como de estudiantes de medicina, profesionales sanitarios y los medios de comunicación<sup>3,4</sup>. Los psiquiatras cada vez se sienten más subestimados lo mismo que estigmatizados y discriminados<sup>5</sup>. En una encuesta reciente por internet en 12 países alrededor del mundo, los psiquiatras informaron significativamente más experiencias de estigma percibido y discriminación que los médicos generales. Alrededor de un 17% de los psiquiatras percibieron el estigma como un problema importante y la tasa fue más alta en participantes más jóvenes<sup>6</sup>. En respuesta a este problema, la World Psychiatric Association estableció una comisión y le confió la preparación de una “guía sobre cómo combatir la estigmatización de la psiquiatría y los psiquiatras”<sup>7</sup>. Algunos años más tarde, la Asociación Psiquiátrica Europea siguió con la publicación de una “guía para mejorar la imagen de la psiquiatría y el psiquiatra”<sup>5</sup>.

Surge la interrogante de si esta imagen negativa percibida por los psiquiatras realmente refleja las actitudes hacia la psiquiatría que prevalecen en el público en general. Por consiguiente, decidimos investigar, basándonos en un análisis sistemático y un metanálisis de estudios pertinentes, en qué grado la atención psiquiátrica es aceptada (o rechazada) por el público. Más específicamente, quisimos explorar en qué medida el público considera útil y recomienda la búsqueda de ayuda de un psiquiatra (en comparación con la ayuda proporcionada por un psicólogo/psicoterapeuta o un médico general), o la considera en cambio nociva y la desaconseja. También nos interesaron las actitudes hacia diversos tratamientos psiquiátricos, con especial atención a la medicación psicoactiva y la psicoterapia. Además, quisimos analizar de qué manera las actitudes hacia los tratamientos psiquiátricos están sujetos a la influencia de la educación en salud mental y las actitudes de estigmatización. Dado que las actitudes no necesariamente se mantienen estables con el tiempo, nos enfocamos en la situación actual e incluimos sólo estudios realizados desde principios de siglo, pero también tomamos en cuenta estudios con tendencia en el tiempo, que exploran de qué manera se han desarrollado las actitudes a través de las últimas décadas.

## MÉTODOS

### Análisis sistemático

Primeramente analizamos sistemáticamente todos los artículos que comunican resultados de estudios representativos basa-



**Figura 1.** Esquema de investigación de la literatura PRISMA.

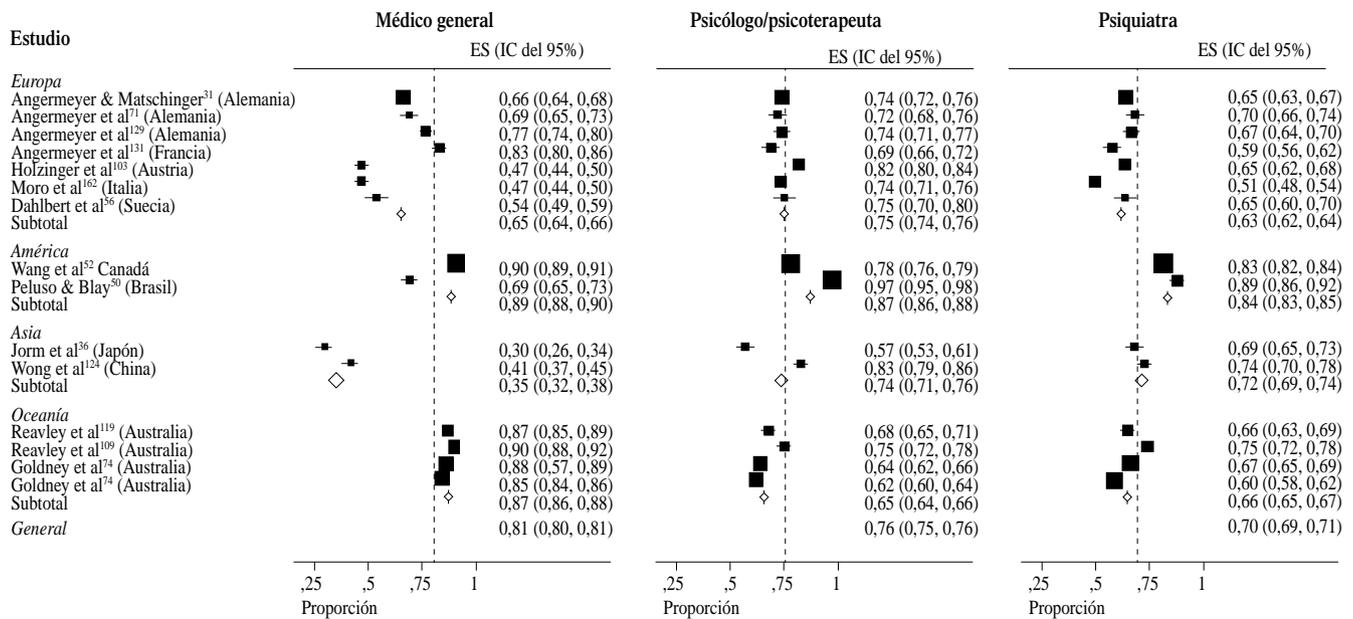
dos en la población sobre creencias y actitudes en torno a trastornos mentales que fueron publicados en revistas especializadas entre enero de 2000 y diciembre de 2015. Para buscar artículos relevantes, adoptamos un enfoque escalonado, de acuerdo con las directrices para el análisis sistemático de la literatura del Centro para Análisis y Difusión<sup>8</sup> y la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>. Como punto de partida, llevamos a cabo una búsqueda de la literatura en PubMed, Web of Science y PsychINFO utilizando los términos: (población O representante) Y (depresión O esquizofrenia O “trastorno mental” O alcohol O “abuso de sustancias” O “trastorno bipolar” O “trastorno obsesivo compulsivo” O suicidio O “trastorno por ansiedad” O “demencia” O “trastorno de la conducta alimentaria” O “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” O “trastorno por estrés postraumático”) Y (conocimiento O actitud O estigma O estereotipo O discriminación O “instrucción en salud mental”). Utilizamos términos de MeSH y truncamientos de acuerdo con las propiedades de cada base de datos. Incluimos todos los estudios escritos en cualquiera de los idiomas europeos.

Nuestra búsqueda el 25 de mayo de 2016 dio lugar a 4399 artículos de PubMed, 8912 de PsychINFO y 14.033 artículos de Web of Science. Después de descartar manualmente todos los duplicados, esto generó 12.424 citas bibliográficas. Dos investigadores independientes evaluaron títulos, resúmenes y (cuando fue apropiado) el texto completo de todos los artículos

identificados. Se retuvieron todos los informes sobre estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a) el enfoque del estudio fue en el público general (se excluyeron estudios que investigaron creencias y actitudes de subgrupos específicos, como consumidores, profesionales de la salud o estudiantes); b) se obtuvieron muestras mediante métodos de muestreo aleatorio o por cuotas; c) si bien incluimos estudios que se enfocaron en las actitudes sobre los trastornos relacionados con sustancias, se excluyeron los que solamente abordaron las actitudes hacia el uso de sustancias y que no hicieron referencia a algún trastorno.

Después de la exclusión de artículos que no cumplieran estos criterios, terminamos con 423 artículos. Luego hicimos una búsqueda manual en la literatura identificada para identificar citas bibliográficas relevantes y una búsqueda electrónica de otras publicaciones relevantes, según autores de artículos hasta entonces identificados. Mediante este método identificamos 222 artículos adicionales que cumplieran nuestros criterios de inclusión. Nuestra estrategia de búsqueda luego generó en total 645 artículos (véase Figura 1), de los cuales 65 (10,1%) fueron escritos en idiomas diferentes al inglés.

Dos investigadores llevaron a cabo en forma independiente un análisis del texto completo de todos estos artículos. Sólo se incluyeron en el análisis los estudios que informaron resultados de encuestas en la población llevadas a cabo desde principios de siglo. Excluimos estudios que investigaron actitudes preva-



**Figura 2.** Gráficos de bosque para recomendaciones de diferentes fuentes de ayuda por depresión (proporción de encuestados que recomiendan una fuente específica de ayuda). En los estudios 31, 71, 103, 129 y 131 se analizó la recomendación de un psicoterapeuta; en los otros estudios, de un psicólogo. ES, proporción estimada

lecientes en jóvenes o actitudes hacia jóvenes con enfermedades mentales. También se excluyeron estudios sobre búsqueda de ayuda de profesionales de la salud mental en general, sin especificación de psiquiatras. Los siguientes datos fueron extraídos de cada artículo: a) actitudes hacia la búsqueda de ayuda de un psiquiatra (en comparación con un psicólogo, psicoterapeuta o un médico general); b) actitudes hacia tratamientos psiquiátricos, sobre todo medicación psicoactiva y psicoterapia; c) evolución de actitudes en el curso del tiempo; d) asociación de estas actitudes hacia la educación en salud mental y el estigma.

En total, se pudieron identificar 162 artículos que contenían información relevante<sup>10-171</sup>. Si fue necesario, se estableció contacto con hablantes nativos para obtener traducciones. El desacuerdo en torno a la inclusión de artículos individuales en el análisis o la asignación a las diversas categorías analíticas se resolvió mediante discusión.

## Metanálisis

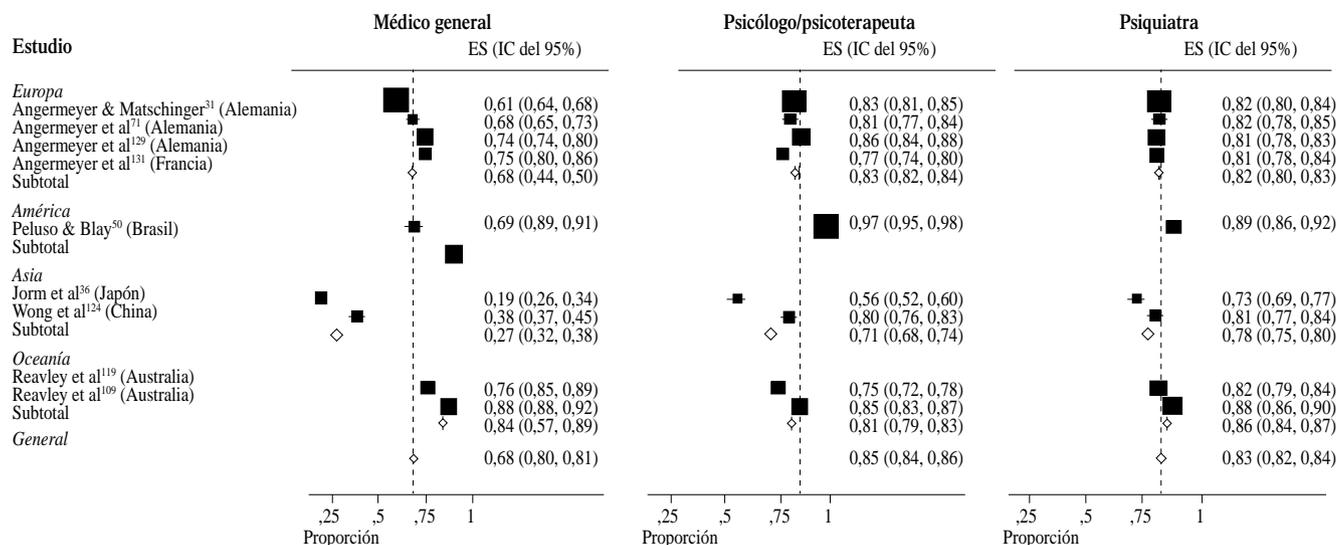
Al evaluar las actitudes hacia el tratamiento psiquiátrico, se pueden distinguir tres principales enfoques metodológicos: a) la evaluación de diferentes fuentes de ayuda (los informantes por lo general se presentan con una viñeta de caso o la designación de una enfermedad, y se les ofrece una lista de posibles estrategias de búsqueda de ayuda; luego se les pide que indiquen para cada fuente de ayuda que tan probable es que lo recomienden para el problema descrito); b) jerarquización de estas fuentes de ayuda (primera opción, segunda opción, etc.); c) preguntas abiertas (preguntas sobre recomendaciones espontáneas o intenciones de búsqueda de ayuda). Escogimos el grupo más extenso de artículos metodológicamente similares: los que despertaban actitudes de búsqueda de ayuda a través de la evaluación de diferentes fuentes o métodos de tratamiento para la depresión o la esquizofrenia.

Distinguimos tres fuentes de ayuda profesional: médicos generales, psiquiatras y psicólogos o psicoterapeutas. El término “psicoterapeuta” tiene significados ligeramente diferentes en los diversos países del mundo, y se aplica a personas con diferente formación y afiliación profesional. En este análisis, se utilizó el término en el sentido de “proveedor de psicoterapia”. Agrupamos a los psicoterapeutas y a los psicólogos bajo el mismo rubro, ya que el último también ofrece principalmente psicoterapia, y los contrastamos con los psiquiatras, que ofrecen farmacoterapia y, en grado variable, psicoterapia.

Para tomar en cuenta las diferencias culturales, realizamos metanálisis separados para diferentes regiones geográficas y luego combinamos estos en un metanálisis general. Dado que nos interesaba no sólo la proporción absoluta de informantes que recomendaban diferentes modalidades de tratamiento, sino también su relativa importancia en comparación con otras fuentes de ayuda, incluimos sólo los estudios que de manera simultánea analizaron recomendaciones de psiquiatra, psicólogo o psicoterapeuta y médico general como fuentes de ayuda, o medicación y psicoterapia como métodos de tratamiento para la depresión o la esquizofrenia.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando software Stata/MP, versión 13.1<sup>172</sup>. Los metanálisis de recomendaciones de tratamiento se llevaron a cabo utilizando el paquete metaprop<sup>173</sup>. Se efectuó un metanálisis de efectos fijos ponderado por el inverso de la varianza, utilizando intervalos de confianza basado en pruebas de puntuación en las proporciones de recomendación para médico general, psiquiatra, psicólogo/psicoterapeuta, medicación y psicoterapia en esquizofrenia y en depresión, respectivamente. En todos los metanálisis, la estadística de la  $I^2$  indicó que no había heterogeneidad significativa entre los estudios ( $I^2 = 0,0\%$ ).

En contraste con el metanálisis común, una meta-regresión se enfoca en el cambio anual del tratamiento y la recomendación



**Figura 3.** Gráficos de bosque para recomendaciones de diferentes fuentes de ayuda para la esquizofrenia (proporción de encuestados que recomiendan una fuente de ayuda específica). En los estudios 31, 71, 129 y 131 se evaluó la recomendación de un psicoterapeuta; en los otros estudios, de un psicólogo. ES, proporción estimada

de búsqueda de ayuda (más que en la recomendación general). Por consiguiente, sólo se escogieron estudios que informaron resultados en por lo menos dos momentos. Cada momento de análisis en cada estudio se consideró como una observación con su proporción independiente de informantes que aprobaban una recomendación específica en una encuesta. Para estimar el cambio de recomendación general por año, utilizamos la versión revisada del comando *metareg*<sup>174</sup>, el cual realiza un análisis de meta-regresión de efectos aleatorios utilizando datos a nivel agregado. Para cada recomendación (médico general, psiquiatra, psicólogo/psicoterapeuta, medicación y psicoterapia para esquizofrenia y depresión, respectivamente), se ajustó el cambio por país, tomando en cuenta diferentes referencias específicas de país para cualquier cambio de recomendación.

Todos los valores de la *p* son bilaterales. Para nuestras figuras y tablas, efectuamos la transformación de las proporciones (valores entre 0 y 1) a porcentaje (0 - 100) para reflejar los porcentajes comunicados en los estudios individuales.

## RESULTADOS

### Actitudes hacia la búsqueda de ayuda de un psiquiatra o un psicólogo o psicoterapeuta

Las figuras 2 y 3 muestran los resultados de metanálisis de estudios que recaban recomendaciones de diferentes profesionales sanitarios para la depresión y la esquizofrenia. En general, la proporción de encuestados que recomiendan ayuda profesional fue considerable (68% a 85%). Para la depresión, un 81% recomendó a los médicos generales, seguidos de psicólogos o psicoterapeutas (76%) y psiquiatras (70%). Para la esquizofrenia, un 85% recomendó a psicólogos o psicoterapeutas y un 83% a psiquiatras, seguidos de un 68% para los médicos generales.

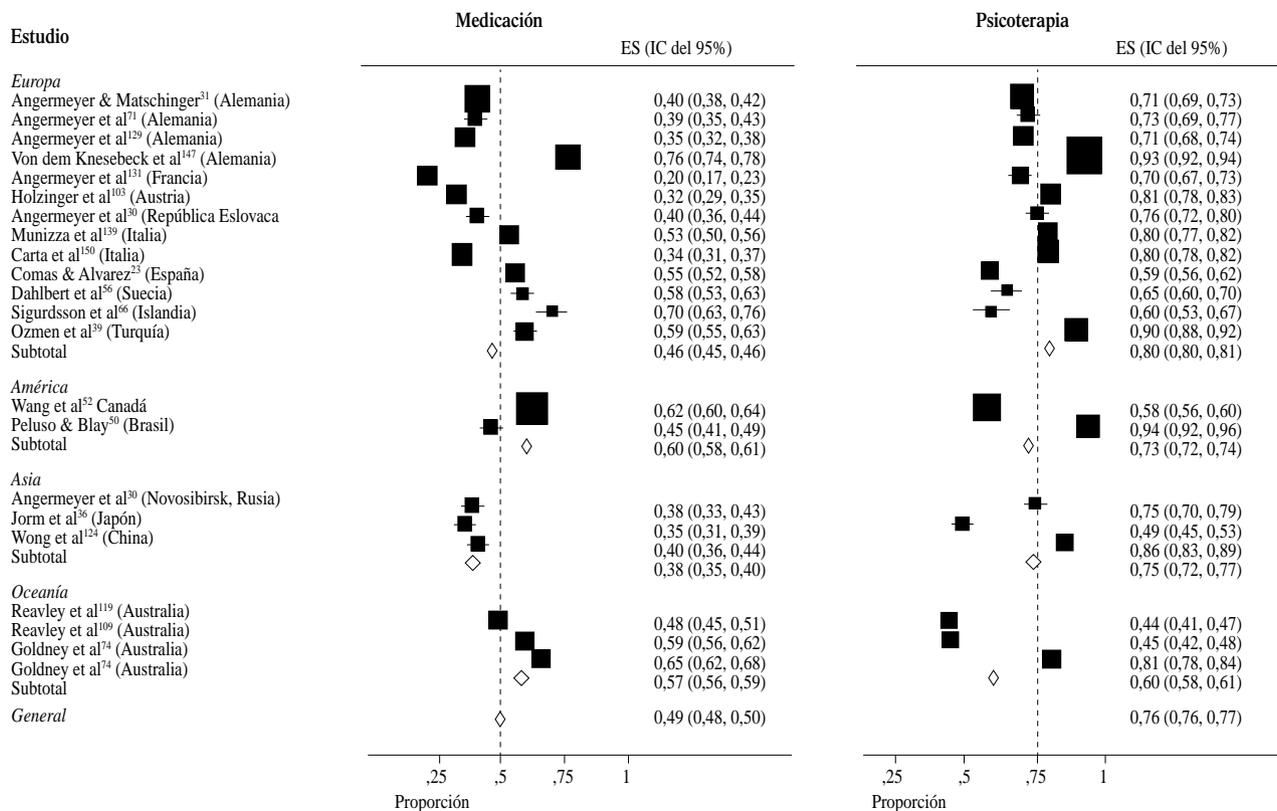
En todas las regiones, la atención psiquiátrica especializada se recomendó con más frecuencia para la esquizofrenia y la de-

presión. Analizando diferencias entre los continentes, al parecer los médicos generales son menos populares en Asia (siendo recomendados por un subtotal de un 27% y un 35% para tratar la esquizofrenia y la depresión, respectivamente).

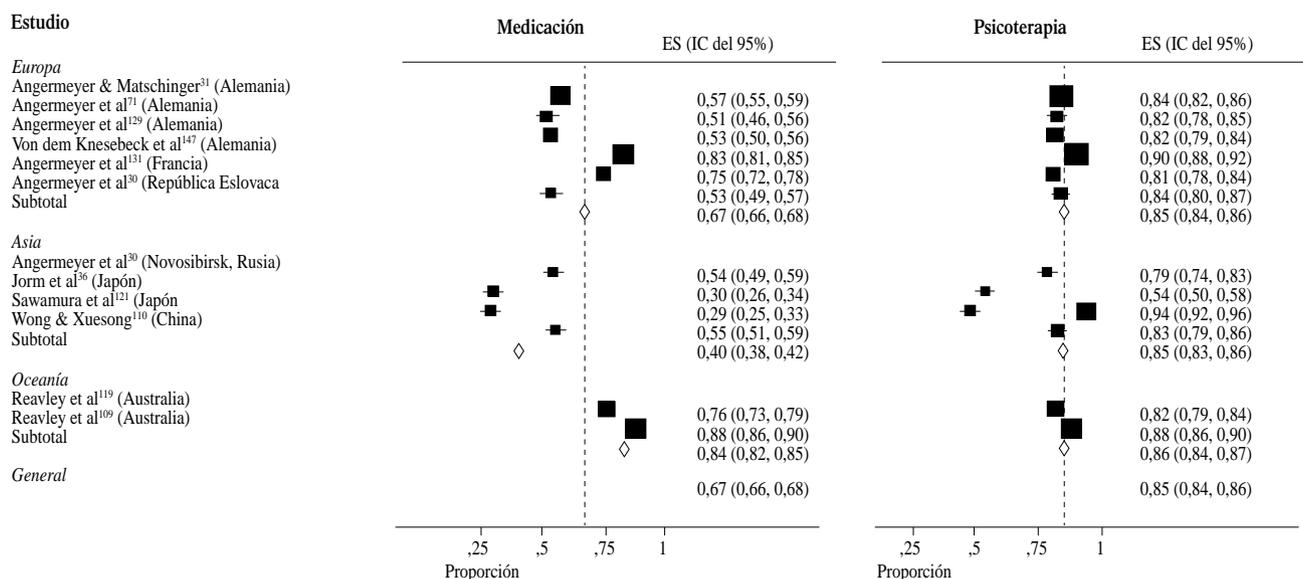
En una serie de estudios se investigó la recomendación de un médico general, un psiquiatra u otro “profesional psiquiátrico”, muy notablemente en Estigma en el Contexto Global - Estudio de la Salud Mental<sup>142</sup>, que en sí comprendió encuestas realizadas en 16 países, y el Módulo de Salud Mental de la Encuesta Social General de Estados Unidos<sup>65</sup>. Esos estudios utilizaron escalas de Likert de cuatro puntos para dilucidar las recomendaciones sin un punto medio neutral, lo que dio lugar a tasas generalmente más altas de recomendaciones. Llevamos a cabo un metanálisis por separado de esos estudios. Aquí, se recomendó a los psiquiatras con más frecuencia que a otros “profesionales de la salud mental” para tratar tanto la esquizofrenia (95% frente a 93%) como la depresión (91% frente a 87%). Para los dos trastornos, un 92% recomendaba a los médicos generales, lo cual de nuevo lo ubicó por arriba de los especialistas en salud mental para la depresión y por debajo de ellos para tratar la esquizofrenia.

Cuando se les pidió que clasificasen diferentes fuentes de ayuda, los encuestados por lo general prefirieron la atención especializada a la atención médica general. Para el caso de la esquizofrenia, a los psiquiatras y los psicólogos/psicoterapeutas, invariablemente se les nombró como primera opción con más frecuencia que a los médicos generales<sup>40,80,148</sup>. Para la depresión, estudios en Alemania<sup>40</sup>, Australia<sup>18</sup>, Hong Kong<sup>111</sup>, Jordania<sup>125</sup>, Pakistán<sup>41</sup> y China<sup>148</sup> revelaron que psiquiatras y psicólogos/psicoterapeutas eran tan populares o incluso más populares para tratar este trastorno que los médicos generales. Al comparar la clasificación de psicólogos/psicoterapeutas y psiquiatras, seis de nueve estudios revelaron que los primeros eran preferidos a los últimos<sup>41,80,103,139,148,163</sup> sólo un estudio mostró lo opuesto<sup>125</sup> y dos estudios no revelaron ninguna diferencia<sup>18,40</sup>.

Al utilizar preguntas abiertas, la atención médica general se mencionó con más frecuencia que la atención especializada.



**Figura 4.** Recomendación de medicación psicoactiva y psicoterapia para la depresión (proporción de encuestados que recomendaron un método de tratamiento específico). ES, proporción estimada



**Figura 5.** Recomendación de medicación psicoactiva y psicoterapia para esquizofrenia (proporción de encuestados que recomendaron un método de tratamiento específico). ES, proporción estimada

Estudios de Alemania, Bélgica, Suecia y Australia, revelaron que a los médicos generales se les nombraba con más frecuencia que a los psiquiatras o psicólogos/psicoterapeutas para tratar tanto la depresión como la esquizofrenia<sup>44,47,56,141</sup>. Sólo un estudio de Japón reveló que los psiquiatras se mencionaban con más frecuencia que a un médico general, tanto para la depresión como para la esquizofrenia<sup>38</sup>.

### Actitudes hacia la medicación psiquiátrica y la psicoterapia

Las figuras 4 y 5 muestran gráficos de bosque para los tratamientos psiquiátricos, es decir, psicoterapia y medicación. De nuevo, sólo se incluyeron estudios que investigaron ambas modalidades de tratamiento para la esquizofrenia o para la depresión, a fin de permitir una comparación directa de las tasas

**Tabla 1.** Análisis de meta-regresión de tendencias en el tiempo en recomendaciones de fuentes de ayuda y tratamientos en estudios que utilizaron viñetas de casos (1990-2011)

Recomendaciones	Cambio por año ajustado por país, depresión					Cambio por año ajustado por país, esquizofrenia				
	%	IC del 95%	p	N de estudios	N de centros	%	IC del 95%	P	N de estudios	N de centros
Psiquiatra	0,77	0,27-1,27	0,007	14	5	0,65	0,20-1,12	0,013	11	4
Psicólogo/psicoterapeuta	0,86	0,31-1,41	0,007	14	5	0,94	0,47-1,41	0,003	11	4
Médico general	0,47	0,01-0,93	0,045	14	5	0,70	0,01-1,40	0,048	11	4
Medicación	1,10	0,38-1,83	0,007	15	5	1,45	0,78-2,12	0,001	12	4
Psicoterapia	0,97	0,001-1,93	0,049	10	3	0,81	0,19-1,44	0,019	10	3

subtotales y generales de recomendación dentro de un trastorno. La medicación fue recomendada por un 49% para la depresión y por un 67% para la esquizofrenia. La psicoterapia fue claramente más popular, siendo recomendada por un 76% para la depresión y un 85% para la esquizofrenia. Por consiguiente, la preferencia general para la psicoterapia fue más acentuada para la esquizofrenia que para la depresión. Sólo estudios de Canadá<sup>52,109,119</sup> revelaron que la medicación era un poco más popular que la psicoterapia para tratar la depresión.

Utilizando un enfoque de jerarquización, surgió un panorama similar, tanto para la depresión como para la esquizofrenia: la psicoterapia fue nombrada con más frecuencia que la medicación como primera opción<sup>30,40,80,103</sup>.

### Actitudes hacia la atención psiquiátrica intrahospitalaria

En pocos estudios se analizaron actitudes hacia la atención psiquiátrica intrahospitalaria. En general, la atención intrahospitalaria fue más aceptada para la esquizofrenia que para la depresión u otros trastornos mentales, que fueron percibidos como menos graves<sup>38,80,82</sup>. Por ejemplo, en Estados Unidos, un 66% recomendó la atención intrahospitalaria para una persona con esquizofrenia y un 27% para una persona con depresión<sup>92</sup>.

Los hallazgos en cuanto a la preferencia de hospitales psiquiátricos o salas psiquiátricas en hospitales generales fueron variables, de manera que algunos estudios mostraron preferencia por hospitales especializados, sobre todo para los pacientes con esquizofrenia,<sup>80</sup> otros mostraron preferencia por los hospitales generales<sup>67</sup> y otros más mostraron actitudes similares hacia las dos formas de atención psiquiátrica intrahospitalaria<sup>146</sup>.

### Evolución de actitudes hacia los psiquiatras y los tratamientos psiquiátricos

En la Tabla 1 se muestran los resultados de nuestros análisis de meta-regresión de tendencias en el tiempo en la recomendación de diferentes fuentes de ayuda. Se contó con los datos de tendencias de estudios basados en viñetas para Alemania, Australia y Estados Unidos<sup>65,71,74,109,129</sup>. Todos los análisis mostraron un incremento significativo en las recomendaciones de tratamiento en el curso del tiempo para la medicación y la psicoterapia, así como para los médicos generales, los psiquiatras y los psicólogos/psicoterapeutas. El mayor aumento en las recomendaciones fue visible para la medicación, aumentando un

1,10% por año para la depresión (IC del 95%: 0,38-1,83) y un 1,45% por año para la esquizofrenia (IC del 95%: 0,78-2,12).

Otros estudios analizaron específicamente la evolución de las actitudes hacia la medicación psiquiátrica sin utilizar una viñeta de caso. En Estados Unidos, las actitudes hacia la medicación psicoactiva en general fueron más favorables entre 1998 y 2006<sup>78</sup>. Un estudio en Alemania, que abarcó el periodo de 1990 a 2001, mostró una tendencia similar, con actitudes cada vez más positivas hacia la medicación<sup>24</sup>. Lo mismo es aplicable para un estudio en una población sueca, donde entre 1976 y 2003 se observó una mejora notable hacia la medicación<sup>59</sup>.

Un análisis de tendencia de actitudes hacia la psicoterapia en Alemania demostró expectativas de resultados positivos crecientes y una declinación en las evaluaciones negativas entre 2003 y 2012 también para esta modalidad de tratamiento<sup>126</sup>.

La aprobación de restricciones para personas con enfermedades mentales –como la hospitalización obligatoria en Alemania<sup>149</sup> y la medicación involuntaria en Estados Unidos<sup>106</sup>– se mantuvo en gran parte estable durante los últimos años, de manera que tres de cada cuatro encuestados aprobaron la hospitalización obligatoria y uno de cada cuatro aprobó la medicación involuntaria. Sin embargo, el análisis más detallado de los motivos aceptados para la hospitalización obligatoria demostró una reducción notable de los umbrales para ingresar a personas con enfermedades mentales en quienes en general aprobaban el ingreso obligatorio. Por ejemplo, si bien 29% recomendaba el ingreso obligatorio si una persona no tomaba la medicación prescrita en 1993, esta proporción aumentó a un 40% en el 2011<sup>149</sup>.

La imagen del hospital psiquiátrico mejoró considerablemente entre 1990 y 2011 en Alemania<sup>130</sup>. Tanto en Estados Unidos como en Australia, la proporción de los que recomendaban la atención hospitalaria para la esquizofrenia o la depresión aumentó en años recientes<sup>65,92,119</sup>. En cambio, la aprobación de servicios extrahospitalarios, como hogares de grupo en el barrio de una persona, disminuyeron entre 1990 y 2011 en Alemania, de modo que un 35% veía con buenos ojos tal servicio en su barrio en 1990, en comparación con el 24% en 2011<sup>128</sup>, si bien se mantuvo estable en el Reino Unido<sup>135</sup>.

### Educación en salud mental y actitudes hacia la búsqueda de ayuda de un psiquiatra y tratamientos psiquiátricos

Estudios realizados en Alemania, Bélgica, República Eslovaca, Rusia y Japón, analizaron la relación entre la identificación

de síntomas entre esquizofrenia o depresión y las actitudes de búsqueda de ayuda. En todos los estudios, el reconocimiento de un trastorno mental o la identificación correcta del diagnóstico específico se acompañaron de una mayor disposición a recomendar la consulta de un psiquiatra<sup>31,40,61,141</sup>, o mejores expectativas para la eficacia del tratamiento ofrecido por un psiquiatra<sup>121</sup>. Con una excepción, en todos los países occidentales que participaron en el Estigma en el Contexto Global - Estudio de Salud Mental, el diagnóstico de síntomas esquizofrénicos como “enfermedad mental” por el lego, aumentó la probabilidad de que se considerase importante la búsqueda de ayuda psiquiátrica<sup>107</sup>.

El panorama en torno a las actitudes hacia el tratamiento psiquiátrico fue bastante variable. En Alemania, República Eslovaca y Rusia, considerar los síntomas de esquizofrenia o depresión como indicativos de una enfermedad mental se asoció a la recomendación de psicoterapia, pero no a la recomendación de medicación psicoactiva<sup>31,40,71</sup>. Asimismo, en Bélgica y Turquía, el reconocimiento de enfermedades mentales aumentó la probabilidad de que la psicoterapia se viese de manera más favorable<sup>66,166</sup>. En cambio en Japón, el diagnóstico de depresión por el lego se asoció en grado significativo a una alta expectativa de la eficacia de antidepresivos<sup>121</sup>, y en Australia, el reconocimiento exacto de la depresión o la esquizofrenia se asoció a una creencia más importante de la utilidad de antidepresivos o antipsicóticos, respectivamente<sup>109, 119</sup>.

En Alemania, República Eslovaca y Rusia, la atribución del trastorno mental a causas biogenéticas se asoció a recomendar a un psiquiatra<sup>31,40,71</sup>. En Estados Unidos, una conceptualización neurobiológica de la enfermedad mental, es decir, atribuir su causa a un desequilibrio químico o a un problema genético, por lo general aumentó las probabilidades de aprobar la ayuda de un psiquiatra<sup>92</sup>. Sólo en Bélgica no se observó tal relación<sup>141</sup>.

En todos los estudios, atribuir las enfermedades mentales a causas biogenéticas<sup>31,40,71,120,143</sup>, tener una conceptualización neurobiológica<sup>92</sup> o aprobar un modelo de representación biomédica de la enfermedad<sup>100</sup> se asociaron a una actitud más favorable hacia la medicación psicoactiva. Por lo que respecta a las actitudes hacia la psicoterapia, los resultados fueron menos constantes. En dos estudios, la aceptación de enfermedad cerebral se asoció a una menor disposición a recomendar psicoterapia para el tratamiento de la depresión, pero no de la esquizofrenia<sup>31</sup>; en un estudio, se asoció incluso a una mayor recomendación de la psicoterapia para el tratamiento de los dos trastornos<sup>40</sup>.

### **Estigma y actitudes hacia la búsqueda de ayuda de un psiquiatra y tratamientos psiquiátricos**

Entre los diferentes componentes del estigma, el auto-estigma –es decir, las actitudes negativas sobre sí mismo, como resultado de ideas de estigmatización interiorizantes sostenidas por la sociedad– parece tener gran importancia para las actitudes hacia la búsqueda de ayuda de un psiquiatra. En un estudio realizado en Australia, el 44% de los encuestados informó que se sentirían avergonzados de ver a un psiquiatra, y se observó una relación negativa significativa entre el auto-estigma y la búsqueda de ayuda<sup>42</sup>. Asimismo, en estudios de Países Bajos y Bélgica, el auto-estigma se relacionó negativamente con la intención de búsqueda de ayuda de un psiquiatra<sup>155,158</sup>.

Además, la vergüenza prevista tiende a disminuir la probabilidad de aprobar a un psiquiatra como fuente de ayuda<sup>81,158</sup>. No sólo la aplicación de estereotipos negativos a uno mismo, sino también las actitudes negativas hacia otras personas con enfermedades mentales parecen desempeñar un papel, según se demuestra en un estudio de Alemania, en el que un mayor deseo por el distanciamiento social se asoció a intenciones más débiles de ver a un psiquiatra<sup>81</sup>.

En contraste con el auto-estigma, el estigma percibido –es decir, la percepción de estereotipos negativos por el público en general en torno a las personas que reciben ayuda psiquiátrica– y la previsión de discriminación, parecen tener menos impacto en la búsqueda de ayuda. Sólo en un estudio australiano<sup>42</sup> el estigma percibido tuvo un efecto negativo, en tanto que en Alemania<sup>81</sup>, Bélgica<sup>155</sup>, Países Bajos y Flandes<sup>158</sup> no se observó ninguna relación con la búsqueda de ayuda.

La relación entre estigma y actitudes hacia la medicación no mostró un patrón constante. En Alemania, República Eslovaca y Rusia, aprobar la falta de poder de voluntad como causa de esquizofrenia o depresión no tuvo ningún efecto en la recomendación de medicación psicoactiva. Lo mismo se aplicó al tratamiento de la depresión, con excepción de la República Eslovaca, donde la falta de fuerza de voluntad se relacionó con una mayor renuencia a recomendar fármacos<sup>31,40</sup>. En Flandes y en Países Bajos, el auto-estigma y el estigma percibido no se relacionaron con la disposición a tomar medicación<sup>158</sup>. En un estudio de Estados Unidos, el estigma percibido tampoco tuvo ningún impacto en preferir sólo medicación<sup>100</sup>.

Únicamente en tres estudios se analizó la relación entre el estigma y las actitudes hacia la psicoterapia. En un estudio, aprobar la falta de fuerza de voluntad como causa de esquizofrenia o depresión, se relacionó con menos disposición a recomendar psicoterapia<sup>40</sup>; en los otros dos estudios, no se observó tal relación<sup>31</sup>.

## **DISCUSIÓN**

Se han de reconocer algunas limitaciones del presente estudio. En primer lugar, nuestro análisis sistemático se enfocó en la depresión y la esquizofrenia, y no pudimos identificar un número suficiente de estudios de investigación enfocados en otros trastornos mentales. En segundo lugar, nuestro análisis sólo incluyó artículos escritos en inglés o en otros idiomas europeos, lo cual puede haber dado lugar a una infrarrepresentación de países en los que se utilizan otros idiomas para difundir los resultados de investigación. En tercer lugar, a fin de garantizar una calidad mínima de los estudios seleccionados, sólo incluimos artículos especializados y excluimos la literatura gris, los estudios de investigación publicados en internet y las tesis doctorales. Por lo demás, nuestro análisis comprendió la serie más extensa de estudios de población sobre las actitudes hacia la búsqueda de ayuda que se haya analizado hasta ahora, y nuestros metanálisis permiten identificar patrones de actitudes diferentes y similares en todo el mundo.

Desde una perspectiva mundial, nuestros resultados parecen indicar que la ayuda proporcionada por los psiquiatras se mantiene en alta estima ante los ojos del público, siendo recomendada por más del 80% de los encuestados para el tratamiento de la esquizofrenia y por un 70% para el tratamiento de la depresión.

En 16 países participantes en el Estigma en el Contexto Global - Estudio de Salud Mental, la proporción de quienes optaron por el tratamiento psiquiátrico en caso de esquizofrenia o depresión ascendió incluso a más del 90%. Los psiquiatras son un poco más preferidos que los médicos generales para el tratamiento de la esquizofrenia, en tanto que lo opuesto es aplicable para el tratamiento de la depresión. La disposición del público a recomendar la búsqueda de ayuda de un psiquiatra ha aumentado en los últimos 25 años. En consecuencia, nuestros hallazgos no respaldan la noción de que la psiquiatría en la actualidad esté expuesta a discriminación intensa y, en consecuencia, rechazada por el público. La brecha entre las actitudes del público y las percibidas por los psiquiatras podría verse como un indicio de la inclinación de los psiquiatras a la auto-estigmatización<sup>165</sup> lo cual, al final, puede originar desánimo y una sensación de atrapamiento<sup>1</sup>.

Sin embargo, esta valuación bastante optimista necesita alguna calificación cuando se comparan las actitudes hacia los psiquiatras con las actitudes hacia los psicólogos/psicoterapeutas. Estos grupos de profesionales trabajan muy de cerca y, dado que los médicos trabajan como psicoterapeutas en varios países, no siempre está clara la línea divisoria entre ellos. Sin embargo, en algunos casos el público parece preferir a un grupo más que al otro. Psicólogos/psicoterapeutas son más recomendados que los psiquiatras para el tratamiento de la depresión, al menos en Europa y Estados Unidos. De acuerdo con nuestro metanálisis, los psicólogos o psicoterapeutas son recomendados en la misma medida que los psiquiatras, incluso para el tratamiento de la esquizofrenia, un trastorno que es parte central de la psiquiatría. Este elevado prestigio de psicólogos o psicoterapeutas parece reflejar el hecho de que, como lo ha demostrado nuestro metanálisis, la psicoterapia es el método de tratamiento favorito en el público general, en tanto que la farmacoterapia, que se considera el tratamiento principal ofrecido por los psiquiatras<sup>89,176</sup>, es menos apreciado. Si bien la medicación ha ganado popularidad en los últimos años, sigue habiendo una gran brecha en la aceptación del público entre las dos opciones de tratamiento.

La preferencia del público por la psicoterapia contrasta agudamente con el ejercicio clínico en la vida real en muchos países, donde la farmacoterapia es el principal tratamiento de casi todos los trastornos mentales y la psicoterapia más bien está disminuyendo<sup>177</sup>. En Estados Unidos, por ejemplo, de 1998 a 2007, hubo un incremento importante en el porcentaje de pacientes externos que recibieron farmacoterapia sola para tratar su trastorno mental, lo cual se reflejó en una disminución significativa del uso de la psicoterapia sola, así como psicoterapia en combinación con farmacoterapia. Hacia el 2007, más de la mitad de los pacientes externos, independientemente de su estado de salud mental, recibieron solo farmacoterapia<sup>178</sup>.

El público general prefiere la psicoterapia, no solo para tratar la depresión, sino también para tratar la esquizofrenia, lo que podría ser implausible y contraponerse a las recomendaciones de tratamiento profesional. Una posible explicación de este resultado bastante sorprendente puede ser que el término “psicoterapia” no necesariamente significa lo mismo para el lego que para los profesionales de la salud mental. En un estudio de Austria, a los informantes que habían aprobado la psicoterapia, se les preguntó qué clase de psicoterapia tenían en mente. Dos tercios de ellos mencionaron la “terapia de conversación” o simplemente

“conversar”, y sólo una pequeñísima minoría mencionó formas establecidas de psicoterapia, como psicoterapia cognitiva conductual o psicodinámica<sup>179</sup>.

Esta indiferencia sobre las formas específicas de psicoterapia podría indicar que, en vez de tratarse por medio de una determinada técnica, las personas tienen la necesidad “muy legítima” de ser escuchadas por alguien que las tome en serio y que trate de comprenderlas con su problema. En consecuencia, el motivo por el cual psicólogos o psicoterapeutas en algunos casos son preferidos a los psiquiatras podría ser que, ante los ojos del público, los psicólogos/psicoterapeutas están más listos para brindar a los pacientes la oportunidad de hablar sobre sus problemas<sup>89,176</sup>. Como recientemente lo puntualizó M. Maj<sup>180</sup> el rol de la comunicación empática en psiquiatría ha mermado en las últimas décadas, “ignorándose el hecho de que sin una interacción comunicativa, ninguna persona permitirá a algún profesional acceder genuinamente a su mundo personal”. Por tanto, una buena estrategia para mejorar la imagen de la psiquiatría ante el público sería puntualizar que la interacción personal, la conversación y la comprensión empática son naturalmente el aspecto central de la atención psiquiátrica, y no solo la prescripción de medicación.

Aunque no encontramos indicios de que la psiquiatría como disciplina médica sea estigmatizada, el estigma todavía es un problema relevante para la búsqueda de ayuda. De un modo similar a un análisis extenso reciente del estigma y la búsqueda de ayuda<sup>181</sup>, los estudios incluidos en nuestros análisis señalan que, sobre todo el auto-estigma y las actitudes de estigmatización individuales, son una barrera prominente para la búsqueda de ayuda. Nuestro planteamiento es que en vez de verse a sí mismos como víctimas e invertir sus escasos recursos en combatir el estigma supuestamente vinculado a su profesión, sería mejor que los psiquiatras se involucraran plenamente en la lucha contra el estigma aplicado a quienes padecen enfermedades mentales<sup>182</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bhugra D, Moran P. Alienation of the alienist: psychiatry on the ropes? *J R Soc Med* 2014;107:224-7.
2. Katschnig H. Are psychiatrists an endangered species? Observations on internal and external challenges to the profession. *World Psychiatry* 2010;9:21-8.
3. Möller-Leimkühler AM, Möller H-J, Maier W et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:139-54.
4. Stuart H, Sartorius N, Liinamaa T et al. Images of psychiatry and psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand* 2013;131:21-8.
5. Bhugra D, Sartorius N, Fiorillo A et al. EPA guidance on how to improve the image of psychiatry and of the psychiatrist. *Eur Psychiatry* 2015;30:423-30.
6. Gaebel W, Záske H, Zielasek J et al. Stigmatization of psychiatrists and general practitioners: results of an international survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:189-97.
7. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland H-R et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
8. Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. York: University of York, 2009.
9. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
10. Lamontagne Y. People's perception of mental illness in Quebec. *Union Med Can* 1993;122:334-43.

11. Muluat MS. Perceptions of mental and physical illnesses in North-western Ethiopia. *J Health Psychol* 1999;4:531-49.
12. Hessel A, Geyer M, Brähler E. Utilization of the health system and acceptance of psychosocial professionals. *Z Psychosom Med Psychother* 2000;46:226-41.
13. Holzinger A, Löffler W, Matschinger H et al. Attitudes towards psychotropic drugs: schizophrenic patients vs. general public. *Psychopharmakotherapie* 2001;8:76-80.
14. Stuart H, Arboleda-Florez J. Community attitudes toward people with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:245-52.
15. Althaus D, Stefanek J, Hasdorf J et al. Knowledge and attitudes of the general population towards symptoms, causes, and treatment of depressive disorders. *Nervenarzt* 2002;73:659-64.
16. Gaebel W, Baumann A, Witte M. Public attitudes towards people with schizophrenia in six German cities. *Nervenarzt* 2002;73:665-70.
17. Gaebel W, Baumann AE, Witte AM et al. Public attitudes towards people with mental illness in six German cities. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2002;252:278-87.
18. Highet NJ, Hickie IB, Davenport TA. Monitoring awareness of and attitudes to depression in Australia. *Med J Aust* 2002;176:S63-8.
19. Isacson D, Bingefors K. Attitudes towards drugs – a survey in the general population. *Pharmacy World Sci* 2002;24:104-10.
20. Beck M, Matschinger H, Angermeyer MC. Social representations of depression in the western and the eastern part of Germany: do differences still persist 12 years after reunification? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:520-5.
21. Fisher LJ, Goldney RD. Differences in community mental health literacy in older and younger Australians. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:33-40.
22. Hegerl U, Althaus D, Stefanek J. Public attitudes towards treatment of depression: effects of an information campaign. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:288-91.
23. Angermeyer MC, Kenzin DV, Korolenko TP et al. Opinions on psychiatric diseases of the citizens of Novosibirsk: results of a representative study. *Psychiatr Prax* 2004;31:90-5.
24. Angermeyer MC, Matschinger H. Public attitudes towards psychotropic drugs: have there been any changes within recent years? *Pharmacopsychiatry* 2004;37:152-6.
25. Comas A, Alvarez E. Knowledge and perception about depression in the Spanish population. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:371-6.
26. Goerg D, Fisher W, Zbinden E et al. Differentiation in the public representations of mental disorders and psychiatric treatments. *Eur J Psychiatry* 2004;18:225-34.
27. Kabir M, Iliyasu Z, Abubakar IS et al. Perception and beliefs about mental illness among adults in Karfi village, northern Nigeria. *BMC Int Health Hum Rights* 2004;4:3.
28. Marie D, Forsyth DK, Miles LK. Categorical ethnicity and mental health literacy in New Zealand. *Ethn Health* 2004;9:225-52.
29. Mond JM, Hay PJ, Rodgers B et al. Beliefs of the public concerning the helpfulness of interventions for bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2004;36:62-8.
30. Angermeyer MC, Breier P, Dietrich S et al. Public attitudes toward psychiatric treatment. An international comparison. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:855-64.
31. Angermeyer MC, Matschinger H. Have there been any changes in the public's attitudes towards psychiatric treatment? Results from representative population surveys in Germany in the years 1990 and 2001. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:68-73.
32. Baumann A, Richter K, Belevska D et al. Attitudes of the public towards people with schizophrenia: comparison between Macedonia and Germany. *World Psychiatry* 2005;4(Suppl. 2):55-7.
33. Goldney RD, Fisher LJ, Dal Grande E et al. Changes in mental health literacy about depression: South Australia, 1998 to 2004. *Med J Aust* 2005;183:134-7.
34. Gureje O, Lasebikan VO, Epherim-Oluwanuga O et al. Community study of knowledge of and attitude to mental illness in Nigeria. *Br J Psychiatry* 2005;186:436-41.
35. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM. Belief in the harmfulness of antidepressants: results from a national survey of the Australian public. *J Affect Disord* 2005;88:47-53.
36. Jorm AF, Christensen H, Griffiths K. The impact of beyondblue: the national depression initiative on the Australian public's recognition of depression and beliefs about treatments. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:248-54.
37. Jorm AF, Mackinnon A, Christensen H et al. Structure of beliefs about the helpfulness of interventions for depression and schizophrenia. Results from a national survey of the Australian public. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:877-83.
38. Jorm AF, Nakane Y, Christensen H et al. Public beliefs about treatment and outcome of mental disorders: a comparison of Australia and Japan. *BMC Med* 2005;3:12.
39. Ozmen E, Ogel K, Aker Tet al. Public opinions and beliefs about the treatment of depression in urban Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:869-76.
40. Riedel-Heller SG, Matschinger H, Angermeyer MC. Mental disorders – who and what might help? Help-seeking and treatment preferences of the lay public. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:167-74.
41. Suhail K. A study investigating mental health literacy in Pakistan. *J Ment Health* 2005;14:167-81.
42. Barney LJ, Griffiths KM, Jorm A et al. Stigma about depression and its impact on help-seeking intentions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:51-4.
43. Bartlett H, Travers C, Cartwright C et al. Mental health literacy in rural Queensland: results of a community survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:783-9.
44. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM. The public's ability to recognize mental disorders and their beliefs about treatment: changes in Australia over 8 years. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:36-41.
45. Judd F, Jackson H, Komiti H et al. Help-seeking by rural residents for mental health problems: the importance of agrarian values. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:769-76.
46. Phelan JC, Yang LH, Cruz-Rojas R. Effects of attributing serious mental illnesses to genetic causes on orientations to treatment. *Psychiatr Serv* 2006;57:382-7.
47. Schomerus G, Borsche J, Matschinger H et al. Public knowledge about cause and treatment for schizophrenia: a representative population study. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:622-4.
48. Goldney RD, Taylor AW, Bain MA. Depression and remoteness from health services in South Australia. *Aust J Rural Health* 2007;15:201-10.
49. Jang Y, Kim G, Hansen L et al. Attitudes of older Korean Americans toward mental health services. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:616-20.
50. Klimidis S, Hsiao FH, Minas HI. Chinese-Australians' knowledge of depression and schizophrenia in the context of their under-utilization of mental health care: an analysis of labelling. *Int J Soc Psychiatry* 2007;53:464-79.
51. Mojtabai R. Americans' attitudes toward mental health treatment seeking: 1990-2003. *Psychiatr Serv* 2007;58:642-51.
52. Wang J, Adair C, Fick G et al. Depression literacy in Alberta: findings from a general population sample. *Can J Psychiatry* 2007;52:442-9.
53. Anglin DM, Alberti PM, Link BG et al. Racial differences in beliefs about the effectiveness and necessity of mental health treatment. *Am J Community Psychol* 2008;42:17-24.
54. Berner MM, Kriston L, Sitta B et al. Treatment of depression and attitudes towards treatment options in a representative German general population sample. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008;12:5-10.
55. Blay SL, Furtado A, Peluso ET. Knowledge and beliefs about help-seeking behavior and helpfulness of interventions for Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008;12:577-86.
56. Dahlberg KM, Waern M, Runeson B. Mental health literacy and attitudes in a Swedish community sample – investigating the role of personal experience of mental health care. *BMC Public Health* 2008;8:8.

57. Farrer L, Leach L, Griffiths KM et al. Age differences in mental health literacy. *BMC Public Health* 2008;8:125.
58. Goldney RD, Fisher LJ. Have broad-based community and professional education programs influenced mental health literacy and treatment seeking of those with major depression and suicidal ideation? *Suicide Life Threat Behav* 2008;38:129-42.
59. Ineland L, Jacobsson L, Renberg ES et al. Attitudes towards mental disorders and psychiatric treatment – changes over time in a Swedish population. *Nord J Psychiatry* 2008;62:192-7.
60. Mackenzie CS, Scott T, Mather A et al. Older adults' help-seeking attitudes and treatment beliefs concerning mental health problems. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:1010-9.
61. Mond JM, Hay PJ. Public perceptions of binge eating and its treatment. *Int J Eat Disord* 2008;41:419-26.
62. Ojeda VD, Bergstresser SM. Gender, race-ethnicity, and psychosocial barriers to mental health care: an examination of perceptions and attitudes among adults reporting unmet need. *J Health Soc Behav* 2008;49:317-34.
63. Peluso ETB, Blay SL. How should alcohol dependence be treated? The public view. *Alcohol Alcohol* 2008;43:600-5.
64. Peluso ED, Peres CA, Blay SL. Public conceptions of schizophrenia in urban Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:792-9.
65. Schnittker J. An uncertain revolution: why the rise of a genetic model of mental illness has not increased tolerance. *Soc Sci Med* 2008;67:1370-81.
66. Sigurdsson E, Olafsdottir T, Gottfresson M. Public views on anti-depressant treatment: lessons from a national survey. *Nord J Psychiatry* 2008;62:374-8.
67. Struch N, Shereshevsky Y, Baidani-Auerbach A et al. Attitudes, knowledge and preferences of the Israeli public regarding mental health services. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:129-40.
68. Yang LH, Phelan JC, Link BG. Stigma and beliefs of efficacy towards traditional Chinese medicine and Western psychiatric treatment among Chinese-Americans. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2008;14:10-8.
69. Youne's N, Hardy-Bayle M-C, Falissard B et al. Impact of shared mental health care in the general population on subjects' perceptions of mental health care and on mental health status. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:113-20.
70. Adewuya A, Makanjuola R. Preferred treatment for mental illness among southwestern Nigerians. *Psychiatr Serv* 2009;60:121-4.
71. Angermeyer MC, Holzinger A, Matschinger H. Mental health literacy and attitude toward people with mental illness. A trend analysis based on population surveys in the eastern part of Germany. *Eur Psychiatry* 2009;24:225-32.
72. Blumner KH, Marcus SC. Changing perceptions of depression: ten-year trends from the General Social Survey. *Psychiatr Serv* 2009;60:306-12.
73. Economou M, Richardson C, Gramandani C et al. Knowledge about schizophrenia and attitudes towards people with schizophrenia in Greece. *Int J Soc Psychiatry* 2009;55:361-71.
74. Goldney RD, Dunn KJ, Dal Grande E et al. Tracking depression-related mental health literacy across South Australia: a decade of change. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:476-83.
75. Griffiths KM, Christensen M, Jorm AF. Mental health literacy as a function of remoteness of residency: an Australian national study. *BMC Public Health* 2009;9:92.
76. Kermode M, Bowen K, Arole S et al. Community beliefs about treatments and outcomes of mental disorders: a mental health literacy survey in a rural area of Maharashtra, India. *Public Health* 2009;123:476-83.
77. Mo PKH, Mak WWS. Help-seeking for mental health problems among Chinese. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:675-84.
78. Mojtabai R. Americans' attitudes towards psychiatric medications: 1998-2006. *Psychiatr Serv* 2009;60:1015-23.
79. Nyunt MS, Chiam PC, Kua EH et al. Determinants of mental health service use in the national mental health survey of the elderly in Singapore. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:2.
80. Peluso ED, Blay SL. Public beliefs about the treatment of schizophrenia and depression in Brazil. *Int J Soc Psychiatry* 2009;55:16-27.
81. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. The stigma of psychiatric treatment and help-seeking intentions for depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:298-306.
82. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. Attitudes that determine willingness to seek psychiatric help for depression. A representative population survey applying the Theory of Planned Behaviour. *Psychol Med* 2009;39:1855-65.
83. Shim RS, Compton MT, Rust G et al. Race-ethnicity as a predictor of attitudes toward mental health treatment seeking. *Psychiatr Serv* 2009;60:1336-41.
84. Sigurdsson E, Olafsdottir T, Gottfresson M. Public views on anti-depressant treatment: lessons from a national survey. *Laeknabladid* 2009;95:819.
85. Yang LH, Corsini-Munt S, Link BG et al. Beliefs in traditional Chinese medicine efficacy among Chinese Americans: implications for mental health service utilization. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:207-10.
86. Brown C, Conner KO, Copeland VC et al. Depression stigma, race, and treatment seeking behaviour and attitudes. *J Community Psychol* 2010; 38:350-68.
87. Conner KO, Copeland VC, Grote NK et al. Mental health treatment seeking among older adults with depression: the impact of stigma and race. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;19:531-43.
88. Dietrich S, Mergl R, Freudenberg P et al. Impact of a campaign on the public's attitudes towards depression. *Health Educ Res* 2010;25:135-50.
89. Holzinger A, Matschinger H, Drexler V et al. "What do you think a psychiatrist's work is like. . . and what about a psychotherapist?" Results of a representative survey among the citizens of Vienna. *Psychiatr Prax* 2010; 37:329-34.
90. López M, Fernández L, Laviana M et al. Mental health problems and social attitudes in the City of Seville. Main results from the study "Mental health: images and reality". *Rev Assoc Esp Neuropsiq* 2010;30:219-48.
91. Mojtabai R. Mental illness stigma and willingness to seek mental health care in the European Union. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:705-12.
92. Pescosolido BA, Martin J, Long JS et al. "A disease like any other"? A decade of change in public reactions to schizophrenia, depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2010;167:1321-30.
93. Quidu F, Escaffre JP. Are the representations of the "madman", the "mentally ill person", the "depressive" and the opinions towards psychiatric hospitals homogeneous according to the populations of the investigated sites? *Encephale* 2010;36(Suppl. 3):15-9.
94. Sadik S, Bradley M, Al-Hasoon S et al. Public perception of mental health in Iraq. *Int J Ment Health Syst* 2010;4:26.
95. Smith SM, Dawson DA, Goldstein RB et al. Examining perceived alcoholism stigma effect on racial-ethnic disparities in treatment and quality of life among alcoholics. *J Stud Alcohol Drugs* 2010;71:231-6.
96. ten Have M, de Graaf R, Ormel J et al. Are attitudes towards mental health help-seeking associated with service use? Results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:153-63.
97. ten Have M, de Graaf R, Ormel J et al. Attitudes to the seeking of psychiatric help from mental health care professionals and actually seeking help: differences in Europe. *Tijdschr Psychiatr* 2010;52:205-17.
98. Tieu Y, Konnert C, Wang J. Depression literacy among older Chinese immigrants in Canada: a comparison with a population-based survey. *Int Psychogeriatr* 2010;22:1318-26.
99. Aromaa E, Tolvanen A, Tuulari J et al. Personal stigma and use of mental health services among people with depression in a general population in Finland. *BMC Psychiatry* 2011;11:52.

100. Fernández y García E, Franks P, Jerant A et al. Depression treatment preferences of Hispanic individuals: exploring the influence of ethnicity, language, and explanatory models. *J Am Board Fam Med* 2011;24:39-50.
101. Golenkov A, Ungvari GS, Gazdag G. Public attitudes towards electroconvulsive therapy in the Chusvash Republic. *Int J Soc Psychiatry* 2011;58:289-94.
102. Gonzalez JM, Alegria M, Prihoda TJ et al. How the relationship of attitudes toward mental health treatment and service use differs by age, gender, ethnicity/race and education. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:45-57.
103. Holzinger A, Matschinger H, Angermeyer MC. What to do about depression? Help-seeking and treatment recommendations of the public. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011;20:163-9.
104. Hori H, Richards M, Kawamoto Y et al. Attitudes toward schizophrenia in the general population, psychiatric staff, physicians, and psychiatrists: a web-based survey in Japan. *Psychiatry Res* 2011;186:183-9.
105. Mojtabei R, Olsson M, Sampson NA et al. Barriers to mental health treatment: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2011;41:1751-61.
106. Mossakowski KN, Kaolan LM, Hill TD. Americans' attitudes toward mental illness and involuntary psychiatric medication. *Soc Ment Health* 2011; 1:200-16.
107. Olafsdottir S, Pescosolido BA. Constructing illness: how the public in eight Western nations respond to a clinical description of "schizophrenia". *Soc Sci Med* 2011;73:929-38.
108. Pohjanoksa-Mäntylä M, Bell JS, Helakorpi S et al. Is the Internet replacing health professionals? A population survey on sources of medicines information among people with mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:373-9.
109. Reavley NJ, Jorm AF. Recognition of mental disorders and beliefs about treatment and outcome: findings from an Australian National Survey of Mental Health Literacy and Stigma. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:947-56.
110. Wong DF, Xuesong H. Schizophrenia literacy among Chinese in Shanghai, China: a comparison with Chinese-speaking Australians in Melbourne and Chinese in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:524-31.
111. Wun YT, Lam TP, Goldberg D et al. Reasons for preferring a primary care physician for care if depressed. *Fam Med* 2011;43:344-50.
112. Yamawaki N, Pulsipher G, Moses JD et al. Predictors of negative attitudes toward mental health services: a general population study in Japan. *Eur J Psychiatry* 2011;25:101-10.
113. Chamberlain PN, Goldney RD, Taylor AW et al. Have mental health education programs influenced the mental health literacy of those with major depression and suicidal ideation? A comparison between 1998 and 2008 in South Australia. *Suicide Life Threat Behav* 2012;42:525-49.
114. Chen J. Seeking help for psychological distress in urban China. *J Community Psychol* 2012;40:318-40.
115. Cherif W, Elloumi H, Ateb A et al. Social representations of psychiatric care in Tunis. *Tun Med* 2012;90:862-6.
116. Darby AM, Hay PJ, Mond JM et al. Community recognition and beliefs about anorexia nervosa and its treatment. *Int J Eat Disord* 2012;45:120-4.
117. Durand-Zaleski I, Scott I, Rouillon F et al. A first national survey of knowledge, attitudes and behaviours towards schizophrenia, bipolar disorders and autism in France. *BMC Psychiatry* 2012;12:128.
118. Partridge B, Lucke J, Hall W. Public attitudes towards the acceptability of using drugs to treat depression and ADHD. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:958-65.
119. Reavley NJ, Jorm AF. Public recognition of mental disorders and beliefs about treatment: changes in Australia over 16 years. *Br J Psychiatry* 2012; 200:419-25.
120. Reavley NJ, Jorm AF. Belief in the harmfulness of antidepressants: associated factors and change over 16 years. *J Affect Disord* 2012;138:375-86.
121. Sawamura K, Tachimori H, Koyama T et al. Lay diagnoses and views on causes, coping strategies, and treatment for schizophrenia. *Community Ment Health J* 2012;48:309-16.
122. Swami V. Mental health literacy of depression: gender differences and attitudinal antecedents in a representative British sample. *PLoS One* 2012;7:e9779.
123. Townsend L, Gearing RE, Polyanskaya O. Influence of health beliefs and stigma on choosing internet support groups over formal mental health services. *Psychiatr Serv* 2012;63:370-6.
124. Wong DF, Xuesong H, Poon A et al. Depression literacy among Chinese in Shanghai, China: a comparison with Chinese-speaking Australians in Melbourne and Chinese in Hong Kong. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:1235-42.
125. Al-Azzam S, Alzoubi KH, Ayoub NM et al. An audit on public awareness of depression symptoms in Jordan. *Int J Occup Med Environ Health* 2013;26:545-54.
126. Albani C, Blaser G, Rusch B-D et al. Attitudes towards psychotherapy. A representative survey in Germany. *Psychotherapeut* 2013;58:466-73.
127. Andreasson S, Danielsson A-K, Wallhed-Finn S. Preferences regarding treatment for alcohol problems. *Alcohol Alcohol* 2013;48:694-9.
128. Angermeyer MC, Matschinger H, Holzinger A et al. Psychiatric services in the community? The German public's opinion in 1990 and 2011. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:339-44.
129. Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Attitudes towards psychiatric treatment and people with mental illness: changes over two decades. *Br J Psychiatry* 2013;203:146-51.
130. Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Has the public taken notice of psychiatric reform? The image of psychiatric hospitals in Germany 1990-2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:1629-35.
131. Angermeyer MC, Millier A, Remuzat C et al. Attitudes and beliefs of the French public about schizophrenia and major depression: results from a vignette-based population survey. *BMC Psychiatry* 2013;13:313.
132. Blüml V, Angermeyer MC, Holzinger A. Associations about psychoanalysis – results of a representative survey among the Viennese population. *Psychiatr Prax* 2013;40:130-4.
133. Coles ME, Heimberg RG, Weiss BD. The public's knowledge and beliefs about obsessive compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2013;30:778-85.
134. Coppens E, Van Audenhove C, Scheerder G et al. Public attitudes toward depression and help-seeking in four European countries baseline survey prior to the OSPI-Europe intervention. *J Affect Disord* 2013;150:320-9.
135. Evans-Lacko S, Henderson C, Thornicroft G. Public knowledge, attitudes and behaviour regarding people with mental illness in England 2009- 2012. *Br J Psychiatry* 2013;201:s51-7.
136. Evans-Lacko S, Malcolm E, West K et al. Influence of time to change's social marketing interventions on stigma in England 2009-2011. *Br J Psychiatry* 2013;201:s77-88.
137. Henderson C, Evans-Lacko S, Thornicroft G. Mental illness stigma, help seeking, and public health programs. *Am J Publ Health* 2013;103:777-80.
138. Larisch A, Heuft G, Engbrink S et al. Treatment of psychiatric and psychosomatic disorders – help-seeking, expectations and knowledge of the general population. *Z Psychosom Med Psychother* 2013;59:153-69.
139. Munizza C, Argentero P, Coppo A et al. Public beliefs and attitudes towards depression in Italy: a national survey. *PLoS One* 2013;8:e63806.
140. Pattyn E, Verhaeghe M, Bracke P. Attitudes toward community mental health care: the contact paradox revisited. *Community Ment Health J* 2013;49:292-302.

141. Pattyn E, Verhaeghe M, Sercu C et al. Medicalizing versus psychologizing mental illness: what are the implications for help seeking and stigma? A general population study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:1637-45.
142. Pescosolido BA, Medina TR, Martin JK et al. The “backbone” of stigma: identifying the global core of public prejudice associated with mental illness. *Am J Publ Health* 2013;103:853-60.
143. Reavley NJ, Cvetkovski S, Jorm A. The Australian public’s beliefs about the harmfulness of antipsychotics: associated factors and change over 16 years. *Psychiatry Res* 2013;206:307-12.
144. Richardson J, Morgenstern H, Crider R et al. The influence of state mental health perceptions and spending on individual’s use of mental health services. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:673-83.
145. Schomerus G, Angermeyer MC. Psychiatry finally destigmatized? Public attitudes to psychiatric care 1990-2011. *Psychiatr Prax* 2013;40:59-61.
146. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. Do psychiatric units at general hospitals attract less stigmatizing attitudes compared to psychiatric hospitals? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:163-8.
147. Von dem Knesebeck O, Mnich E, Daubmann A et al. Socioeconomic status and beliefs about depression, schizophrenia and eating disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:775-82.
148. Wang J, He Y, Jiang Q et al. Mental health literacy among residents in Shanghai. *Shanghai Arch Psychiatry* 2013;25:224-34.
149. Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Attitudes of the German public to restrictions on persons with mental illness in 1993 and 2011. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23:263-70.
150. Carta MG, Angermeyer MC, Matschinger H et al. Recommendations of the Sardinian public for the treatment of depression. *Int J Soc Psychiatry* 2014;60:619-26.
151. Barry CL, McGinty EE. Stigma and public support for parity and government spending on mental health: a 2013 national opinion survey. *Psychiatr Serv* 2014;65:1265-8.
152. Mnich E, Makowski AC, Lambert M et al. Beliefs about depression – do affliction and treatment experience matter? Results of a population survey from Germany. *J Affect Disord* 2014;164:28-32.
153. Morgan AJ, Reavley NJ, Jorm AF. Beliefs about mental disorder treatment and prognosis: comparison of health professionals with the Australian public. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:442-51.
154. Partridge B, Lucke J, Hall W. Over-diagnosed and over-treated: a survey of Australian public attitudes towards the acceptability of drug treatment for depression and ADHD. *BMC Psychiatry* 2014;14:74.
155. Pattyn E, Verhaeghe M, Sercu C et al. Public stigma and self-stigma: differential association with attitudes toward formal and informal help seeking. *Psychiatr Serv* 2014;65:232-8.
156. Petrowski K, Hessel A, Körner A et al. Attitudes toward psychotherapy in the general population. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014; 64:82-5.
157. Reavley NJ, Morgan AJ, Jorm AF. Development of scales to assess mental health literacy relating to recognition of and intervention for depression, anxiety disorders and schizophrenia/psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:61-9.
158. Reynders A, Kerkhof AJ, Molenberghs G et al. Attitudes and stigma in relation to help-seeking intentions for psychological problems in low and high suicide rate regions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:231-9.
159. Richards M, Hori H, Sartorius N et al. Cross-cultural comparisons of attitudes toward schizophrenia amongst the general population and physicians: a series of web-based surveys in Japan and the United States. *Psychiatry Res* 2014;215:300-7.
160. Schomerus G, Matschinger H, Baumeister SE et al. Public attitudes towards psychiatric medication: a comparison between United States and Germany. *World Psychiatry* 2014;13:320-1.
161. Wu CY, Liu S, Chang SS et al. Surveys of medical seeking preference, mental health literacy, and attitudes toward mental illness in Taiwan, 1990-2000. *J Formos Med Assoc* 2014;113:33-41.
162. Fikretoglu D, Liu A. Perceived barriers to mental health treatment among individuals with a past-year disorder onset: findings from a Canadian population health survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:739-46.
163. Moro MF, Angermeyer MC, Matschinger H et al. Whom to ask for professional help in case of major depression? Help-seeking recommendations of the Sardinian public. *Admin Pol Ment Health Ment Health Serv Res* 2015;42:704-13.
164. Oexle N, Ajdacic-Gross V, Müller M et al. Predicting perceived need for mental health care in a community sample: an application of the selfregulatory model. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1593-600.
165. Park JE, Cho S-J, Lee J-Yet et al. Impact of stigma on use of mental health services by elderly Koreans. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:757-66.
166. Pattyn E, Verhaeghe M, Bracke P. The gender gap in mental health service use. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1089-95.
167. Schuler MS, Puttaiah S, Mojtabai R et al. Perceived barriers to treatment for alcohol problems: a latent class analysis. *Psychiatr Serv* 2015;66:1221-8.
168. Seo HJ, Lee DY, Sung MR. Public knowledge about dementia in South Korea: a community-based cross-sectional survey. *Int Psychogeriatr* 2015;27:463-9.
169. Strauss B, Spangenberg L, Brähler E et al. Attitudes towards (psychotherapy) groups: results of a survey in a representative sample. *Int J Group Psychother* 2015;65:410-30.
170. Yu Y, Liu Z, Hu Met et al. Mental health help-seeking intentions and preferences of rural Chinese adults. *PLoS One* 2015;10:11.
171. Chen CY, Purdieu-Vaughns V, Phelan JC et al. Racial and mental illness stereotypes and discrimination: an identity-based analysis of the Virginia Tech and Columbine shootings. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2015;21:279-87.
172. Statacorp. Stata Statistical Software, Release 13. College Station: Stata Press, 2011.
173. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Publ Health* 2014;72:39.
174. Sharp S. sbe23: meta-analysis regression. *Stata Tech Bull* 1998;42:16-22.
175. Bhugra D, Sartorius N. The future of psychiatry and psychiatrists. *Psychiatr Prax* 2015;42:413-4.
176. Moro FM, Angermeyer MC, Carta MG. Why does the public prefer psychologists over psychiatrists for the treatment of depression? *Clin Pract Epidemiol Ment Health* (in press).
177. Prosser A, Helfer B, Leucht S. Biological v. psychosocial treatments: a myth about pharmacotherapy v. psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2016;208: 309-11.
178. Olsson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
179. Holzinger A. Beliefs of the Viennese about the prevention and treatment of depression. Vienna: Medical University of Vienna, 2010.
180. Maj M. Technical and non-technical aspects of psychiatric care: the need for a balanced view. *World Psychiatry* 2014;13:209-10.
181. Clement S, Schauman O, Graham T et al. What is the impact of mental health-related stigma on help-seeking? A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Psychol Med* 2015;45:11-27.
182. Corrigan P, Angermeyer MC: let’s not make the war against stigma about psychiatrists’ woes. *World Psychiatry* 2012;11:61.

DOI:10.1002/wps.20383

# Persistencia de síntomas de la gama de la psicosis en la Cohorte de Neurodesarrollo de Filadelfia: un seguimiento prospectivo a dos años

MONICA E. CALKINS<sup>1</sup>, TYLER M. MOORE<sup>1</sup>, THEODORE D. SATTERTHWAITE<sup>1</sup>, DANIEL H. WOLF<sup>1</sup>, BRUCE I. TURETSKY<sup>1</sup>, DAVID R. ROALF<sup>1</sup>, KATHLEEN R. MERIKANGAS<sup>2</sup>, KOSHA RUPAREL<sup>1</sup>, CHRISTIAN G. KOHLER<sup>1</sup>, RUBEN C. GUR<sup>1</sup>, RAQUEL E. GUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Neuropsychiatry Section, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

<sup>2</sup>Genetic Epidemiology Research Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

*La evaluación prospectiva de niños y jóvenes con experiencias psicóticas tempranas puede enriquecer nuestro conocimiento del riesgo clínico, bioconductual y ambiental y de factores protectores asociados a la presentación de trastornos psicóticos. Nuestro propósito fue investigar los factores predictores de persistencia o agravamiento de manifestaciones de la gama de la psicosis en niños y jóvenes estadounidenses a través del primer estudio sistemático a gran escala con el fin de evaluar síntomas leves en la población. Con base en una detección en Tiempo 1 de 9498 niños y jóvenes (8 a 21 años de edad) de la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia, se reclutó una submuestra de participantes con base en la presentación (N = 249) o no presentación (N = 254) de síntomas iniciales de la gama de la psicosis, participación previa en neuroimágenes y elegibilidad actual para los estudios por neuroimágenes. Se les invitó a participar en una evaluación en Tiempo 2 un promedio de dos años después del Tiempo 1. Se administró a los participantes la Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos, realizada con enmascaramiento respecto al estado de detección inicial, junto con el Cuestionario de la Personalidad Esquizotípica y otras medidas clínicas, pruebas neurocognitivas computarizadas y neuroimágenes. Se analizaron los factores clínicos y demográficos predictores de persistencia de los síntomas utilizando la regresión logística. En el Tiempo 2, las manifestaciones de la gama de la psicosis persistieron o se agravaron en 51,4% de niños y jóvenes. Se pronosticó persistencia de los síntomas por la mayor gravedad de la psicosis leve, el funcionamiento general más deficiente y la medicación psiquiátrica previa al inicio. No obstante, los niños y los jóvenes clasificados como portadores de síntomas de la gama de la psicosis al inicio pero no al seguimiento mostraron mayores niveles de síntomas y menor funcionamiento, tanto al inicio como al seguimiento, que los niños y jóvenes con desarrollo típico. Además, las manifestaciones de la gama de la psicosis surgieron en un pequeño número de niños y jóvenes que previamente no habían informado síntomas importantes pero que también mostraban signos de advertencia clínicos precoces. En conjunto, nuestros hallazgos indican que las evoluciones variables de los síntomas de la gama de la psicosis son evidentes en una etapa temprana en niños y jóvenes estadounidenses, lo que respalda la importancia de estudiar el riesgo de psicosis como un proceso de desarrollo dinámico. La neurocognición, la estructura y función cerebral y la genómica, pueden integrarse a los datos clínicos para proporcionar índices tempranos de persistencia y agravamiento de los síntomas, en niños y jóvenes con riesgo de psicosis.*

**Palabras clave:** Síntomas de la gama de la psicosis, experiencias psicóticas, esquizotipia, persistencia, niños, adolescentes, jóvenes, seguimiento, factores predictores.

(World Psychiatry 2016;15:62-76)

Las experiencias psicóticas leves son relativamente comunes en la población general y en niños y adolescentes, presentándose hasta en un 22% de los jóvenes<sup>1,2</sup>. Sin embargo, sólo evolucionan a trastornos psicóticos angustiantes y perturbadores en una minoría de ellos<sup>3</sup>. La evidencia creciente respalda la psicosis como un proceso continuo en la población general<sup>4</sup>, en el cual la experiencia y la expresión de múltiples dimensiones de síntomas se pueden detectar en la infancia o la adolescencia<sup>5</sup>. La exploración de estos síntomas tempranos puede enriquecer nuestro conocimiento de los factores de riesgo y protectores bioconductuales y ambientales asociados al extremo de la gama continua del trastorno psicótico<sup>6</sup>. A su vez, esta línea de investigación puede aportar información para las intervenciones tempranas y vías de atención a los niños y adolescentes que están en el proceso de desarrollar trastornos psicóticos.

Estudios prospectivos de jóvenes en la población parecen indicar que un 75% a un 90% de las experiencias psicóticas son transitorias<sup>1,7</sup>. Algunas experiencias psicóticas tempranas pueden reflejar vulnerabilidad a los trastornos psicóticos, y el inicio de los síntomas subumbral se presentan ya desde 7-8 años antes del primer episodio de psicosis<sup>8,9</sup>. Sin embargo, otras experiencias tempranas pueden ser “transdiagnósticas” e

“incidentales” a otros trastornos mentales, como depresión y ansiedad<sup>4</sup>. En otros jóvenes, los síntomas tempranos pueden reflejar características similares a rasgos que más tarde se manifiestan como esquizotipia, lo que es congruente con un estado de riesgo ampliamente definido<sup>5</sup>. Por último, en algunos niños y adolescentes, los síntomas pueden nunca asociarse a un trastorno clínico y por tanto nunca ser objeto de atención clínica, posiblemente debido a su escasa gravedad o factores protectores<sup>10</sup>. En psiquiatría, cada vez se ha procurado más explicar los factores predictores y mecanismos de la evolución de los síntomas que pueden diferenciar tales trayectorias de desarrollo variable.

Estudios de cohortes de la población general llevados a cabo fuera de Estados Unidos han señalado que los síntomas psicóticos más graves y subumbral persistentes se asocian a un mayor riesgo de evolución a trastornos psicóticos<sup>1,11-13</sup>. En adolescentes, cuanto más tiempo persistieron los síntomas leves, tanto mayor fue la probabilidad de alteración<sup>1</sup>. La persistencia de experiencias psicóticas en niños y adolescentes se ha asociado a otras formas de trastornos mentales<sup>14,15</sup>, consumo de cannabis, trauma en la infancia, problemas del desarrollo, estado de minoría étnica y búsqueda de ayuda psiquiátrica<sup>13</sup>. Se ha interpretado que tales hallazgos respaldan un modelo de psicosis de propensión-per-

sistencia, alteración<sup>16</sup> en el cual las expresiones tempranas de experiencias psicóticas pueden persistir y después volverse clínicamente perturbadoras, dependiendo de la vulnerabilidad genética que interactúa con la exposición a factores de riesgo mentales o factores estresantes. La evidencia de que las trayectorias variables de los dominios de síntomas positivos y negativos/desorganizados subumbral pueden pronosticar de manera diferente alteraciones funcionales y una conducta de búsqueda de ayuda, ha respaldado adicionalmente la importancia de una perspectiva multidimensional y del desarrollo de los síntomas de la gama de la psicosis<sup>17</sup>.

Las investigaciones prospectivas estadounidenses de los síntomas de la gama de la psicosis en la población general de niños y adolescentes que no buscan ayuda, se han limitado a las manifestaciones esquizotípicas en adolescentes y estudiantes universitarios de edad adulta temprana<sup>18</sup> y gemelos jóvenes<sup>19</sup>. Aunque considerable investigación se ha centrado en investigaciones prospectivas de jóvenes con alto riesgo clínico que buscan ayuda<sup>20</sup>, existe una brecha en nuestra comprensión de los factores de riesgo y resistencia a la adversidad que influyen en los desenlaces de psicosis en la población general de jóvenes estadounidenses. Además, a medida que la detección de las experiencias de la gama de la psicosis ha continuado extendiéndose a una etapa más temprana en la vida, ha habido una necesidad creciente de distinguir rasgos estables tempranos de estados psicóticos leves, que pueden pronosticar riesgo de psicosis<sup>5</sup>.

A través de la Cohorte de Neurodesarrollo de Filadelfia nos propusimos investigar los factores predictores de persistencia o agravamiento de las manifestaciones de la gama de la psicosis en la primera muestra sistemática extensa de la población de niños y adolescentes estadounidenses. Como se comunicó con anterioridad<sup>21</sup>, observamos que un 3,7% de niños y adolescentes médicamente sanos de 11 a 21 años de edad informaron síntomas psicóticos umbral (delirios o alucinaciones). Otro 12,3% adicional informó síntomas positivos subpsicóticos importantes. Los pensamientos y percepciones auditivas raras o inusuales, seguidos de confusión de la realidad, fueron los síntomas atenuados más discriminativos y ampliamente atenuados.

En una serie de investigaciones hemos observado que un estado inicial de la gama de la psicosis se asocia a una reducción del funcionamiento general y más probabilidades de nutrición, ansiedad, trastornos de la conducta, consumo de sustancias e ideación suicida<sup>21</sup>, así como ser miembro de un grupo étnico minoritario<sup>22</sup>. Los jóvenes con síntomas de la gama de la psicosis tuvieron menos precisión en diferentes dominios de la función neurocognitiva<sup>21</sup> así como un retraso neurocognitivo en las diferentes edades, en comparación con los jóvenes asintomáticos<sup>23</sup>.

Nuestros estudios por neuroimágenes han identificado patrones de anomalías estructurales<sup>24,25</sup> y funcionales<sup>26</sup> en el grupo de la gama de la psicosis, tales como nuevos indicios de desconectividad funcional<sup>27</sup>, similar a los patrones observados en adultos con trastornos psicóticos. Aspectos de la disfunción del sistema ejecutivo prefrontal e hiperactivación límbica tras la amenaza parecen asociarse en forma selectiva a los síntomas de la gama de la psicosis, en comparación con otras dimensiones psicopatológicas<sup>28</sup>.

Hasta el presente, en pocas cohortes de la población se ha evaluado una amplia serie de factores predictores bioconductuales

de persistencia de los síntomas de riesgo de psicosis. La cohorte del neurodesarrollo de Filadelfia es singularmente adecuada para ensanchar la ventana de investigación de factores de riesgo y protectores neuroconductuales asociados a las trayectorias variables de la gama de la psicosis y sus desenlaces en niños y adolescentes estadounidenses. En el presente estudio llevamos a cabo un seguimiento de dos años de una extensa submuestra (N = 503) de niños y jóvenes de la cohorte, seleccionados sobre la base de la presentación o no presentación de las manifestaciones de la gama de la psicosis al inicio y elegibilidad para las neuroimágenes. El propósito en este primer informe del estudio de seguimiento es evaluar factores predictores de persistencia de síntomas.

## MÉTODOS

### Participantes

Los participantes fueron reclutados para seguimiento con base en la detección sistemática de la gama de la psicosis en Tiempo 1 (inicial) de la Cohorte de Neurodesarrollo de Filadelfia<sup>21,29</sup>. En resumen, en el Tiempo 1 los participantes prospectivos (N = 50.293) fueron reclutados a través del Hospital de Niños de Filadelfia, la red pediátrica de atención clínica para la salud que se extiende a más de 30 centros clínicos de la población en el área triestatal de Filadelfia (Pensilvania, Nueva Jersey y Delaware). Los participantes no fueron reclutados de clínicas de psiquiatría. El análisis inicial de los registros médicos electrónicos para determinar la elegibilidad preliminar generó una reserva de 19.161 participantes de entre 8 y 21 años de edad que habían proporcionado consentimiento informado por escrito/aceptación para ser contactado de nuevo para estudios futuros, ser eficientes en inglés y no parecer tener retrasos en el desarrollo o estados físicos que interfiriesen en su capacidad para llevar a cabo procedimientos del estudio.

De la base común de reclutamiento, a 13.598 participantes se les invitó, 9498 fueron reclutados y 9421 consumaron la evaluación. La evaluación en Tiempo 1 consistió en evaluación psicopatológica, que consistió en detección sistemática de síntomas de la gama de la psicosis, y pruebas neurocognitivas computarizadas para todos los participantes<sup>21</sup>. En un subgrupo de 1601 participantes se obtuvieron los procedimientos de imágenes.

De la cohorte de 9498 niños y jóvenes de 8 a 21 años en Tiempo 1, se identificó a los participantes (N = 1486) para evaluación de seguimiento si se les identificó como positivos o negativos para síntomas de la gama de la psicosis (según se detalla adelante), si estaban físicamente sanos en el Tiempo 1 (ningún trastorno físico moderado o grave que exigiese múltiples procedimientos y vigilancia)<sup>30</sup>, habían completado el protocolo de neuroimágenes  $\geq 18$  meses antes y tenían datos de neuroimágenes de calidad satisfactoria<sup>31</sup>. A fin de maximizar el número de sujetos evaluados en Tiempo 2, se incluyó también en la base común de reclutamiento a un pequeño subgrupo de participantes que resultó positivo para los síntomas de la gama de la psicosis que previamente no habían sido objeto de estudios por neuroimágenes.

De esta reserva, se pudo contactar a un 61% (N = 910) para una mayor evaluación e invitación a participar. Entre los invitados a participar, un 56% (N = 510) completó los procedimientos

del estudio, un 21% (N = 182) se desistió (por ejemplo, vivían demasiado lejos, no estaban en la escuela o no estaban interesados), un 15% (N = 118) fue excluido a causa de trastornos que impedían pruebas por imágenes o cognitivas (por ejemplo, dispositivos ortodónticos, metal en el cuerpo, embarazo, enfermedad grave del sistema nervioso central) y un 8% (N = 55) tuvo cancelaciones recurrentes o inasistencias a las citas programadas. La presente investigación contó con los 503 participantes que tuvieron datos clínicos completos en el Tiempo 2 al momento de nuestros análisis.

Después de la descripción completa del estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito para los participantes de un mínimo de 18 años, y se obtuvo aprobación por escrito y permiso de los padres de niños menores de 18 años y su padre o tutor legal. Todos los procedimientos fueron aprobados por la Universidad de Pensilvania y las juntas de análisis institucional del Hospital de Niños de Filadelfia.

## Medidas psicopatológicas

### Tiempo 1

#### Entrevistas

A los probandos (11 a 21 años de edad) colaterales (progenitor o tutor legal para probandos de 8 a 17 años) se les administró una entrevista estructurada computarizada (GOASSESS)<sup>21</sup>. En este instrumento se evaluó antecedente de tratamiento psiquiátrico y psicológico y presentación de dominios psicopatológicos importantes en el curso de la vida –que constan de estado de ánimo, ansiedad y trastornos conductuales y de la conducta alimentaria– así como pensamiento y conducta suicidas.

Dentro de la evaluación de psicopatología se integraron tres herramientas de detección para evaluar la gama de la psicosis. Se evaluaron los síntomas subpsicóticos positivos en el año previo con la Detección PRIME - Revisada (PSR)<sup>32,33</sup> de 12 apartados, administrada por evaluador. Los apartados fueron autocalificados en una escala de 7 puntos que fluctuó desde 0 (“definitivamente en desacuerdo”) a 6 (“definitivamente de acuerdo”). Los participantes evaluaron luego la duración de cada síntoma aceptado. Los síntomas psicóticos positivos (alucinaciones y delirios en el curso de la vida) fueron evaluados utilizando preguntas de la detección de psicosis K-SADS (Esquema Kiddi para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia)<sup>34</sup> complementada con preguntas estructuradas para reducir los resultados positivos falsos. Los síntomas negativos y desorganizados fueron evaluados utilizando seis apartados evaluados por asesor de la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS)<sup>35</sup>.

#### Medidas sumarias de psicopatología

Se resumieron los trastornos mentales en dimensiones utilizando análisis de factores. Para los análisis previos, utilizamos medidas sumarias de los trastornos mentales<sup>21,29</sup> o un modelo bifactorial con apartados individuales, que produjo puntuaciones ortogonales<sup>28</sup>. Para los análisis actuales, utilizamos e interpretamos las puntuaciones de psicopatología en Tiempo 1 como predictores potenciales de una categoría de la gama de la psicosis en Tiempo 2. Sin embargo, existe un debate en psiquiatría en torno a la validez de las puntuaciones de subfactores bifactoriales utilizadas de esta manera<sup>36,37</sup>. En consecuencia, utilizamos

un modelo de rasgos correlacionados para generar puntuaciones oblicuas. En concreto, llevamos a cabo análisis factoriales exploratorios (EFA)<sup>38</sup> en 112 apartados individuales de GOASSESS. Se extrajeron cuatro factores y utilizamos diversas combinaciones de extracción (probabilidad máxima, cuadrados mínimos, etc.) y métodos de rotación (oblimin, geomin, promax, etc.) para evaluar la congruencia entre los métodos. El modelo de cuatro factores se basó en el hallazgo de Krueger<sup>39</sup> de que los trastornos mentales comunes tienden a agruparse en tres categorías principales, las cuales denominó “ansiedad-desdicha”, “temor” y “exteriorización”, y además incluimos apartados de GOASSESS para evaluar la psicosis, por lo que se constituyeron cuatro conglomerados de síntomas.

Todas las combinaciones de extracción y rotación generaron resultados muy congruentes y los apartados casi nunca cambiaron de un grupo de síntomas a otro cuando se utilizó una combinación de extracción/rotación diferente. Con base en estos resultados de EFA, realizamos un análisis factorial confirmador con cuatro factores, cada uno de los cuales comprendió los mismos apartados señalados por los EFA. Este modelo se utilizó para calcular las puntuaciones de cada uno de los cuatro factores correlacionados: ansiedad-desdicha, temor, exteriorización y psicosis. Todos los EFA se realizaron utilizando el paquete psych<sup>40</sup>, y el análisis factorial confirmador se llevó a cabo utilizando el estimulador de cuadrados mínimos ponderados ajustados a la media y a la varianza en Mplus<sup>41</sup>.

Por último, el antecedente de exposición a factores traumáticos estresantes se tabuló a partir de la sección de trastorno por estrés posttraumático de GOASSESS, en el cual se preguntó a los participantes sobre el antecedente de experimentar ocho categorías de eventos en el curso de la vida (es decir, desastres naturales, violencia atestiguada, ataque físico, agresión/abuso sexual, amenaza con armas, accidentes graves experimentados, lesión física grave/muerte atestiguada, observación de un cadáver).

Los individuos que cumplieron algunos de los siguientes tres criterios fueron clasificados como portadores de síntomas de la gama de la psicosis importante<sup>21</sup>: a) subpsicosis positiva: puntuaciones totales en PS-R anormales para la edad (según se define por puntuaciones totales extremas,  $z \geq 2$ , en comparación con compañeros de edad equiparable) o acuerdo extremo en PS-R ( $\geq 1$  apartado evaluado con 6, acuerdo definitivo; o  $\geq 3$  apartados calificados con 5, algo de acuerdo)<sup>32</sup>; b) psicosis positiva: alucinaciones o delirio posibles o definidos, con base en la evaluación de K-SADS con duración de  $\geq 1$  día, presentándose fuera del contexto de uso de sustancias, enfermedades y medicamentos, y acompañado de alteración o ansiedad importantes (calificación  $\geq 5$ ); c) negativo/desorganizado: puntuaciones totales en negatividad/desorganización desviados con respecto a la edad en la SOPS, según se definió por  $z \geq 2$ , en comparación con los compañeros de la misma edad.

#### Medidas adicionales

Todas las medidas se calcularon a nivel local. La Prueba de Logros de Rango Amplio (WRAT-4) subescala Lectura<sup>42</sup> proporcionó una estimación del IQ. La mayoría de los participantes (N = 6298) llenaron una versión abreviada de una medida de autotificación ampliamente utilizada<sup>43</sup> que evaluó el consumo de cannabis, alcohol, tabaco y sustancias ilícitas en el curso de la vida<sup>44</sup>.

Como se describió previamente<sup>45</sup>, las puntuaciones de la posición socioeconómica en los barrios se derivaron de análisis de factores. Esta puntuación sumaria refleja varias características socioeconómicas de los barrios de los participantes (bloques de censo). En concreto, las puntuaciones altas reflejan un alto porcentaje de residentes que son casados, bajo porcentaje de pobreza, una mediana alta de ingresos familiares, un alto porcentaje con un mínimo de formación educativa a nivel secundaria, baja densidad de población, alto porcentaje de empleados, bajo porcentaje de lotes vacantes y alta edad mediana. Las puntuaciones bajas reflejan lo opuesto.

## Tiempo 2

### Entrevistas

Se evaluaron los factores mentales utilizando un protocolo habitual de módulos de la K-SADS, la Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos (SIPS, versión 4.0)<sup>34</sup>, y los módulos psicótico y diagnóstico diferencial del estado de ánimo (C/D) de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV<sup>43</sup>. Las versiones colaterales de los instrumentos se construyeron y fueron idénticas a las versiones de probando estándar, con excepción del enunciado de las preguntas a contestar que se alteró según fuese apropiado para el informante (por ejemplo, “¿Alguna vez...” se convirtió en “Alguna vez su niño...?”).

En contraste con el Tiempo 1, cuando utilizamos evaluaciones muy estructuradas, todas las secciones de Tiempo 2 fueron administradas de una manera semiestructurada, permitiendo el sondeo de seguimiento y el esclarecimiento de los apartados aceptados, así como la reconciliación de experiencias en toda la entrevista. Los módulos de K-DAS proporcionaron una evaluación estandarizada y exhaustiva de la psicopatología del Eje I del DSM-IV (estado afectivo, déficit de atención e hiperactividad y uso de sustancias), que comprendió información de síntomas y episodios para diagnóstico diferencial de trastornos, e información clínica sobre el contexto diagnóstico de algún síntoma subpsicótico informado.

Los síntomas de la gama de la psicosis se evaluaron utilizando la SIPS, en la cual algunos apartados de síntomas de la K-SADS se integraron para facilitar el diagnóstico diferencial. La SOPS<sup>35</sup>, integrada dentro de la SIPS, describe y evalúa la gravedad de síntomas prodrómicos, psicóticos y de otro tipo que ocurrieron en los últimos seis meses. Los dominios de síntomas dimensionales son positivos (por ejemplo, contenido inusual del pensamiento, ideas de persecución), negativos (por ejemplo, abolición), desorganizados (por ejemplo, conducta o aspecto raros) y generales (por ejemplo, alteraciones del sueño). Para obtener una medida común del espectro de la gama de la psicosis en Tiempo 1 y Tiempo 2, se administró la PS-R después de la SIPS.

La función social y de rol se evaluó utilizando la evaluación global de la función de SIPS<sup>35</sup>. Otras secciones fueron la construcción de un cronograma de sucesos importantes en la vida para facilitar la precisión en las fechas de inicio/terminación de síntomas aprobados, características demográficas y antecedentes personales patológicos, antecedente de tratamiento psiquiátrico, antecedente de pensamientos e intentos suicidas y estado mental actual (Mini Examen del Estado Mental)<sup>47</sup>. Una versión abreviada de la Entrevista de la Familia para Estudios Genéticos

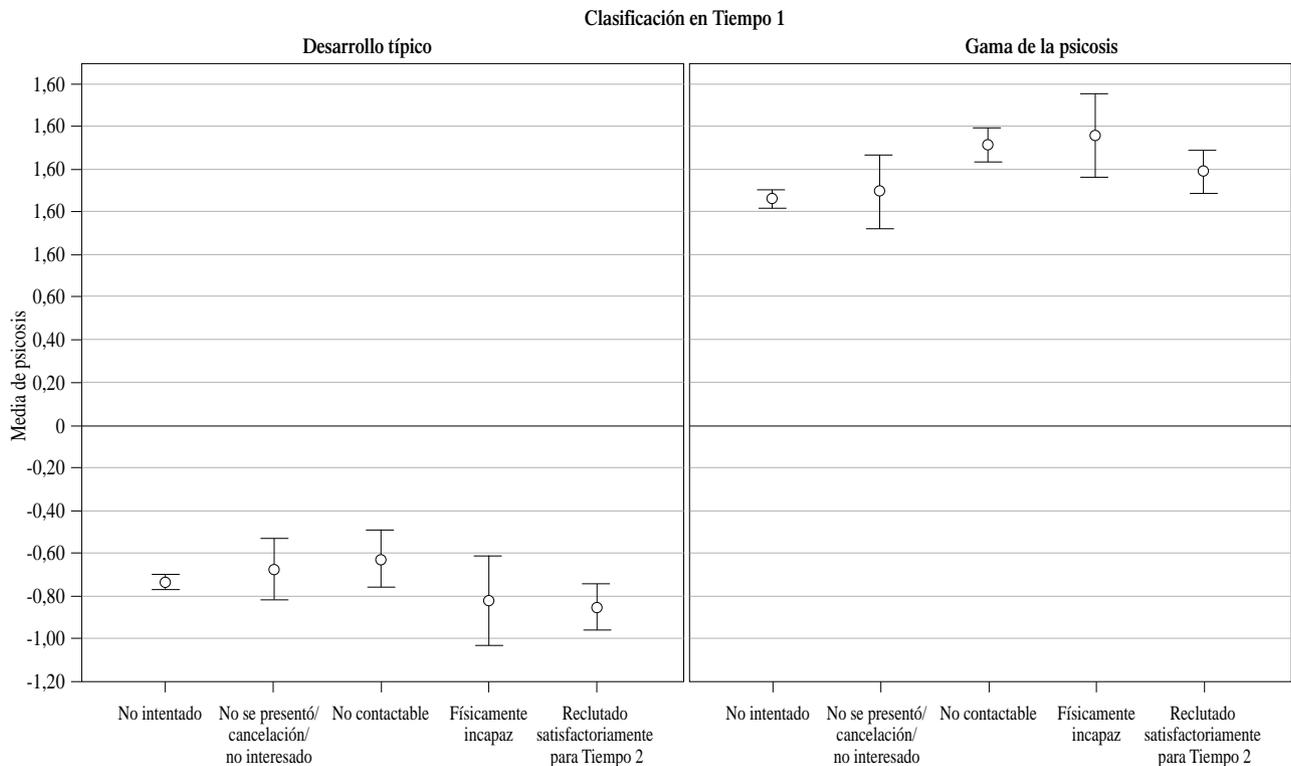
(FIGS)<sup>48</sup>, administrada a colaterales (de probandos de < 18 años) y probandos adultos, evaluados para determinar si tenían o no tenían un antecedente familiar en primer grado de dominios importantes de la psicopatología, evaluándose con más detalle posibles trastornos psiquiátricos después de las respuestas afirmativas a apartados de detección relacionados con la psicosis. Para evitar la influencia de la categoría del probando en los juicios sobre los antecedentes familiares de psicosis, la presentación o no presentación fue codificada por el primer autor con base en los datos de FIGS contenidos en un archivo enmascarado, sin hacer referencia a la categoría de probando en el Tiempo 1 o el Tiempo 2.

Todas las herramientas de evaluación fueron administradas mediante una computadora laptop, utilizando versiones localmente computarizadas en Filemaker para permitir la captura de datos en vivo, el registro textual de respuestas de participantes, y verificaciones interactivas de saltos y consumación de la sección. Cuando fue relevante, se solicitaron permisos para utilizar registros médicos y psiquiátricos, a fin de complementar la información evaluada en la entrevista.

Después de cada evaluación, los evaluadores integraron información de los probandos, los colaterales y los registros médicos disponibles para obtener evaluaciones combinadas de los dominios de síntomas. Luego se resumió la información clínica integrada en una historia de caso descriptiva y se presentó en una conferencia de casos a la que acudieron al menos dos profesionales clínicos de nivel doctoral, con experiencia en psicosis o trastornos mentales de los niños. Se mantuvo un enmascaramiento estricto de manera que los reclutadores, los evaluadores y los profesionales clínicos que determinaron las evaluaciones de consenso y los diagnósticos desconocían la categoría de detección de la gama de la psicosis en Tiempo 1 de todos los participantes. Para evitar sesgar la asignación de casos o las evaluaciones de síntomas, no se evaluó el antecedente familiar de trastornos mentales durante la conferencia sobre el caso.

Cada evaluación clínica en SOPS de  $\geq 3$  fue objeto de un análisis de consenso y se determinó la categoría de riesgo clínico y los diagnósticos finales mejor estimados para los trastornos del Eje I. También establecimos diagnósticos “prodrómicos” de consenso, de acuerdo con los criterios estándar del síndrome prodrómico atenuado (APS) en SIPS<sup>35</sup>, en el cual se diagnostica APS si por lo menos un síntoma positivo evaluado con 3-5 tuvo una frecuencia de  $\geq 1$  vez a la semana en el mes previo, así como el inicio o agravamiento ( $\geq 1$  o más en la escala SOPS) en el último año. Creamos una clasificación paralela de síndrome negativo/desorganizado atenuado (ANDS) para reflejar el inicio reciente o el agravamiento de los síntomas negativos o desorganizados con frecuencia equivalente y criterios de inicio/agravamiento, igual que para el APS, pero que precisara  $\geq 2$  síntomas negativos o desorganizados para cumplir estos criterios. Se clasificó a los individuos bajo la categoría de cumplimiento de los criterios de la gama de la psicosis si tenían a) un trastorno psicótico o trastorno afectivo con manifestaciones psicóticas, según el DSM-IV, o b) al menos un síntoma positivo de la SOPS en la actualidad (en los últimos seis meses) calificado con 3-5 o al menos dos síntomas negativos o desorganizados calificados con una puntuación de 3-6.

Las entrevistas fueron administradas por evaluadores de nivel de licenciatura o maestría que recibieron aleccionamiento formal realizado por el primer autor. El protocolo de capacita-



**Figura 1.** Media de las puntuaciones de psicosis en Tiempo 1 según los resultados del reclutamiento en Tiempo 2. Los resultados se presentan de acuerdo con la clasificación en Tiempo 1 como la categoría de Desarrollo Típico (panel izquierdo) y de la gama de la psicosis (panel derecho).

ción consistió en un programa estructurado de conferencias, sesiones de práctica supervisadas y entrevistas simuladas. Después, los capacitadores administraron  $\geq 5$  entrevistas bajo observación directa por un observador certificado hasta que se estableció la competencia y la congruencia mediante una puntuación de  $\geq 85\%$  en una escala de evaluación estándar de 60 apartados en que se evaluó la eficiencia en la administración. Además, fue necesario que los evaluadores aleccionados fuesen completamente fiables con el observador para determinar la importancia clínica ( $\geq 3$ ) en todos los apartados de SOPS, y en un punto de la escala con el observador en todas las demás observaciones de SOPS. La calibración de las evaluaciones continuadas se alcanzó a través de asistencia a reuniones para conferencias de casos por todos los asesores, y la recapitación periódica y observación directa.

#### Medidas adicionales

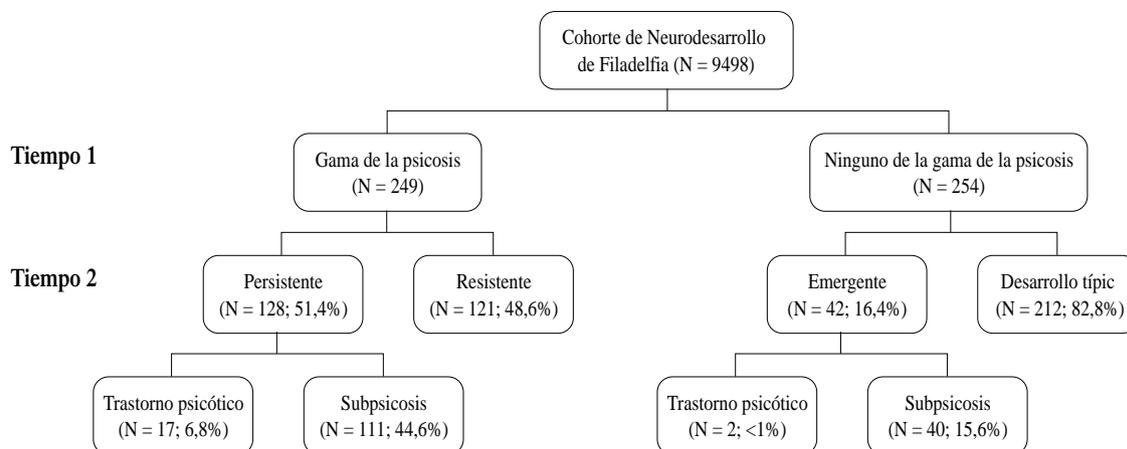
La evaluación computarizada de uso de sustancias y el IQ estimado (WRAT-4) fueron idénticos a la evaluación en Tiempo 1. Para proporcionar evaluaciones dimensionales convergentes y suplementarias de síntomas de la gama de la psicosis, se administró a un subgrupo de participantes ( $N = 418$ ) una versión modificada y computarizada del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica (SPQ). El SPQ es una medida de autonotificación multidimensional falso/verdadero que evalúa cada una de las nueve manifestaciones principales del trastorno de personalidad esquizotípica, según lo define el DSM<sup>49</sup>. Varios apartados modelados con base en la Escala de la Forma de Infrecuencia de Investigación de la Personalidad fueron interpuestos entre los apartados de SPQ para evaluar las respuestas fortuitas o descuidadas<sup>50</sup>.

Al completar el SPQ se dieron instrucciones a los participantes para que evitaran considerar los episodios cuando estaban bajo la influencia de drogas o alcohol y periodos cuando simplemente se estaban quedando dormidos o despertando. Las puntuaciones para el SPQ total y las escalas individuales se basaron en la combinación lineal no ponderada de los apartados de SPQ aceptados en la dirección psicopatológica. Dado que las subescalas difieren en el número de apartados componentes (fluctuación de siete a nueve), se calcularon los porcentajes de apartados aceptados por subescala para poder comparar las aceptaciones relativas en las diferentes subescalas.

#### Análisis estadístico

Para evaluar primero la representatividad de la muestra reclutada con respecto a la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia más amplia, comparamos los índices de psicopatología en Tiempo 1 de los participantes reclutados y no reclutados, utilizando pruebas t de las puntuaciones de factores. Luego clasificamos a los individuos en cuatro grupos con base en clasificaciones de la gama de la psicosis en Tiempo 1 y Tiempo 2, a saber: Persistente (síntomas de la gama de la psicosis tanto en Tiempo 1 como en Tiempo 2); Resistente (síntomas de la gama de la psicosis en Tiempo 1 pero no en Tiempo 2); Emergente (síntomas de la gama de la psicosis en Tiempo 2 pero no en Tiempo 1); Desarrollo Típico (ningún síntoma de la gama de la psicosis en Tiempo 1 o en Tiempo 2).

Evaluamos las diferencias entre estos grupos utilizando ANOVA y d de Cohen (variables cuantitativas) o de la  $\chi^2$  (va-



**Figura 2.** Resultados de la evaluación en Tiempo 2 en relación con la clasificación de la gama de la psicosis en Tiempo 1.

riables categóricas). Después, mediante regresión logística, se analizaron características demográficas, trastornos mentales y predictores de uso de sustancias del grupo Persistente frente al Resistente (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales, SPSS, versión 22) mediante regresión logística. Por último, llevamos a cabo análisis de apartados de subpsicosis positivos comparando las aceptaciones entre los grupos, sumando síntomas aceptados y realizando análisis multifactorial de varianza (MANOVA) de las diferencias en la media de calificaciones de apartados. Los análisis de la curva de eficacia diagnóstica identificaron apartados subpsicosis positivos muy predictivos de la clasificación de Persistente frente a Resistente.

## RESULTADOS

### Resultados del reclutamiento

Dentro del grupo de Tiempo 1, las pruebas t de la media de las puntuaciones de factor de la gama de psicosis general indicaron que los participantes reclutados satisfactoriamente para el seguimiento en Tiempo 2 fueron equivalentes a los que no se alistaron ( $p = 0,14$ ; véase Figura 1). Tampoco fueron diferentes en cuanto a puntuaciones de síntomas de psicosis positivos y negativos ( $p = 0,14$  y  $0,29$ , respectivamente), ansiedad-desdicha ( $p = 0,22$ ), exteriorización ( $p = 0,29$ ) y temor ( $p = 0,29$ ). Obsérvese que todos los valores de p están corregidos para la tasa de descubrimiento falsa<sup>51</sup>.

### Clasificación de la gama de la psicosis

Los resultados de la evaluación de Tiempo 2 se ilustran en la Figura 2. Entre los niños que resultaron positivos en la detección en Tiempo 1 ( $N = 249$ ), las manifestaciones de la gama de la psicosis persistieron o se agravaron en 51,4% (Persistente,  $N = 128$ ), lo que incluyó 6,8% ( $N = 17$ ) diagnosticados con trastornos de psicosis umbral (cuatro con esquizofrenia, uno con trastorno esquizoafectivo, uno con trastorno delirante, tres con trastorno depresivo mayor con manifestaciones psicóticas, y ocho con trastorno por psicosis por lo demás no especificado).

Los restantes ( $N = 121$ ; 48,6%) no tuvieron síntomas en Tiempo 2 y se clasificaron bajo el grupo Resistente, reflejando la falta de síntomas clínicamente importantes actuales, pese al antecedente de evaluación de riesgo alto en Tiempo 1.

La mayoría de los jóvenes que resultaron negativos en la evaluación en Tiempo 1 ( $N = 254$ ) permanecieron asintomáticos en Tiempo 2 (desarrollo típico,  $N = 212$ ). Los síntomas de la gama de la psicosis surgieron en 16,4% (Emergente,  $N = 42$ ), incluidos dos con diagnóstico de trastorno psicótico por lo demás no especificado.

La sensibilidad y la especificidad de las medidas de detección en Tiempo 1 fueron 0,75 y 0,64, respectivamente, correspondiendo a un valor diagnóstico de un resultado positivo de 0,51, y un valor diagnóstico de un resultado negativo de 0,83.

### Características de la muestra

Las características demográficas y clínicas de la muestra se presentan en la Tabla 1. Los cuatro grupos fueron equivalentes en edad tanto en Tiempo 1 (rango: 14,8 a 15,5 años), como en Tiempo 2 (rango: 16,6 a 17,5). Aunque la media del intervalo de seguimiento fue alrededor de dos años para todos los grupos, el intervalo, en promedio fue dos meses más prolongado para el grupo Resistente. El cociente de género sexual y la media de escolaridad de los progenitores (madre y padre) no fueron diferentes entre los grupos. La posición socioeconómica en el barrio en Tiempo 1 fue más alta en los niños y jóvenes con desarrollo típico que en los tres grupos que notificaron síntomas de la gama de la psicosis en cualquier momento del seguimiento.

La clasificación de los participantes en Tiempo 2 se determinó por las aceptaciones de la gama de la psicosis subumbral positivas y negativas en Tiempo 1. En consecuencia, los grupos Persistente y Resistente tuvieron puntuaciones iniciales más altas en PS-R y SOPS, en comparación con los de desarrollo emergente y típico. Notablemente, los participantes en el grupo Persistente también mostraron síntomas iniciales más altos en Tiempo 1 en los dominios de psicopatología en comparación con el grupo Resistente. El grupo Persistente también mostró un funcionamiento general inicial comparativamente más bajo y un aumento de la búsqueda de tratamiento, lo que incluyó un

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de niños y jóvenes en Tiempo 1 y Tiempo 2

	Persistente, P (N= 128)	Resistente, R (N=121)	Emergente, E (N=42)	Desarrollo típico, T (N=212)	p	En pares
Edad, años (media ± DE)						
Tiempo 1	15.5 ± 2.5	15.0 ± 2.5	14.7 ± 2.9	14.8 ± 2.8	n.s.	
Tiempo 2	17.5 ± 2.6	17.1 ± 2.8	16.7 ± 2.9	16.6 ± 3.7	n.s.	
Intervalo de seguimiento (media ± DE)	23.2 ± 7.9	25.8 ± 7.3	23.7 ± 5.3	23.2 ± 6.7	0.009	R>P,T
Hombres/mujeres	61/67	55/66	22/20	100/112	n.s.	
Afroestadounidenses/otros (%)	76.6	63.6	76.2	42.5	0.001	P>R,T R>T E>T
Educación de los padres, años (media ± DE)						
Madre	13.2 ± 3.4	12.7 ± 4.9	12.5 ± 4.4	13.7 ± 4.6	n.s.	
Padre	10.9 ± 5.6	11.7 ± 5.3	11.1 ± 5.2	12.2 ± 6.1	n.s.	
Puntuación de factor de posición socioeconómica en el barrio (media ± DE)	20.6 ± 1.0	20.4 ± 1.0	20.6 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.001	P,R,E<T
Puntuaciones de factor de psicopatología en Tiempo 1 (media ± DE)						
Psicosis	1.4 ± 0.9	1.0 ± 0.8	20.2 ± 1.0	20.6 ± 0.8	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Ansiedad-desdicha	1.1 ± 0.9	0.7 ± 0.9	20.1 ± 1.0	20.6 ± 0.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Temor	0.9 ± 1.0	0.6 ± 1.0	20.1 ± 1.1	20.6 ± 0.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Exteriorización	0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.0 ± 1.1	20.6 ± 0.8	0.001	P,R>E,T E>T
PRIME-Screen Revisada total en Tiempo 1 (media ± DE)	24.8 ± 14.0	18.4 ± 12.4	6.4 ± 7.4	2.4 ± 4.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
PRIME-Screen Revisada en Tiempo 1, z (media ± DE)	1.6 ± 1.4	1.0 ± 1.2	20.1 ± 0.7	20.4 ± 0.5	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Escala de síntomas prodrómicos en Tiempo 1, z (media ± DE)	1.1 ± 1.5	0.6 ± 1.4	20.1 ± 0.8	20.5 ± 0.4	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Exposición a trauma en Tiempo 1 (media ± DE)	1.6 ± 1.5	1.2 ± 1.3	1.0 ± 1.1	0.5 ± 0.8	0.001	P>R,E,T R, E>T
Escala de evaluación global en Tiempo 1 (media ± DE)	69.3 ± 13.4	76.5 ± 11.4	80.4 ± 10.2	85.7 ± 7.7	0.001	P<R,E,T R<E,T E<T
Tratamiento en Tiempo 1 (%)						
Habló con profesional	68.8	54.2	45.2	34.1	0.001	P>R,E,T R>T

profesional, hospitalizaciones y medicamentos psiquiátricos de prescripción. A una minoría de los individuos del grupo Persistente (N = 8) se les prescribió medicamentos antipsicóticos.

El grupo Resistente también tuvo niveles más elevados de psicopatología y funcionamiento más bajo en Tiempo 1 que los niños y jóvenes de los grupos Emergente y con Desarrollo Típico. Asimismo, los niños y jóvenes del grupo Emergente tuvieron niveles de síntomas positivos y negativos/desorganizados más altos y un menor funcionamiento en Tiempo 1, en comparación con los niños y jóvenes que permanecieron con desarrollo típi-

co en el seguimiento. Es importante destacar que la exposición notificada a los factores traumáticos estresantes fue más baja en jóvenes con desarrollo típico que en los otros tres grupos, siendo máximo el número medio de factores estresantes experimentados por quienes tenían síntomas persistentes.

En Tiempo 2, un mayor número de niños y jóvenes del grupo Persistente tuvo trastornos afectivos concomitantes, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y consumo excesivo de alcohol y de otras sustancias, que los grupos Resistente y con Desarrollo Típico. El trastorno depre-

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de niños y jóvenes en Tiempo 1 y Tiempo 2 (Continuación)

	Persistente, P (N= 128)	Resistente, R (N=121)	Emergente, E (N=42)	Desarrollo típico, T (N=212)	p	En pares
Medicación psiquiátrica	23.4	11.9	4.8	2.4	0.001	P>R,E,T R>T
Hospitalizaciones	7.8	1.7	2.4	0.9	0.003	P>R,T
Diagnóstico en Tiempo 2 (%)						
Trastorno psicótico	13.3	0.0	4.8	0.0	0.001	P>R,T E>R,T
Trastorno depresivo mayor	18.8	13.2	16.7	3.8	0.001	P,R,E>T
Otro trastorno afectivo	15.6	2.5	4.8	3.3	0.001	P>R,T
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	21.9	9.9	7.1	4.7	0.001	P>R,E,T
Abuso de alcohol	7.0	1.7	4.8	1.4	0.023	P>R,T
Dependencia de alcohol	3.1	1.7	0.0	1.4	n.s.	
Abuso de sustancias	8.6	4.1	4.8	0.9	0.006	P>T
Dependencia de sustancia	6.3	5.0	2.4	1.9	n.s.	
Escala de Síntomas Prodrómicos en Tiempo 2, total (media ± DE)						
Positivos	9.6 ± 5.2	2.4 ± 2.5	7.4 ± 4.5	1.6 ± 2.2	0.001	P>R,E,T R>T E>R,T
Negativos	7.6 ± 5.2	3.2 ± 3.4	7.3 ± 4.9	1.7 ± 2.3	0.001	P>R,T R>T E>R,T
Desorganizados	4.6 ± 3.3	1.3 ± 1.7	3.4 ± 2.5	0.7 ± 1.3	0.001	P>R,E,T R>T E>R,T
General	4.0 ± 3.4	1.2 ± 2.2	4.2 ± 3.0	1.2 ± 1.9	0.001	P>R,T R>T E>R,T
Mini Examen del Estado Mental en Tiempo 2 (media ± DE)	31.4 ± 3.4	32.1 ± 2.3	31.5 ± 3.2	32.3 ± 2.2	0.001	P,E<T
Evaluación Global de la Función en Tiempo 2 (media ± DE)	59.7 ± 10.4	77.1 ± 13.1	64.6 ± 11.4	83.4 ± 10.0	0.001	P<R,E,T R<T E<R,T
Antecedente de tratamiento en Tiempo 2 (%)						
Habló con profesional	76.8	46.5	48.6	30.8	0.001	P>R,E,T R>T E>T
Medicación psiquiátrica	22.3	8.0	18.2	4.7	0.001	P>R,T E>T
Hospitalización	11.5	3.4	10.8	1.0	0.001	P>R,T E>T
Antecedente familiar de psicosis en Tiempo 2 (%)	22.6	7.7	8.3	3.1	0.001	P>R,T

sivo mayor fue menos frecuente en el grupo con Desarrollo Típico, y los grupos no fueron diferentes en las tasas de dependencia de sustancias. Los niños y jóvenes que nunca tuvieron síntomas mostraron mayores puntuaciones en el Mini Examen del Estado Mental que los que previa o actualmente mostraron síntomas de la gama de la psicosis. El funcionamiento general fue más bajo en el grupo Persistente que en los otros dos y tanto el grupo Resistente como Emergente mostraron una reducción del funcionamiento general en comparación con el grupo con Desarrollo Típico.

Según se muestra en la Tabla 1, el grupo Persistente mostró el nivel más alto de síntomas de SOPS en los diferentes dominios de síntomas, aunque equivalente al grupo Emergente en síntomas negativos y generales. El examen de las subclasificaciones reveló que en el grupo Persistente, la mayoría (77,5%) mostró una combinación de síntomas positivos, negativos y desorganizados significativos (calificaciones de SOPS  $\geq 3$ ) en Tiempo 2, y una minoría mostró sólo síntomas positivos (18,0%) o sólo negativos/desorganizados (4,5%). Se observó un patrón equivalente en el grupo Emergente (combinación: 55%; sólo positivos: 27,5%;

sólo negativos/desorganizados: 17,5%). Los criterios del APS se cumplieron en 26,4% y 23,7% de los grupos Persistente y Emergente, respectivamente. Otro 5,7% (Persistente) y 13,2% (Emergente) adicional cumplió los criterios para ANDS, lo que reflejó más síntomas negativos o desorganizados en el último año.

Más de dos tercios del grupo Persistente habían hablado con profesionales de la salud mental en comparación con cerca de la mitad de los grupos Resistente y Emergente, y aproximadamente un tercio de los pacientes con Desarrollo Típico. El grupo Persistente también tuvo más probabilidades de haber recibido medicación psiquiátrica y haberse sometido a hospitalización psiquiátrica, pero no más que el grupo Emergente, que recibió estos servicios con una frecuencia más alta que el grupo con Desarrollo Típico.

Se contó con suficientes datos de los antecedentes familiares para determinar si había o no había un antecedente familiar en primer grado de psicosis para 438 participantes (Persistente = 106, Desarrollo Típico = 192, Resistente = 104, Emergente = 36). El grupo Persistente tuvo más probabilidades que los grupos Resistente y con Desarrollo Típico, pero no que el Emergente, de tener un familiar en primer grado con psicosis.

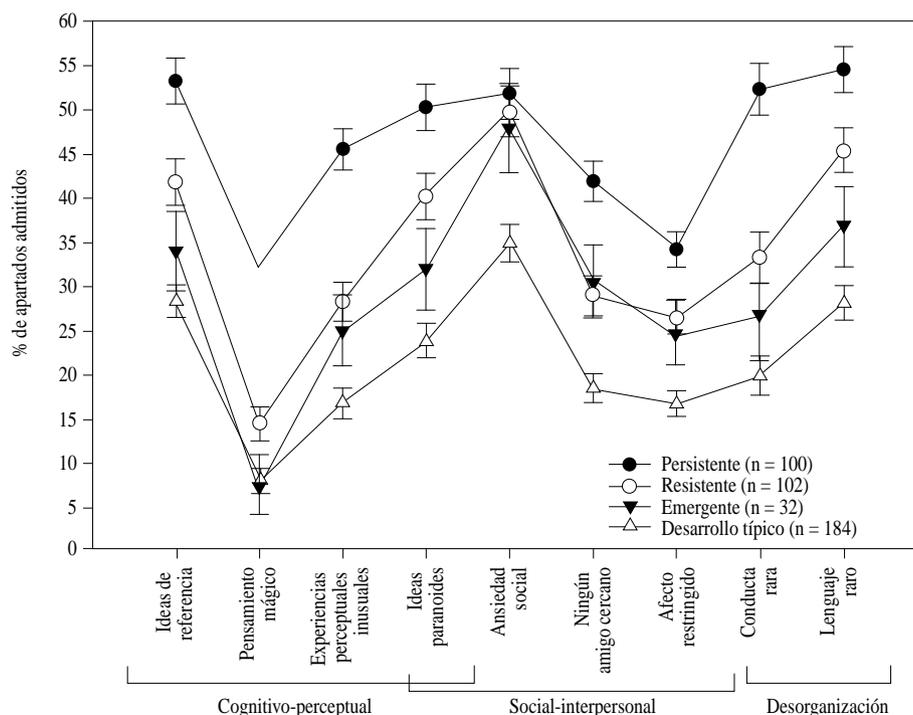
Los datos del SPQ se evaluaron primero para las respuestas aleatorias o descuidadas: 37 participantes fueron excluidos por aceptar tres o más apartados de infrecuencia, y el número fue proporcional entre los grupos (Persistente: 14/114, 12,3%; Resistente: 6/108, 5,6%; Emergente: 5/37; 13,5%; Desarrollo Típico: 12/196, 6,1%;  $\chi^2 = 18,2$ ,  $df = 12$ , no significativa). Después del MANOVA general significativo de nueve subescalas ( $F = 6,6$ ;  $df = 27,1224$ ;  $p < 0,001$ ), las pruebas de efectos entre sujetos para las nueve subescalas fueron significativas (valores de  $p < 0,001$  para todas). En la Figura 3 se muestra una gráfica de la media de apreciación.

Las pruebas de significación (valores de  $p < 0,05$  para todas) por pares a posteriori revelaron que el grupo Persistente aceptó más apartados que los grupos Resistente, Emergente y con Desarrollo Típico en todas las subescalas, excepto la ansiedad social, en la cual difirieron únicamente de aquellos con Desarrollo Típico. Es importante que el grupo Resistente también aceptó más apartados en todas las subescalas que el grupo con Desarrollo Típico, pero no fue diferente en el grupo Emergente. El grupo Emergente fue diferente que el grupo con Desarrollo Típico sólo en aceptar más apartados en las subescalas de Interpersonal Social.

### Predictores de persistencia

El éxito de predicción de los grupos Persistente frente a Resistente a partir de predictores demográficos y clínicos fue del 68,6% (Persistente: 70,3%; Resistente: 67,0%; positivo falso: 16,6%; negativo falso: 14,8%). El análisis de la curva de eficacia diagnóstica reveló un ajuste moderado del modelo (área bajo la curva = 0,74; IC del 95%: 0,68 - 0,81).

Entre las variables de psicopatología en Tiempo 1, sólo la puntuación general más alta en el factor de psicosis fue un predictor significativo de persistencia. El funcionamiento general más bajo en Tiempo 1 y el tratamiento con medicamentos psiquiátricos en Tiempo 1 también pronosticó la persistencia. Ninguna variable demográfica u otro tratamiento fueron predictivos (Tabla 2). Este patrón de resultados no se alteró significativamente al repetir el análisis con la muestra más pequeña ( $N = 192$ ) con los datos de antecedentes familiares disponibles. El antecedente familiar de psicosis no fue robustamente predictivo de persistencia, aunque hubo una tendencia hacia la significación ( $p = 0,075$ ; cociente de probabilidades = 2,71) y el éxito en la predicción de este modelo mejoró un poco (72,4%).



**Figura 3.** Apartados admitidos en las subescalas del Cuestionario de Personalidad Esquizotípica según la clasificación en Tiempo 2.

**Tabla 2.** Regresión logística bifactorial para predecir la persistencia frente a la resistencia a partir de las variables demográficas y clínicas en Tiempo 1

	Persistente	Resistente	B	$\chi^2$ de Wald	p	Cociente de probabilidades	IC del 95 %	
							Inferior	Superior
<b>Características demográficas</b>								
Género (% femenino)	52,3	54,5	20,28	0,73	n.s.	0,78	0,40	1,43
Edad en Tiempo 1, años (media $\pm$ DE)	15,5 $\pm$ 2,5	14,9 $\pm$ 2,6	0,07	1,13	n.s.	1,07	0,94	1,22
Grupo étnico (% afroestadounidenses/Otros)	76,6	63,6	0,77	2,89	n.s.	2,16	0,89	5,24
Formación educativa de la madre, años (media $\pm$ DE)	13,8 $\pm$ 2,2	14,1 $\pm$ 2,2	0,03	0,11	n.s.	1,03	0,88	1,21
Formación educativa del padre, años (media $\pm$ DE)	13,1 $\pm$ 2,2	13,4 $\pm$ 2,4	20,02	0,07	n.s.	0,98	0,84	1,15
Interpretación de WRAT-4 (media $\pm$ DE)	96,9 $\pm$ 16,6	98,5 $\pm$ 16,8	20,01	0,01	n.s.	1,00	0,98	1,02
Posición socioeconómica del barrio	20,6 $\pm$ 0,9	20,4 $\pm$ 1,0	0,06	0,06	n.s.	1,06	0,68	1,63
<b>Puntuaciones de factores de trastornos mentales (media <math>\pm</math> DE)</b>								
Psicosis	1,4 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 0,8	0,59	5,01	0,03	1,80	1,10	3,01
Ansiedad-desdicha	1,1 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 0,9	0,44	2,37	n.s.	1,55	0,89	2,71
Temor	0,9 $\pm$ 1,0	0,6 $\pm$ 1,0	20,12	0,25	n.s.	0,89	0,56	1,41
Exteriorización	0,8 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,8	20,26	1,28	n.s.	0,78	0,50	1,21
Exposición a traumatismo	1,6 $\pm$ 1,5	1,2 $\pm$ 1,3	0,04	0,11	n.s.	1,04	0,82	1,32
<b>Pensamientos mórbidos (%)</b>								
Pensamientos de muerte/agonía	38,1	29,8	20,26	0,51	n.s.	0,77	0,38	1,57
Ideación suicida	24,6	15,7	20,15	0,13	n.s.	0,85	0,37	1,98
<b>Tratamiento (%)</b>								
Habló con profesional	68,8	54,2	0,17	0,28	n.s.	1,18	0,63	2,21
Medicación psiquiátrica	23,4	11,9	1,02	4,53	0,03	2,78	1,08	7,15
Hospitalización	7,8	1,7	0,24	0,06	n.s.	1,27	0,18	9,29
Escala de evaluación global (media $\pm$ DE)	69,3 $\pm$ 13,4	76,5 $\pm$ 11,4	20,04	6,63	0,01	0,96	0,94	0,99

WRAT-4, Prueba de Logros de Amplio Rango, versión 4

En el subgrupo de participantes (N = 123) que respondió al autoinforme de utilización de uso de sustancias en Tiempo 1, el uso de sustancias en el curso de la vida notificado en Tiempo 1 no fue predictivo de la persistencia. La eficacia del modelo que incluyó características demográficas y antecedente de uso de 12 clases de sustancias fue del 59,3% (Persistente: 71,6%; Resistente: 44,6%; positivos falsos: 34,3%; negativos falsos: 13,6%). El ajuste del modelo fue aceptable (área bajo la curva = 0,66; IC del 95%: 0,56 - 0,75). Ninguna sustancia individual fue significativamente predictiva.

### Análisis de apartados

En los adolescentes y jóvenes, los apartados positivos de subpsicosis admitidos con más frecuencia (“definitivamente de acuerdo”) en Tiempo 1 en PS-R fueron pensamientos raros/inusuales, percepciones auditivas y confusión de la realidad (Tabla 3). Sin embargo, la media de las puntuaciones de Tiempo 1 en esos apartados no fue significativamente diferente entre los grupos Persistente y Resistente (MANOVA), y los análisis de la curva de eficacia diagnóstica revelaron solamente capacidad moderada de estos apartados para discriminar entre los grupos (los valores del área bajo la curva fluctuaron de 0,54 a 0,57).

Aunque admitidos con menos frecuencia (“definitivamente de acuerdo”), los apartados que evaluaron el control del pensamiento, los ardidés mentales y las ideas de persecución/suspicias

tuvieron una media más alta de aceptación en Tiempo 1 por el grupo Persistente (rango d de Cohen: 0,28 - 0,51) y capacidad de discriminación leve a moderada (área bajo la curva: 0,57 a 0,63).

El apartado aceptado con menos frecuencia por el grupo Persistente fue lectura de la mente, que no obstante tuvo una media más alta de aceptación por el grupo Persistente que por el Resistente (d de Cohen = 0,31). Los apartados restantes en PS-R (supersticiones, grandiosidad, predecir el futuro y pensamientos audibles), aunque mostraron puntuaciones medias marginalmente más altas en el grupo Persistente que en el Resistente (rango d de Cohen: 0,14 a 0,24), distinguieron a los grupos sólo moderadamente (rango de área bajo la curva: 0,54 a 0,56).

### DISCUSIÓN

En el seguimiento a dos años de jóvenes estadounidenses de la población, los síntomas de la gama de la psicosis persistieron o se agravaron en aproximadamente un 51% de los jóvenes que admitieron tener síntomas al inicio. Cuando se efectuó la corrección con respecto a las características demográficas y los trastornos mentales iniciales, la persistencia o el agravamiento de los síntomas de la gama de la psicosis se predijeron por varias manifestaciones clínicas iniciales, tales como mayor gravedad de la psicosis leve, funcionamiento global menor y medicación psiquiátrica previa.

**Tabla 3.** Análisis de apartados de PRIME-Screen-Revisada en Tiempo 1 en niños y jóvenes Persistentes frente a Resistentes

Apartado en PRIME Screen - Revisada	Admite “Definitivamente de acuerdo”		Apartado Media ± DE		F en pares después de MANOVA significativa				ROC	
	Persistente	Resistente	Persistente	Resistente	F	P	d de Cohen	AUC	IC del 95% inferior	IC del 95% superior
Puedo haber sentido que posiblemente podría haber algo que controla mis pensamientos, sentimientos o acciones (control del pensamiento)	8,9	1,7	2,05 ± 2,16	1,05 ± 1,70	15,80	0,001	0,51	0,63	0,56	0,70
Creo que podría sentir que mi mente está “tramando ardidés” (ardides mentales)	16,9	7,7	2,58 ± 2,34	1,8 ± 2,18	6,77	0,010	0,34	0,59	0,52	0,66
Me pregunto si las personas pueden estar planeando lastimarme o incluso van a lastimarme (persecutoria/suspica)	8,1	2,6	1,73 ± 2,14	1,17 ± 1,80	4,71	0,031	0,28	0,57	0,50	0,65
Creo que he sentido que hay cosas raras o inusuales que no puedo explicar (pensamientos raros/inusuales)	18,5	13,7	3,33 ± 2,07	2,81 ± 2,16	3,63	n.s.	0,25	0,57	0,50	0,64
He pensado que podría ser factible que otras personas puedan leer mi mente, o que pueda leer la mente de otros (lectura mental)	5,6	0,9	1,37 ± 2,05	0,80 ± 1,53	5,90	0,016	0,31	0,56	0,49	0,63
He tenido la experiencia de hacer algo de manera diferente debido a mis supersticiones (supersticiones)	9,7	10,3	2,25 ± 2,20	1,7 ± 2,14	3,06	n.s.	0,23	0,56	0,49	0,63
He tenido la experiencia de escuchar sonidos débiles o claros de personas o una persona que balbucea o que habla cuando no hay nadie cerca de mí (percepciones auditivas)	18,5	16,2	2,48 ± 2,43	1,94 ± 2,45	2,90	n.s.	0,22	0,56	0,49	0,64
Creo que he tenido dones naturales o supernaturales especiales más allá de mis talentos y fortalezas naturales (grandiosidad)	9,7	9,4	1,93 ± 2,24	1,48 ± 2,14	2,52	n.s.	0,21	0,56	0,48	0,63
Creo que podría predecir el futuro (pronosticar el futuro)	7,3	3,4	1,73 ± 2,16	1,25 ± 1,78	3,62	n.s.	0,24	0,55	0,48	0,62
Creo que podría confundirme en ocasiones cuando algo que experimento o percibo puede ser real o puede ser sólo parte de mi imaginación o sueños (confusión de la realidad)	18,5	14,5	3,37 ± 2,09	3,03 ± 2,20	1,49	n.s.	0,16	0,54	0,47	0,62
Creo que podría escuchar mis propios pensamientos dichos en voz alta (pensamientos Audibles)	12,9	9,4	2,15 ± 2,36	1,83 ± 2,18	1,16	n.s.	0,14	0,54	0,46	0,61

ROC, análisis de la curva de eficacia de los apartados de PRIME Screen – Revisada; AUC: área bajo la curva, que indica la capacidad del apartado para discriminar entre los grupos Persistente y Resistente.

Los que tuvieron síntomas persistentes o agravados demostraron una mayor gravedad general de los síntomas de psicosis al inicio que aquellos cuyos síntomas no cumplieron los niveles umbral en el seguimiento, lo que brinda más apoyo a la relación comunicada entre la gravedad y la persistencia de las experiencias psicóticas en la población<sup>1,11</sup>. En nuestro estudio, la gravedad inicial fue mayor en aquellos con síntomas persistentes a través de los indicadores sumarios de la gama de la psicosis, tales como psicosis general y dominios de los síntomas subumbral positivos y negativos. Además, varios apartados admitidos como “definitivamente de acuerdo” por niños y jóvenes con síntomas de la gama psicótica al inicio todavía fueron admitidos con más frecuencia en el seguimiento, como la experiencia subjetiva de pensamientos raros o inusuales, percepciones auditivas y confusión con la realidad. Sin embargo,

no fueron discriminativos o predictivos de persistencia. Más bien, el grupo Persistente fue distinguido del grupo Resistente debido a las ideas de persecución/suspica, ideación relacionada con el control de pensamiento y la experiencia de ardidés mentales.

Estos hallazgos son muy notables, dados los informes de que la suspica y la paranoia y el contenido de pensamiento inusual se asocian a un aumento en el riesgo de conversión en psicosis en jóvenes que clínicamente tienen un alto riesgo<sup>20,52</sup>, y que las experiencias de persecución y aberrantes (incluido el control del pensamiento) en jóvenes de la población, tienen más probabilidades de asociarse a angustia/discapacidad que las creencias paranormales y el pensamiento mágico.<sup>10</sup> Los hallazgos actuales no sólo respaldan la importancia clínica y funcional de estos síntomas específicos, sino también refuerzan los beneficios

potenciales de la detección temprana, sobre todo para estas experiencias más discriminativas.

El funcionamiento general fue más bajo en el grupo Persistente en Tiempo 1 y Tiempo 2 y fue predictor de la persistencia de síntomas, un hallazgo que concuerda con las múltiples líneas de evidencia que asocian un funcionamiento deficiente con síntomas de riesgo de psicosis, tanto en cohortes de la población<sup>1,16,53,54</sup> como de alto riesgo clínico<sup>55</sup>. Desde luego, las evaluaciones generales tradicionales, que incluyen las utilizadas aquí, no son independientes de la gravedad de los síntomas. La utilización de escalas sociales y de función de roles separadas<sup>56</sup> en futuros seguimientos permitirán una mejor diferenciación de las alteraciones del funcionamiento social y de roles y de la gravedad de los síntomas para fines predictivos.

La alteración creciente con el tiempo se relaciona con la persistencia de síntomas<sup>1,16</sup>. Sin embargo, pudimos evaluar los cambios funcionales longitudinales en la investigación actual, en virtud de que utilizamos diferentes escalas para evaluar el funcionamiento general en Tiempo 1 y Tiempo 2 (Escala de Evaluación General de Niños de K-SADS, y Evaluación General del Funcionamiento de SIPS, respectivamente). No obstante, los resultados proporcionan apoyo convergente de que los jóvenes con síntomas de la gama de la psicosis y también el menor funcionamiento general son muy vulnerables a la persistencia o al agravamiento de los síntomas.

El tratamiento previo con medicamentos psiquiátricos pronosticó persistencia, congruente con el nivel más alto en general de búsqueda de tratamiento, tanto en Tiempo 1 como en Tiempo 2. Nuestros hallazgos son congruentes con otros, que indican que los aspectos de la conducta de búsqueda de ayuda son comunes pero no ubicuos en jóvenes con experiencias psicóticas persistentes<sup>13</sup> y en algunos casos pueden anteceder al inicio de trastornos psicóticos<sup>7</sup>. Para evaluar de manera más completa este hallazgo, en la actualidad estamos analizando datos de antecedente de tratamiento específicos, los cuales delimitarán los tipos de tratamiento que los jóvenes están buscando y recibiendo. La medicación psiquiátrica previa parece indicar que un subgrupo de niños y jóvenes con síntomas persistentes están acudiendo a la atención de médicos, pero no se sabe si los síntomas de la gama de la psicosis son detectados y tratados o vigilados en forma adecuada, sobre todo porque el contexto probablemente incluye trastornos mentales concomitantes. En los que tienen más riesgo inminente de psicosis o que ya han entrado en un primer episodio está bien documentada la importancia de iniciar el tratamiento especializado dirigido a reducir la duración de la psicosis no tratada<sup>57</sup>.

Varias otras características distinguieron a los jóvenes cuyos síntomas persistieron, tales como un antecedente de psicosis en un familiar de primer grado, congruente con la evidencia de los estudios de alto riesgo clínico<sup>20</sup> y de estudiantes universitarios<sup>18</sup>, y de manera más general con el riesgo genético bien documentado para la psicosis<sup>58</sup>. Aunque los dominios iniciales de ansiedad-desdicha, temor y exteriorización no fueron singularmente predictivos de persistencia, la última se asoció a trastornos afectivos subsiguientes, ADHD y abuso de alcohol. Estos hallazgos son congruentes con un estudio previo en la población de jóvenes con experiencias psicóticas que manifestaron un mayor riesgo de problemas interiorizantes y exteriorizantes en el seguimiento a dos años<sup>15</sup>. También proporcionan más apoyo a la sugerencia

de que las experiencias psicóticas persistentes pueden predecir cada vez más múltiples dominios de psicopatología diagnosticable a medida que aumenta la edad de las personas jóvenes<sup>59</sup>.

Si bien la categoría de minoría étnica fue más frecuente en los grupos Persistente, Resistente y Emergente que en el grupo con Desarrollo Típico, no fue un predictor significativo de persistencia de los síntomas cuando se efectuó la corrección con respecto a otras características demográficas y clínicas, tales como gravedad de la gama de la psicosis y funcionamiento general. Este hallazgo al parecer es incongruente con otras líneas de evidencia derivada de cohortes no estadounidenses que indican que la categoría de minoría étnica es un predictor importante de persistencia de los síntomas<sup>13</sup>. Las experiencias de grupos de minorías étnicas en Estados Unidos pueden diferir en formas destacadas de las observadas en otros países<sup>60</sup>, y no obstante, algunos efectos de ser parte de una minoría étnica podrían ser similares. El seguimiento en curso de la muestra de la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia nos permitirá investigar más la estabilidad de nuestro hallazgo actual, así como el riesgo adicional y factores protectores que pueden tener una repercusión diferente en los grupos étnicos.

Utilizamos el término “resistente” para hacer referencia a los individuos con un factor de riesgo, aquí definido por la aceptación inicial de síntomas de la gama de la psicosis, quienes en la actualidad no tienen síntomas que cumplan los criterios de gravedad con base en la entrevista clínica. Sin embargo, los resultados indican que los individuos en este grupo no son asintomáticos, según se reflejó por las puntuaciones comparativamente elevadas en Tiempo 2, tanto en SOPS como en SPQ, el menor funcionamiento general y los mayores grados de conducta de búsqueda de ayuda, en comparación con los jóvenes con desarrollo típico. Este hallazgo respalda el planteamiento de que la categoría “positivo falso” no necesariamente implica una falta de riesgo<sup>11</sup>; los individuos “resistentes” pueden estar en un estado transitorio de bajo nivel de síntomas, todavía vulnerables a la exacerbación de los síntomas. Algunos de los individuos “resistentes” pueden en cambio experimentar rasgos esquizotípicos relativamente estables que no evolucionarán a la psicosis; todavía se desconoce la probabilidad de esto, ya que en muy pocos estudios se ha investigado en forma simultánea síntomas “esquizotípicos” y “prodrómicos”<sup>61,62</sup>.

La sensibilidad de los métodos de evaluación también podría desempeñar un rol. Por mucho tiempo se ha señalado que las entrevistas diagnósticas por asesores capacitados pueden reducir los positivos falsos, al permitir el sondeo en el seguimiento con el fin de determinar la importancia clínica y el contexto de los síntomas admitidos<sup>7</sup>. A la inversa, con algunas excepciones notables<sup>7</sup>, las medidas de autonotificación suelen ser más factibles en estudios a gran escala, que las entrevistas clínicas semiestructuradas de recursos intensivos. Las experiencias psicóticas autonotificadas que no se juzgan significativas en las entrevistas clínicas pueden ser “la expresión más suave” del fenotipo extendido de la gama de la psicosis<sup>11</sup>, identificando tal vez a aquellos en un punto más temprano de la evolución al trastorno. La evaluación transversal multimodal en Tiempo 2 que se realizó aquí, señala que algunas medidas de autonotificación pueden ser sensibles a aspectos de los síntomas que no se revelaron o que fueron observados por el entrevistador o, a la inversa, no fueron

tan graves que justificasen evaluaciones clínicas significativas en la entrevista.

No obstante estas consideraciones, puede considerarse que nuestros hallazgos actuales apoyan la validez convergente de las escalas “prodrómicas” y “esquizotípicas” como medidas del constructo de vulnerabilidad a la psicosis global<sup>61</sup>. En muchos individuos, la diferenciación entre “esquizotipia” y “experiencias psicóticas” puede ser una función de la duración de los síntomas, la estabilidad o la intensidad. En última instancia, el potencial de trayectorias diferentes resalta el valor de indexar el riesgo utilizando múltiples métodos<sup>61</sup> para evaluar un proceso continuo multidimensional<sup>11</sup> desde una perspectiva del desarrollo<sup>62</sup>. La inclusión de evaluaciones autonotificadas y basadas en la entrevista en los estudios de seguimiento que se están realizando nos permitirá determinar la significación clínica final de los “positivos falsos”.

Los síntomas de la gama de la psicosis “emergieron” en un pequeño número de jóvenes previamente clasificado bajo la categoría de Desarrollo Típico. El número (N = 42) fue demasiado pequeño para permitir análisis formales de los factores predictores. La categoría “emergente” podría reflejar a individuos en quienes los síntomas se presentaron entre Tiempo 1 y Tiempo 2. Una interpretación alternativa, que los síntomas fueron experimentados en Tiempo 1, pero en menor grado de lo que se consideraba el umbral en este tiempo, al parecer está respaldada por el análisis detallado de los datos de Tiempo 1. En comparación con los jóvenes con desarrollo típico, los que tuvieron síntomas emergentes subsiguientes, mostraron un incremento leve en las puntuaciones iniciales de PS-R, un mayor antecedente familiar de psicosis, menos funcionamiento general y tendencias hacia un aumento en las conductas de búsqueda de ayuda que se resolvieron a la significación en Tiempo 2. Este resultado coincide con hallazgos previos de que aproximadamente un 40% de los adolescentes con síntomas emergentes había admitido tener síntomas leves hasta ocho años antes. También subraya el aspecto del desarrollo de la dimensión de la psicosis y la importancia de la relación entre los síntomas clínicos y leves<sup>1</sup>.

Algunas consideraciones y limitaciones adicionales debieran aportar información para la interpretación de los hallazgos que se presentan aquí. En primer lugar, igual que para cualquier estudio longitudinal, hay un posible sesgo de selección entre los que regresaron para seguimiento frente a los que no regresaron. Si bien no podemos descartar la posibilidad de que los resultados del seguimiento serían diferentes entre los que se reclutaron, en comparación con los que no se reclutaron o se rehusaron, nuestros análisis del reclutamiento indican que al menos los niveles de psicosis iniciales no fueron diferentes entre los que se reclutaron y los que no se reclutaron.

En segundo lugar, una limitación evidente es que nuestra cohorte todavía es de corta edad y en fase de desarrollo, acabando de entrar en promedio o apenas pasando por el periodo de riesgo para trastornos psicóticos<sup>13</sup>. Establecer los factores predictores de las trayectorias de los síntomas de la gama de la psicosis exige múltiples mediciones en un rango de edad más amplio. Un seguimiento recientemente completado de cuatro años de un subgrupo de jóvenes de la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia permitirá la comprensión más plena de los factores predictores a medida que las personas jóvenes envejecan.

En tercer lugar, para tomar en cuenta la consideración simultánea de muchos predictores potenciales implicados en estudios previos, incluimos indicadores amplios de trastornos mentales concomitantes, medio ambiente, uso de sustancias y exposición a factores traumáticos estresantes, un enfoque que podría oscurecer relaciones más matizadas. En la actualidad, estamos evaluando las relaciones con predictores potenciales más específicos en cada una de estas categorías para obtener más información para nuestros modelos de predicción. No obstante, aunque no singularmente predictivo, cabe hacer notar que, sin excepción, cada una de estas variables se asoció a una categoría de la gama de la psicosis en el inicio o al seguimiento.

Por último, las categorías de clasificación de persistencia/resistencia/emergencia que utilizamos son derivadas racionalmente de la comodidad de la comunicación de constructos prominentes. Sin embargo, estamos conscientes de que no podemos captar por completo la complejidad de los estados clínicos. Utilizamos umbrales en los dos periodos de tiempo basados en “significación clínica” generalmente aceptada de los apartados, pero sin duda, umbrales alternativos y otros métodos para derivarlos, son importantes de investigar<sup>13</sup>. Cualquiera de estas categorías puede ser influida significativamente por el enfoque en la evaluación.

No existe una sola herramienta para la detección de la gama de la psicosis aceptada<sup>63</sup>, y es posible, si no es que probable, que las diferencias en la medición contribuyan a la variación entre los hallazgos del estudio<sup>64</sup>. Aquí utilizamos un enfoque híbrido en el cual efectuamos detección de una muestra muy extensa en Tiempo 1 a través de la autonotificación y la entrevista altamente estructurada, y realizamos un seguimiento más pequeño a través de la entrevista clínica semi-estructurada, complementada por una autonotificación. Este diseño nos permitió llevar a cabo evaluaciones exhaustivas en Tiempo 2, equivalentes a las utilizadas con muestras clínicas de alto riesgo. Sin embargo, los resultados de la clasificación podrían reflejar en parte sensibilidad variable de métodos de evaluación en diferentes puntos de seguimiento, más que una verdadera gravedad de los síntomas de la gama de la psicosis.

La sensibilidad y la especificidad de nuestro método de detección para estado de la entrevista clínica longitudinal subsiguiente no es directamente equivalente a la mayoría de los estudios, que por lo general han utilizado un solo instrumento de detección sistemática para evaluar síntomas subumbral positivos, seguidos inmediatamente o dentro de una ventana de seis meses por la entrevista diagnóstica en grupos clínicos<sup>6</sup>. Aun en tales circunstancias, ningún método de detección sistemática ha generado de manera uniforme una sensibilidad y una especificidad superiores a 0,70<sup>6</sup>. Nuestra sensibilidad predictiva a dos años (0,75) fue compatible con los estudios previos que incluyeron una investigación y que también utilizaron la PS-R y el seguimiento a seis meses mediante alto riesgo clínico/psicosis en la SIPS en una muestra clínica de jóvenes<sup>65</sup>. Además, nuestro valor diagnóstico de un resultado negativo, que refleja un número relativamente bajo de individuos “emergentes”, parece indicar que la mayoría de los que resultaron negativos en la detección no desarrollan síntomas de la gama de la psicosis al cabo de dos años. En consecuencia, aunque no sin limitaciones, nuestros hallazgos brindan más apoyo a la validez de los enfoques de detección sistemática para enriquecer muestras de la población con individuos de alto riesgo. Tan imperfectos como puedan ser, tan-

to los umbrales como un proceso continuo pueden ser útiles para comprender los predictores clínicos y neuroconductuales<sup>66</sup> que pueden distinguir patrones de persistencia frente a resistencia.

Nuestros hallazgos de evoluciones variables de síntomas de la gama de la psicosis en niños y jóvenes estadounidenses confirman los estudios previos y resaltan que el riesgo de psicosis es un proceso dinámico en personas jóvenes<sup>8,13</sup>. Entre las características demográficas y clínicas aquí evaluadas, la persistencia de síntomas en el seguimiento a dos años se pronosticó por la mayor gravedad de la psicosis leve, el menor funcionamiento global y la medicación psiquiátrica previa al inicio. Además, las manifestaciones de la gama de la psicosis emergieron en un pequeño grupo de personas jóvenes que previamente no habían notificado síntomas importantes pero que no obstante, en promedio, habían manifestado signos de advertencia clínica tempranos no específicos. Los resultados subrayan la existencia de una amplia ventana de oportunidad del desarrollo para investigar factores de riesgo y protectores –neuroconductuales, genéticos y ambientales– que se asocian con desenlaces clínicos variables. Aunque nuestra precisión de predicción fue mejor que el azar utilizando sólo características demográficas y clínicas, puede mejorarse mediante la selección de medidas bioconductuales.

Dada la edad joven de los participantes, el seguimiento continuado ayudará a evaluar la validez del enfoque de detección sistemática para pronosticar la evolución a la psicosis, lo mismo que la incorporación de otros posibles factores de predicción evaluados en esta cohorte, tales como neurocognición, estructura y función del cerebro y genómica, que pueden servir como diferenciadores tempranos de la persistencia y el agravamiento de los síntomas. Asimismo, investigaciones que apunten a lo largo del proceso continuo de la psicosis no sólo son importantes en su relación con el riesgo para el trastorno clínico, sino también como un campo de estudio que puede aportar información a nuestra comprensión de la neurobiología de la psicosis<sup>67</sup>.

El recurso de dominio público de la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia puede acelerar la investigación colaborativa y avanzar nuestra comprensión de las interrelaciones complejas entre genes, cognición, cerebro y conducta, que intervienen en el desarrollo de trastornos mentales comunes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los participantes de este estudio y a todos los miembros del reclutamiento, los equipos de evaluación y de datos, cuyos esfuerzos hicieron posible esta investigación. Este estudio fue respaldado por el National Institute of Mental Health (becas núms. MH089983 y MH089924, K08MH079364, R01MH101111) y el Programa para la Neurociencia de Dowshen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Kelleher I, Connor D, Clarke MC et al. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review

- and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med* 2012;42:1857-63.
3. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
4. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
5. Debbané M, Badoud D, Balanzin D et al. Broadly defined risk mental states during adolescence: disorganization mediates positive schizotypal expression. *Schizophr Res* 2013;147:153-6.
6. Kline E, Schifflin J. Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;158:11-8.
7. Zammit S, Kounali D, Cannon M et al. Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:742-50.
8. Yung AR, Lin A. Psychotic experiences and their significance. *World Psychiatry* 2016;15:130-1.
9. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J. Basic symptoms and ultra-high risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182-91.
10. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:118-28.
11. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42:2239-53.
12. Rössler W, Riecher-Rössler A, Angst J et al. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 2007;92:1-14.
13. Wigman JT, van Winkel R, Raaijmakers QA et al. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. *Psychol Med* 2011;41:2317-29.
14. De Loore E, Gunther N, Drukker M et al. Persistence and outcome of auditory hallucinations in adolescence: a longitudinal general population study of 1800 individuals. *Schizophr Res* 2011;127:252-6.
15. Downs JM, Cullen AE, Barragan M et al. Persisting psychotic-like experiences are associated with both externalising and internalising psychopathology in a longitudinal general population child cohort. *Schizophr Res* 2013;144:99-104.
16. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; 39:179-95.
17. 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.
18. Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR et al. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994;103:171-83.
19. Ericson M, Tuvblad C, Raine A et al. Heritability and longitudinal stability of schizotypal traits during adolescence. *Behav Genet* 2011;41:499-511.
20. 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.
21. Calkins ME, Moore TM, Merikangas KR et al. The psychosis spectrum in a young U.S. community sample: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *World Psychiatry* 2014;13:296-305.

22. Paksarian D, Merikangas KR, Calkins ME et al. Racial-ethnic disparities in empirically-derived subtypes of subclinical psychosis among a U.S. sample of youths. *Schizophr Res* 2016;170:205-10.
23. Gur RC, Calkins ME, Satterthwaite TD et al. Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA Psychiatry* 2014;71:366-74.
24. Satterthwaite TD, Wolf DH, Calkins ME et al. Structural brain abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry* 2016;73:515-24.
25. Roalf DR, Quarmley M, Calkins ME et al. Temporal lobe volume decrements in psychosis spectrum youths. *Schizophr Bull* (in press).
26. Wolf DH, Satterthwaite TD, Calkins ME et al. Functional neuroimaging abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry* 2015;72:456-65.
27. Satterthwaite TD, Vandekar SN, Wolf DH et al. Connectome-wide network analysis of youth with Psychosis-Spectrum symptoms. *Mol Psychiatry* 2015;20:1508-15.
28. Shanmugan S, Wolf DH, Calkins ME et al. Common and dissociable mechanisms of executive system dysfunction across psychiatric disorders in youth. *Am J Psychiatry* 2016;173:517-26.
29. Calkins ME, Merikangas KR, Moore TM et al. The Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: constructing a deep phenotyping collaboration. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:1356-69.
30. Merikangas KR, Calkins ME, Burstein M et al. Comorbidity of physical and mental disorders in the neurodevelopmental genomics cohort study. *Pediatrics* 2015;135:e927-38.
31. Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K et al. Neuroimaging of the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Neuroimage* 2014;86:544-53.
32. Miller TJ, Cicchetti D, Markovich PJ et al. The SIPS screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2004; 70(Suppl. 1):78.
33. Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa H et al. A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr Res* 2008;106:356-62.
34. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (KSADS-PL): Initial reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
35. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW et al. Structured Interview for Prodromal Syndromes, Version 4.0. New Haven: Prime Clinic Yale School of Medicine, 2003.
36. DeMars CE. A tutorial on interpreting bifactor model scores. *Int J Testing* 2013;13:354-78.
37. Bonifay W, Lane SP, Reise SP. Three concerns with applying a bifactor model as a structure of psychopathology. *Clin Psychol Sci* (in press).
38. Kim JO, Mueller CW. Factor analysis: statistical methods and practical issues. Newbury Park: Sage, 1978.
39. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
40. Revelle W. psych: procedures for personality and psychological research. R package version 1.5.8. Evanston: Northwestern University, 2015.
41. Muthen LK, Muthen BO. Mplus user's guide, 7th ed. Los Angeles: Muthen & Muthen, 2015.
42. Wilkinson GS, Robertson GJ. Wide Range Achievement Test, 4th ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2006.
43. Han C, McGue MK, Iacono WG. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction* 1999;94:981-93.
44. Scott JC, Wolf DH, Calkins ME et al. Cognitive functioning in adolescent and young adult cannabis users in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. Submitted for publication.
45. Moore TM, Martin IK, Gur OM et al. Characterizing social environment's association with neurocognition using census and crime data linked to the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *PsycholMed* 2016;46:599-610.
46. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
48. Maxwell ME. Manual for the FIGS. Bethesda: Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute for Mental Health, 1996.
49. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991;17:555-64.
50. Calkins ME, Curtis CE, Grove WM et al. Multiple dimensions of schizotypy in first degree biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2004;30:317-25.
51. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57:289-300.
52. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
53. Asher L, Zammit S, Sullivan S et al. The relationship between psychotic symptoms and social functioning in a non-clinical population of 12 year olds. *Schizophr Res* 2013;150:404-9.
54. Yung AR, Buckby JA, Cotton SM et al. Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophr Bull* 2006;32:352-9.
55. Salokangas RK, Heinimaa M, From T et al. Short-term functional outcome and premorbid adjustment in clinical high-risk patients. Results of the EPOS project. *Eur Psychiatry* 2014;29:371-80.
56. Piskulic D, Addington J, Auther A et al. Using the global functioning social and role scales in a first-episode sample. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:219-23.
57. Cechnicki A, Cichocki L, Kalisz A et al. Duration of untreated psychosis (DUP) and the course of schizophrenia in a 20-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2014;219:420-5.
58. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: Freeman, 1991.
59. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
60. Williams DR, Earl TR. Race and mental health – more questions than answers. *Int J Epidemiol* 2007;36:758-60.
61. Cicero DC, Martin EA, Becker TM et al. Correspondence between psychometric and clinical high risk for psychosis in an undergraduate population. *Psychol Assess* 2014;26:901-15.
62. Debbane M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41(Suppl. 2): S396-407.
63. Daneault JG, Stip E, Refer OSG. Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Front Psychiatry* 2013;4:25.
64. Kline E, Wilson C, Ereshefsky S et al. Psychosis risk screening in youth: a validation study of three self-report measures of attenuated psychosis symptoms. *Schizophr Res* 2012;141:72-7.
65. Kline E, Thompson E, Demro C et al. Longitudinal validation of psychosis risk screening tools. *Schizophr Res* 2015;165:116-22.
66. David AS. Why we need more debate on whether psychotic symptoms lie on a continuum with normality. *Psychol Med* 2010;40:1935-42.
67. Hanssen M, Bak M, Bijl R et al. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005;44(Pt. 2):181-91.

DOI:10.1002/wps.20386

# Aumento de antipsicótico frente a monoterapia en la esquizofrenia: análisis sistemático, metanálisis y análisis de metarregresión

BRITTA GALLING<sup>1-3</sup>, ALEXANDRA ROLDÁN<sup>4</sup>, KATSUHIKO HAGI<sup>2,5</sup>, LIZ RIETSCHTEL<sup>6</sup>, FROZAN WALYZADA<sup>2</sup>, WEI ZHENG<sup>7</sup>, XIAO-LAN CAO<sup>8</sup>, YU-TAO XIANG<sup>9</sup>, MATHIAS ZINK<sup>10</sup>, JOHN M. KANE<sup>2,3,11,12</sup>, JIMMI NIELSEN<sup>13,14</sup>, STEFAN LEUCHT<sup>15</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>2,3,11,12</sup>

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>3</sup>Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Sumitomo Dainippon Pharma Co., Tokyo, Japan; <sup>6</sup>University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>7</sup>Guangzhou Brain Hospital, Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China; <sup>9</sup>Unit of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Macao, Taipa, Macao, SAR, China; <sup>10</sup>Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; <sup>11</sup>Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>12</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; <sup>13</sup>Department of Psychiatry, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; <sup>14</sup>Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; <sup>15</sup>Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Munich, Germany.

La polifarmacia antipsicótica en la esquizofrenia es objeto de gran debate, ya que es frecuente y costosa y con evidencia no clara de su eficacia y tolerabilidad. Llevamos a cabo una búsqueda sistemática en la literatura y un metanálisis de efectos aleatorios de estudios aleatorizados que comparan el aumento de un segundo antipsicótico frente a la monoterapia antipsicótica continuada en la esquizofrenia. Las covariables principales fueron la reducción total de los síntomas y la respuesta definida por el estudio. El aumento de antipsicótico fue superior a la monoterapia con respecto a la reducción total de los síntomas (16 estudios, N=694, diferencia media estandarizada, SMD = -0,53; IC del 95%: -0,87 a -0,19; p=0,002). Sin embargo, la superioridad solo fue evidente en los estudios abiertos y de baja calidad (p<0,001 para ambos), pero no en los estudios a doble ciego y de gran calidad (p=0,120 y 0,226, respectivamente). La respuesta definida por estudio fue similar entre el aumento de antipsicótico y la monoterapia (14 estudios, N=938, cociente de riesgo = 1,19; IC del 95%: 0,99 a 1,42; p=0,061), siendo claramente no significativa en estudios a doble ciego y de gran calidad (p = 0,990 para ambos). Los hallazgos se reprodujeron en los estudios con aumento y sin aumento de clozapina. No surgieron diferencias en relación con la suspensión por todas las causas o por causas específicas, la impresión clínica global, ni en los síntomas positivos, generales y depresivos. Los síntomas negativos mejoraron más con el tratamiento intensificado (18 estudios, N = 931; SMD = -0,38; IC del 95%: -0,63 a -0,13, p < 0,003), pero solo en estudios de aumento con aripiprazol (8 estudios, N = 532, SMD = -0,41; IC del 95%: -0,79 a -0,03; p = 0,036). Surgieron pocas diferencias en efectos adversos: el aumento de antagonista de receptores D2 se asoció a menos insomnio (p=0,028), pero a un mayor incremento de la prolactina (p = 0,015), en tanto que el aumento con aripiprazol se asoció a una reducción de las concentraciones de prolactina (p<0,001) y el peso corporal (p=0,030). Estos datos indican que la práctica común de aumentar el antipsicótico en la esquizofrenia carece de evidencia de doble ciego y de gran calidad para la eficacia, con excepción de la reducción de los síntomas negativos tras el aumento con aripiprazol.

**Palabras clave:** Antipsicóticos, polifarmacia, aumento, intensificación, monoterapia, esquizofrenia, clozapina, aripiprazol

(World Psychiatry 2017;15:77-89)

Las opciones de tratamiento para los pacientes con esquizofrenia siguen siendo no óptimas, según lo indica el control insuficiente de los síntomas en un subgrupo considerable de pacientes y las tasas de respuesta bajas, que a menudo desencadenan alteración funcional<sup>1-5</sup>. Las recomendaciones después de la respuesta adecuada al antipsicótico comprenden la espera de una respuesta tardía, el ajuste de la dosis, el cambio a otro antipsicótico, y –en caso de resistencia al tratamiento a por lo menos dos estudios de antipsicóticos adecuados– tratamiento con clozapina<sup>6-11</sup>.

Otra estrategia adoptada es la polifarmacia antipsicótica<sup>12</sup>. Datos escasos sobre el razonamiento de los profesionales clínicos parecen indicar diversas motivaciones para esta estrategia, como los intentos por aumentar o acelerar la eficacia, tratar los síntomas positivos residuales o reducir los efectos adversos permitiendo la reducción de la dosis del primer antipsicótico<sup>13</sup>. Se ha comunicado la polifarmacia antipsicótica como una práctica clínica común<sup>12,14,15</sup>, a veces implementada por los médicos antes o en vez de intentar la clozapina<sup>13,16</sup>. Aunque la frecuencia de polifarmacia antipsicótica varía según paciente, enfermedad,

contexto y variables relacionadas con el médico<sup>17</sup>, las tasas en la esquizofrenia suelen fluctuar entre un 10% y un 30%<sup>12,14,1-19</sup>.

Pese al uso común, la evidencia de la eficacia y la tolerabilidad de la polifarmacia antipsicótica es débil<sup>20-22</sup>. De hecho, las directrices reservan el aumento de un segundo antipsicótico como una opción de tratamiento de última etapa después del fracaso de la clozapina, su intolerabilidad o rechazo<sup>6-10</sup>. Además, las inquietudes en torno a la polifarmacia antipsicótica comprenden el potencial de interacciones farmacológicas, el menor cumplimiento a consecuencia de esquemas medicamentosos complejos, el costo más alto<sup>23-25</sup> y el aumento de los efectos adversos<sup>10,22,26-29</sup>.

Los metanálisis agregan la información de estudios conceptualmente similares y consolidan sus resultados cuantitativos utilizando estadística. Las estimaciones combinadas derivadas de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento son más robustas que los resultados principales del estudio. Además, los metanálisis permiten a los investigadores contrastar resultados de múltiples estudios e identificar patrones de efectos comunes entre los estudios, o motivos para la variabilidad en los resultados. Sin embargo, para facilitar los resultados informativos y los análisis

de subgrupo y metarregresión significativos, la metodología del estudio debe ser lo más homogénea que sea posible; la calidad del estudio debe tomarse en cuenta; y la población total estudiada debe ser suficientemente considerable ( $\geq 1000$  sujetos)<sup>30</sup>.

Aunque en cuatro metanálisis se analizó la eficacia de la polifarmacia antipsicótica, sea independientemente de los antipsicóticos utilizados<sup>20</sup> o restringida a pacientes tratados con clozapina<sup>21,31,32</sup>, sus resultados permanecieron un poco no concluyentes, lo cual posiblemente fue influido por: a) estrategias de mezcla del aumento del antipsicótico (añadiendo un segundo antipsicótico después de la falta de respuesta al primero) e inicio simultáneo (combinación de dos antipsicóticos desde el principio)<sup>20</sup>; b) la falta de separación entre los estudios de más baja y los de más alta calidad<sup>20</sup>, y c) el número relativamente bajo de estudios disponibles y pacientes tratados en un paradigma de aumento<sup>20,21,31,32</sup>.

En uno de estos metanálisis, la polifarmacia se asoció a una respuesta significativamente mayor que la monoterapia, con un número necesario a tratar de 720. Sin embargo, la mejor respuesta fue moderada por estudios que duraron al menos 10 semanas, realizados en China, en los que se analizó el inicio concomitante y la inclusión de clozapina. Además, este metanálisis solo constó de seis estudios de aumento de antipsicótico (N = 197) y no se evaluó la reducción de los síntomas dada la falta de datos.

Los tres metanálisis restantes enfocados en tratamientos de combinación con clozapina, sea mezclando los estudios de inicio concomitante y aumento<sup>21</sup>, o enfocados en estudios de aumento pero analizando solo combinaciones de fármacos individuales<sup>33</sup>, o enfocados solo en reducción de síntomas y no en tasas de respuesta<sup>31</sup>. Un metanálisis reveló que el tratamiento concomitante con clozapina era superior a la monoterapia con clozapina, pero este hallazgo solo fue evidente en estudios abiertos<sup>21</sup>. En otro metanálisis, el aumento de clozapina con un segundo antipsicótico se asoció a un pequeño beneficio (magnitud de efecto = 0,239;  $p = 0,028$ ), pero solo 14 estudios y 714 pacientes proporcionaron datos y no se analizó por separado los estudios de más alta frente a más baja calidad<sup>31</sup>.

Dadas las limitaciones de estos metanálisis previos, el uso frecuente de polifarmacia antipsicótica en la práctica ordinaria y la publicación reciente de muchos estudios adicionales, llevamos a cabo un nuevo análisis sistemático y metanálisis en que se compara la eficacia y los efectos adversos del aumento de antipsicótico frente a monoterapia. Con base en la literatura previa<sup>20,21,31-34</sup>, planteamos la hipótesis de que el aumento de antipsicótico no sería superior a la monoterapia por lo que respecta a eficacia (medida como reducción de síntomas totales y específicos así como respuesta/remisión/recaída) al enfocarnos en estudios de aumento y en aquellos de mayor calidad, pero el aumento de antipsicótico podría conferir un mayor riesgo de efectos adversos (con excepción de la reducción de efectos adversos específicos cuando se añadió un agonista parcial de D2 a un antagonista de D2).

## MÉTODOS

El análisis sistemático se llevó a cabo de acuerdo con la norma de Apartados de Notificación Preferidos para los Análisis

Sistemáticos y Metanálisis (PRISMA)<sup>35,36</sup>. Al menos dos autores independientes realizaron una búsqueda en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, PsycINFO, Chinese Journal Net, Wangfan y China Biology Medicine, desde el inicio hasta el 25 de mayo de 2015, sin restricciones de idioma, lo que se complementó con un análisis manual de listas de referencia de publicaciones elegibles y análisis relevantes. Se contactó a los autores para información adicional si fue necesario.

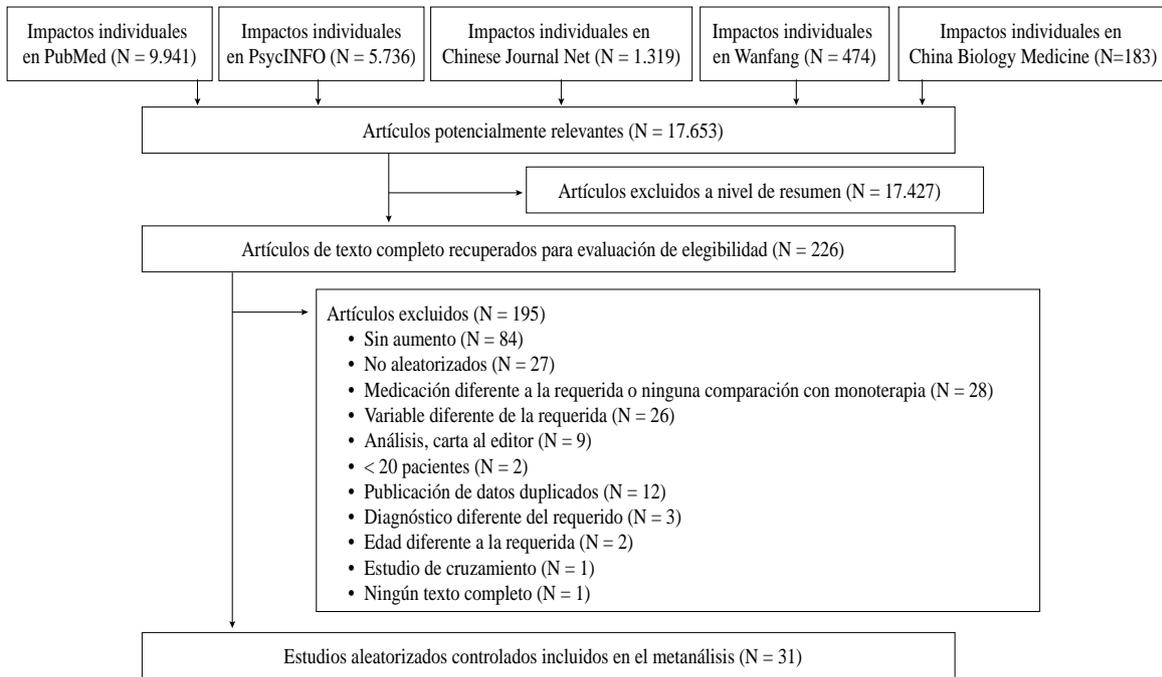
Incluimos estudios aleatorizados controlados con muestras que consistían en por lo menos 20 adultos con un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, en los cuales los pacientes fueron asignados a aumento de un diferente antipsicótico al antipsicótico actual frente a aumento con placebo (en estudios con enmascaramiento) o continuación de la monoterapia antipsicótica existente; y en los cuales se informaron datos metanalizables, entre ellos, desenlaces sintomáticos/funcionales o de efectos adversos. Excluimos estudios que compararon monoterapia antipsicótica frente a dos antipsicóticos iniciados al mismo tiempo, así como los que compararon aumento de antipsicótico con cambio de antipsicótico en vez de continuación de la monoterapia antipsicótica original.

Los criterios principales de valoración fueron la reducción de los síntomas totales, según se evaluó mediante la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)<sup>37</sup> o la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)<sup>38</sup> y la respuesta al tratamiento definida mediante estudio. Las variables secundarias fueron la suspensión por todas las causas y por causas específicas (ineficacia, intolerabilidad); la reducción de síntomas positivos (según se evaluó mediante PANSS positivo y BPRS positivo, o la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos, SAPS<sup>39</sup>), de síntomas negativos (según se evaluó mediante PANSS negativo, BPRS negativo, o la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos, SANS<sup>40</sup>) y de síntomas generales (según se evaluó mediante la PANSS general); reducción de la gravedad de la enfermedad general (según se evaluó mediante la Escala de Impresión Clínica Global-Mejoría, CGI-I<sup>41</sup>); reducción de síntomas depresivos (según se evaluó mediante PANSS/BPRS ansiedad/depresión, la Escala de Hamilton para la Depresión, HAM-D<sup>42</sup>, o la Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia, CDSS<sup>43</sup>); mejoramiento del funcionamiento (según se evaluó mediante la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento, GAF<sup>44</sup>) y la frecuencia y gravedad de efectos adversos.

Los datos de cada estudio fueron identificados, verificados y extraídos de manera independiente por al menos dos autores, incluyendo la información relevante para la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane<sup>45</sup>. Las incongruencias se resolvieron mediante consenso o participación de un tercer revisor.

Llevamos a cabo un metanálisis de efectos aleatorios<sup>46</sup> de las variables utilizando metanálisis exhaustivo V3 ([www.meta-analysis.com](http://www.meta-analysis.com)). Se exploró la heterogeneidad de los estudios utilizando estadísticas de la  $I^2$  y la prueba de la  $\chi^2$  de la homogeneidad, en la que  $I^2 > 50\%$  y  $p < 0,05$  indicaron heterogeneidad significativa. Todos los análisis fueron bilaterales con una alfa = 0,05 sin ajustes con respecto a múltiples comparaciones.

Para la psicopatología “total” y “específica” (excepto la depresión y los síntomas negativos) y para la discontinuación relacionada con la ineficacia, se analizaron todos los estudios excepto los que se enfocaron en la mitigación de los efectos



**Figura 1.** Diagrama de la búsqueda de literatura según la norma PRISMA.

adversos. El motivo de utilizar esta serie de datos restringida fue que los estudios enfocados en la mitigación de los efectos adversos podrían haber incluido a quienes respondieron al tratamiento, dejando poco espacio para la mejora. En cambio, para la depresión y los síntomas negativos y para los efectos adversos individuales, la discontinuación por todas las causas y la suspensión relacionada con intolerabilidad, se analizaron todos los datos disponibles, entre ellos, los estudios que se enfocaron en la reducción de los efectos adversos.

Las diferencias de grupo en las variables continuas fueron analizadas como la diferencia media estandarizada (SMD) combinada, en el cambio a partir del inicio hasta el término del estudio (preferido), o bien, las puntuaciones al término (solo preferidas si los resultados en la puntuación de cambio eran sesgados, es decir  $DE > \text{el doble de la media}$ ). Además, la diferencia media ponderada (WMD) se calculó para el cambio de peso en kilogramos. Los datos dicotómicos fueron analizados calculando el cociente de riesgos (RR) combinado. Siempre se prefirieron los datos de intención de tratar (ITT), pero también se permitieron datos de casos observados (OC).

Todas las variables fueron analizadas para la muestra combinada y para los estudios de gran calidad por separado. Los últimos se definieron a priori como estudios a doble ciego utilizando los análisis por ITT/última observación considerada (LOCF), por contraposición a los estudios abiertos y los que utilizaron datos de OC. En dos estudios con más de un grupo con aumento activo<sup>47,48</sup>, el número de pacientes en el grupo con monoterapia se dividió entre el número de grupos con estudio activo para evitar el recuento doble de los sujetos de control.

Para los análisis de metarregresión, las puntuaciones totales iniciales en BPRS se convirtieron en puntuaciones totales en PANSS utilizando la vinculación de equipercentil<sup>49</sup>. Los análisis

de subgrupo explorador y metarregresión se añadieron a posteriori para el cambio en los síntomas negativos (el único desenlace significativo general tanto en los estudios de baja calidad como en los de alta calidad) en estudios que utilizaron agonistas parciales de receptores D2.

Inspeccionamos gráficos de embudo, utilizamos la prueba de regresión de Egger<sup>50</sup> y el método de ajuste y agregación de Duval y Tweedie<sup>51</sup> para cuantificar si el sesgo de publicación pudo haber influido en los resultados.

## RESULTADOS

La búsqueda inicial originó 17.653 impactos. En conjunto, se excluyeron 17.427 estudios a nivel de título/resumen. De las 226 citas restantes, se excluyeron 195 después del análisis de todo el texto, generando 31 estudios que se incluyeron en el metanálisis (Figura 1).

### Eficacia de la monoterapia antipsicótica frente al aumento (serie de datos de eficacia)

Los detalles de los 22 estudios metanalizados con la eficacia como la variable principal (N = 1342) se proporcionan en la Tabla 1. Se incluyeron 13 estudios de “gran calidad” a doble ciego con análisis ITT/LOCF y 9 de “baja calidad” abiertos o de OC.

El aumento de antipsicótico fue superior a la monoterapia por lo que respecta a la reducción de los síntomas totales (16 estudios, N = 694, SMD = -0,53; IC del 95%: -0,87 a -0,19, p = 0,002), pero solo en estudios abiertos (n = 6, N = 285, SMD = 0,81, IC del 95%: -1,18 a -0,43, p < 0,001) y de baja calidad (n = 7, N = 316, SMD = -0,83, IC del 95%: -1,16 a -0,50, p <

**Tabla 1.** Estudio, características de paciente y tratamiento

Estudio	Fármacos	Nº de pacientes	Riesgo de sesgo*	Enmascaramiento	Variable primaria	Análisis	Duración del estudio (semanas)	Contexto	Dosis de monoterapia, mg/d: media (rango)	Dosis de grupo con aumento, mg/d: media (rango)
<b><i>Clozapina + antipsicótico de primera generación</i></b>										
Liu et al. <sup>52</sup> (China)	CLZ 1 FLU	T: 60 M: 30 A: 30	1	OL	Eficacia	ITT	24	Pacientes hospitalizados	CLZ: NR (375-500)	CLZ: NR (375-500) FLU: NR (25-50)
Friedman et al. <sup>53</sup> (EEUU)	CLZ 1 PIM	T: 53 M: 28 A: 25	3	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes hospitalizados (64,2%) y externos (35,8%)	CLZ: 478.1 (NR)	CLZ: 518.8 (NR) PIM: 6.48 (2.0-8.9)
Gunduz-Bruce et al. <sup>54</sup> (EEUU)	CLZ 1	PIM T: 28 M: 14 A: 14	4	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes externos	CLZ: NR (NR)	CLZ: NR (NR) PIM: 4 (fixed)
<b><i>Clozapina + antipsicótico de segunda generación</i></b>										
Chang et al. <sup>55</sup> (Corea)	CLZ 1 ARI	T: 61 M: 32 A: 29	5	DB	Eficacia	ITT	8	Pacientes hospitalizados y externos (% NR)	CLZ: 290.6 (NR)	CLZ: 304.3 (NR) ARI: 15.5 (5-30)
Fan et al. <sup>56</sup> (EEUU)	CLZ 1 ARI	T: 38 M: 18 A: 20	2	DB	Efectos adversos	OC	8	Pacientes externos	CLZ: 400 (NR)	CLZ: 397 (NR) ARI: 15 (fixed)
Fleischhacker et al. <sup>57</sup> (Europa, Sudáfrica)	CLZ 1 ARI	T: 207 M: 99 A: 108	4	DB	Efectos adversos	ITT	16	Pacientes externos	CLZ: 363 (163-900)	CLZ: 384 (200-900) ARI: 11.1 (5-15)
Guan <sup>58</sup> (China)	CLZ 1 ARI	T: 60 M: 30 A: 30	1	OL	Eficacia	ITT	16	Pacientes hospitalizados	CLZ: NR (300-500)	CLZ: NR (200-300) ARI: NR (20-30)
Muscattello et al. <sup>59</sup> (Italia)	CLZ 1 ARI	T: 40 M: 20 A: 20	5	DB	Eficacia	OC	24	Pacientes externos	CLZ: 341.2 (200-450)	CLZ: 310.7 (200-450) ARI: 12.5 (10-15)
Sun et al. <sup>60</sup> (China)	CLZ 1 ARI	T: 62 M: 30 A: 32	1	OL	Eficacia	ITT	6	Pacientes hospitalizados	CLZ: 368.2 (200-450)	CLZ: 168 (75-300) ARI: 21.6 (10-30)
Lin et al. <sup>61</sup> (China)	CLZ 1 PAL	T: 70 M: 35 A: 35	3	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes hospitalizados	CLZ: 217.9 (NR)	CLZ: 231.7 (NR) PAL: 8.2 (6-12)
Freudenreich et al. <sup>62</sup> (EEUU)	CLZ 1 RIS	T: 24 M: 11 A: 13	2	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes externos	CLZ: 456 (200-700)	CLZ: 456 (200-700) RIS: 4 (NR)
Anil Yagcioglu et al. <sup>63</sup> (Turquía)	CLZ 1 RIS	T: 30 M: 14 A: 16	6	DB	Eficacia	ITT	6	Pacientes hospitalizados (20,0%) y externos (80,0%)	CLZ: 414.3 (300-900)	CLZ: 515.6 (300-900) RIS: 5.1 (NR)

**Tabla 1.** Estudio, características de paciente y tratamiento (Continuación)

Estudio	Fármacos	Nº de pacientes	Riesgo de sesgo*	Enmascaramiento	Variable primaria	Análisis	Duración del estudio (semanas)	Contexto	Dosis de monoterapia, mg/d: media (rango)	Dosis de grupo con aumento, mg/d: media (rango)
Honer et al. <sup>64</sup> (Internacional)	CLZ 1 RIS	T: 68 M: 34 A: 34	6	DB	Eficacia	ITT	8	Pacientes hospitalizados (38,2%) y externos (61,8%)	CLZ: 487 (NR)	CLZ: 494 (NR) RIS: 3 (NR)
Josiassen et al. <sup>65</sup> (EEUU)	CLZ 1 RIS	T: 40 M: 20 A: 20	3	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes hospitalizados (26,1%) y externos (73,9%)	CLZ: 403 (NR)	RIS: 529 (NR) 4.4 (NR)
Hu <sup>66</sup> (China)	CLZ 1 RIS	T: 60 M: 30 A: 30	1	OL	Eficacia	ITT	12	Pacientes hospitalizados	CLZ: 253.6 (NR)	RIS: 126.3 (NR) 2.9 (2-6)
Weiner et al. <sup>67</sup> (EEUU)	CLZ 1 RIS	T: 69 M: 36 A: 33	2	DB	Eficacia	ITT	16	Pacientes hospitalizados (26,1%) y externos (73,9%)	CLZ: NR (NR)	RIS: NR (NR) 4 (fixed)
Nielsen et al. <sup>68</sup> (Dinamarca)	CLZ 1 SER	T: 50 M: 25 A: 25	6	DB	Eficacia	ITT	12	Pacientes externos	CLZ: 435 (NR)	SER: 394 (NR) 16 (fixed)
Shiloh et al. <sup>69</sup> (Israel)	CLZ 1 SUL	T: 28 M: 12 A: 16	5	DB	Eficacia	ITT	10	Pacientes hospitalizados	CLZ: 446 (NR)	SUL: 403 (NR) NR (100-600)
Jiang et al. <sup>70</sup> (China)	CLZ 1 ZIP	T: 24 M: 12 A: 12	2	OL	Eficacia	ITT	12	NR	CLZ: 597.2 (75-600)	ZIP: 489.7 (75-600) NR (20-160)
Muscattello et al. <sup>71</sup> (Italia)	CLZ 1 ZIP	T: 40 M: 20 A: 20	6	DB	Eficacia	ITT	16	Pacientes externos	CLZ: 462.5 (350-600)	ZIP: 428.7 (350-600) 80.0 (fixed)
<b>Antipsicótico de primera generación + de segunda generación</b>										
Shim et al. <sup>72</sup> (EEUU, Corea)	HAL 1 ARI	T: 54 M: 28 A: 26	2	DB	Efectos adversos	ITT	8	NR	HAL: 24.8 (NR)	ARI: 20.7 (NR) 22.5 (15-30)
<b>Antipsicótico de segunda generación + de segunda generación</b>										
Chen et al. <sup>47</sup> (China)	RIS 1 ARI	T: 119 M: 30 A: 89	3	DB	Efectos adversos	ITT	8	Pacientes hospitalizados y externos (% NR)	RIS: 4.93 (NR)	ARI: 4.63 (NR) 5 (fixed) ARI: 4.79 (NR) 10 (fixed) ARI: 5.07 (NR) 20 (fixed)

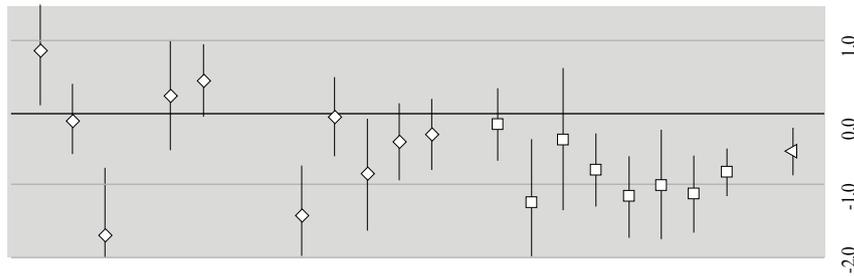
**Tabla 1.** Estudio, características de paciente y tratamiento (Continuación)

Estudio	Fármacos	Nº de pacientes	Riesgo de sesgo*	Enmascaramiento	Variable primaria	Análisis	Duración del estudio (semanas)	Contexto	Dosis de monoterapia, mg/d: media (rango)	Dosis de grupo con aumento, mg/d: media (rango)
Kane et al. <sup>73</sup> (EEUU)	QTP/RIS 1 ARI	T: 323 M: 155 A: 158	1	DB	Eficacia	ITT	16	Pacientes externos	QTP/RIS: 513/4.6 (400-800/4-8)	ARI: 10.3 (2-15)
Lee et al. <sup>74</sup> (Corea)	RIS 1 ARI	T: 35 M: 18 A: 17	2	DB	Efectos adversos	ITT	12	Pacientes hospitalizados	RIS: 3 (NR)	ARI: 10 (fixed)
Liu et al. <sup>48</sup> (China)	RIS 1 ARI	T: 86 M: 27 A: 59	1	DB	Efectos adversos	ITT	4	Pacientes hospitalizados	RIS: NR (>4)	ARI: 5 (fixed)
Ou et al. <sup>75</sup> (China)	OLZ 1 ARI	T: 70 M: 35 A: 35	1	OL	Eficacia	OC	8	Pacientes hospitalizados	OLZ: 18.2 (NR)	ARI: 10 (fixed)
Yasui-Furukori et al. <sup>76</sup> (Japón)	RIS/OLZ 1 ARI	T: 36 M: 18 A: 18	1	DB	Efectos	OC	12	Pacientes externos	RIS/OLZ: 5.0/12.5 (3-8/5-20)	ARI: 15.2 (6-30)
Zhao <sup>77</sup> (China)	RIS 1 ARI	T: 56 M: 28 A: 28	1	OL	Efectos adversos	NR	12	Pacientes hospitalizados y externos (% NR)	RIS: NR (3-8)	ARI: 10 (fixed)
Zhou et al. <sup>78</sup> (China)	RIS 1 ARI	T: 100 M: 50 A: 50	0	OL	Efectos adversos	NR	24	Pacientes hospitalizados	RIS: NR (4-6)	ARI: 5 (fixed)
Liang & Liu <sup>79</sup> (China)	ARI 1 CLZ	T: 65 M: 33 A: 32	1	OL	Eficacia	ITT	8	NR	ARI: NR (20-30)	CLZ: NR (25-100)
Kotler et al. <sup>80</sup> (Israel)	OLZ 1 SUL	T: 17 M: 8 A: 9	2	OL	Eficacia	ITT	8	Pacientes hospitalizados	OLZ: 22.5 (20-30)	SUL: 600 (fixed)

\*Número de juicios de bajo riesgo; T, total; M, monoterapia; A, aumento; OL, abierto; DB, doble ciego; ITT, por intención de tratar; OC, casos observados; CLZ, clozapina; FLU, flufenazina; PIM, pimozida; ARI, aripiprazol; PAL, paliperidona, RIS, risperidona; SER, sertindol; SUL, sulpirida; ZIP, ziprasidona; HAL, haloperidol; QTP, quetiapina; OLZ, olanzapina; NR, no informada

Reducción de síntomas generales

Estudios de alta calidad	SMD	IC del 95%		P
		Límite inferior	Límite superior	
Anil Yagcioglu et al. <sup>68</sup>	0,860	0,110	1,610	0,025
Chang et al. <sup>65</sup>	-0,108	-0,611	0,395	0,674
Freudenreich et al. <sup>62</sup>	-1,706	-2,643	-0,769	<0,001
Friedman et al. <sup>53</sup>				
Gunduz-Bruce et al. <sup>54</sup>	0,243	-0,515	1,001	0,530
Honer et al. <sup>64</sup>	0,447	-0,045	0,939	0,075
Josiassen et al. <sup>65</sup>				
Kane et al. <sup>73</sup>				
Muscateello et al. <sup>71</sup>	-1,431	-2,125	-0,736	<0,001
Nielsen et al. <sup>68</sup>	-0,051	-0,606	0,503	0,857
Shiloh et al. <sup>69</sup>	-0,855	-1,636	-0,074	0,032
Weiner et al. <sup>67</sup>	-0,408	-0,952	0,137	0,143
Alta calidad en general	-0,299	-0,783	-0,185	0,226
Estudios de baja calidad				
Guam <sup>68</sup>	-0,155	-0,661	0,352	0,550
Jiang et al. <sup>70</sup>	-1,243	-2,117	-0,369	0,005
Kotler et al. <sup>80</sup>	-0,367	-1,356	0,621	0,466
Liang & Liu <sup>79</sup>	-0,798	-1,299	-0,297	0,002
Liu et al. <sup>48</sup>	-1,164	-1,726	-0,602	<0,001
Muscateello et al. <sup>59</sup>	-0,988	-1,737	-0,239	0,010
Sun et al. <sup>60</sup>	-1,119	-1,655	-0,584	<0,001
Baja calidad en general	-0,828	-1,155	-0,501	0,000
General	-0,530	-0,866	-0,194	0,002



Respuesta definida según estudio

Estudios de alta calidad	SMD	IC del 95%		P
		Límite inferior	Límite superior	
Anil Yagcioglu et al. <sup>68</sup>	0,500	0,184	1,356	0,173
Chang et al. <sup>65</sup>				
Freudenreich et al. <sup>62</sup>	2,364	0,246	22,700	0,456
Friedman et al. <sup>53</sup>	0,360	0,040	3,239	0,362
Gunduz-Bruce et al. <sup>54</sup>	0,862	0,294	2,528	0,786
Honer et al. <sup>64</sup>	0,667	0,266	1,668	0,386
Josiassen et al. <sup>65</sup>	3,500	0,826	14,833	0,089
Kane et al. <sup>73</sup>	1,014	0,776	1,325	0,917
Muscateello et al. <sup>71</sup>	1,000	0,153	6,553	1,000
Nielsen et al. <sup>68</sup>	6,000	0,863	41,729	0,070
Shiloh et al. <sup>69</sup>	1,133	0,310	4,142	0,850
Weiner et al. <sup>67</sup>	0,998	0,716	1,390	0,990
Alta calidad en general	1,074	0,937	1,231	0,305
Estudios de baja calidad				
Guam <sup>68</sup>				
Jiang et al. <sup>70</sup>				
Kotler et al. <sup>80</sup>	1,143	0,978	1,336	0,094
Liang & Liu <sup>79</sup>	2,130	1,337	3,393	0,001
Liu et al. <sup>48</sup>				
Muscateello et al. <sup>59</sup>	1,790	1,050	3,050	0,032
Sun et al. <sup>60</sup>	1,303	1,035	1,640	0,024
Baja calidad en general	1,186	0,992	1,418	0,061
General				

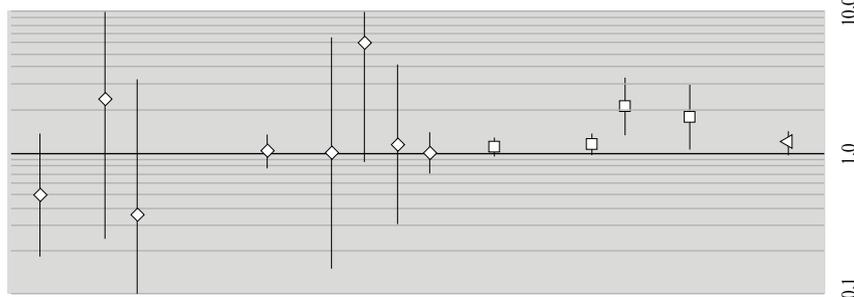
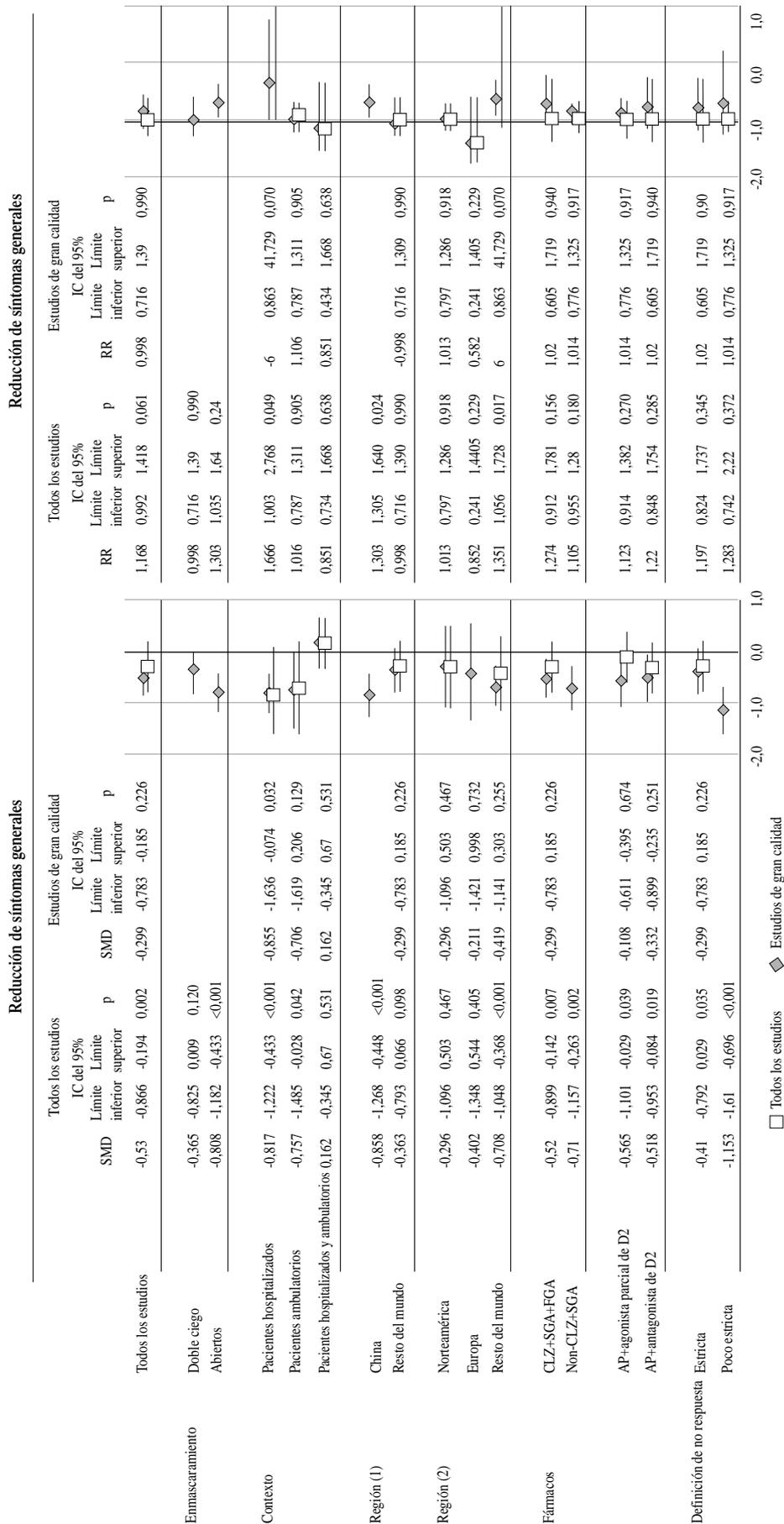


Figura 2. Gráficos de bosque de reducción de síntomas generales y respuesta definida por estudio. SMD, diferencia media normalizada; RR, cociente de riesgo.



**Figura 3.** Variables primarias, análisis de subgrupos y metarregresión en estudios con eficacia como criterio principal de valoración. SMD, diferencia media estandarizada; RR, cociente de riesgo; CLZ, clozapina; SGA, antipsicótico de segunda generación; FGA, antipsicótico de primera generación; AP, antipsicótico.

0,001), no en los estudios a doble ciego (n = 10, N = 409, SMD = -0,37, IC del 95%: -0,83 a 0,10, p = 0,120) y de gran calidad (n = 9, N = 378, SMD = -0,30, IC del 95%: -0,78 a 0,19, p = 0,226) (Figuras 2 y 3). Los gráficos en embudo y la prueba de Egger no indicaron sesgo de publicación (p = 0,320).

En los análisis de subgrupos, el aumento de antipsicótico fue superior en determinados contextos (solo pacientes hospitalizados: n = 6, N = 316, SMD = -0,82, IC del 95%: -1,22 a -0,43, p < 0,001; solo pacientes ambulatorios: n = 5, N = 247, SMD = -0,76, IC del 95%: -1,49 a -0,03, p = 0,042) y (China: n = 5, N = 269, SMD = -0,86, IC del 95%: -1,27 a -0,45, p < 0,001; países no norteamericanos y europeos: n = 8, N = 374, SMD = -0,71, IC del 95%: -1,05 a -0,37, p < 0,001). Sin embargo, la superioridad en estos subgrupos no fue evidente en los estudios de gran calidad (Figura 3).

Los hallazgos con respecto a la reducción de los síntomas se redujeron en estudios de aumento de clozapina con un antipsicótico de segunda generación (SGA) o un antipsicótico de primera generación (FGA) (n = 14, N = 612, SMD = -0,52, IC del 95%: -0,90 a -0,14, p = 0,007), clozapina con un SGA (n = 12, N = 528, SMD = -0,52; IC del 95%: -0,93 a -0,11, p = 0,012) y SGA sin clozapina con un SGA (n = 2, N = 82, SMD = -0,71, IC del 95%: -1,16 a -0,26, p = 0,002); estudios que aumentaron con un agonista parcial de D2 (n = 4, N = 214, SMD = -0,57, IC del 95%: -1,10 a -0,03, p = 0,039) y los que aumentaron con antagonistas de receptores D2 (n = 12, N = 480, SMD = -0,52, IC del 95%: -0,95 a -0,08, p = 0,019). Los resultados persistieron independientes de la definición de ninguna respuesta (estrictos,  $\geq 2$  fracasos en estudios adecuado frente a indulgentes,  $\geq 1$  un fracaso en estudio adecuado): respectivamente, n = 13, N = 542, SMD = -0,41, IC del 95%: -0,79 a 0,03, p = 0,035; y n = 2, N = 86, SMD = -1,15, IC del 95%: -1,61 a -0,70, p < 0,001). Sin embargo, de nuevo las diferencias fueron no significativas cuando se analizaron únicamente los estudios de gran calidad (Figura 3).

En los análisis de metarregresión, un mayor cociente de aumento-a-monoterapia en la dosis equivalente a clorpromazina (p = 0,019) y mayores puntuaciones iniciales en BPRS convertida a PANSS (p = 0,011) se asociaron a menos mejoría de los síntomas, en tanto que estudios con alto riesgo de sesgo moderaron casi en forma significativa una mayor mejoría con el aumento de antipsicótico (p = 0,50). La influencia de las puntuaciones en BPRS convertida a PANSS se produjo en estudios de gran calidad (p = 0,033), en tanto que los otros factores fueron no significativos.

La respuesta, según se definió por una reducción de  $\geq 20\%$  en PANSS/BPRS (n = 10), una reducción de  $\geq 25\%$  en PANSS (n = 3) y una reducción de  $\geq 20\%$  en PANSS o un CGI-I de 1 o 2 (n = 1), no fueron diferentes entre el aumento de antipsicótico y la monoterapia (n = 14, N = 938, RR = 1,19, IC del 95%: 0,99 a 1,42, p = 0,061). En los análisis de subgrupos, el aumento de antipsicóticos fue superior en estudios abiertos y de baja calidad (n = 4, N = 245, RR = 1,30, IC del 95%: 1,04 a 1,64, p = 0,024) pero no en los estudios a doble ciego y de gran calidad (n = 10, N = 693, RR = 1,00, IC del 95%: 0,72 a 1,39, p = 0,990) (Figura 2). Los gráficos en embudo y la prueba de Egger no indicaron sesgo de publicación (p = 0,508).

El aumento de antipsicótico fue de nuevo superior en estudios de solo pacientes hospitalizados (n = 4, N = 207, RR = 1,67,

IC del 95%: 1,00 a 2,77, p = 0,049), estudios chinos (n = 4, N = 245, RR = 1,30, IC del 95%: 1,04 a 1,64, p = 0,024) y estudios no norteamericanos y europeos (n = 5, N = 273, RR = 1,35, IC del 95%: 1,06 a 1,73, p = 0,017) (Figura 3). En estos subgrupos, el número de estudios de gran calidad fue  $\leq 1$ , lo que no permitió análisis separados. No hubo ninguna ventaja de alguna combinación específica de antipsicótico, o dependiente de la definición de ninguna respuesta. No surgió ningún moderador significativo de la respuesta al tratamiento. No se observaron diferencias intergrupales con respecto a la suspensión por ineficacia (n = 6, N = 596, RR = 1,08, IC del 95%: 0,44 a 2,67, p = 0,870), impresión clínica global (n = 8, N = 403, SMD = -0,01, IC del 95%: -0,32 a 0,30, p = 0,947), síntomas positivos (n = 14, N = 604, SMD = -0,25, IC del 95%: -0,66 a 0,16, p = 0,230), síntomas generales (n = 4, N = 144, SMD = -0,73, IC del 95%: -1,91 a 0,46, p = 0,229) y funcionamiento (n = 2, N = 80, SMD = -0,36, IC del 95%: -1,19 a 0,47, p = 0,389).

### **Eficacia y tolerabilidad de la monoterapia con antipsicótico frente a aumento de antipsicótico (serie de datos completos)**

La serie de datos completos (estudios enfocados en eficacia más enfocados en efectos adversos) consistió en 31 estudios (N = 2.073) (véase Tabla 1). La media en la puntuación de BPRS convertida a PANSS fue más alta en los estudios enfocados en la eficacia (muestra total =  $79,7 \pm 10,8$ , estudios sobre la clozapina =  $79,3 \pm 9,6$ , estudios sin clozapina =  $81,7 \pm 15,9$ ) que en los enfocados en efectos adversos (muestra total =  $67,4 \pm 9,2$ , estudios sobre clozapina =  $71,5$ , estudios sin clozapina =  $66,6 \pm 9,9$ ).

La suspensión por todas las causas (n = 22, N = 1.482, RR = 1,13, IC del 95%: 0,90 a 1,42, p = 0,284) y la suspensión relacionada con intolerabilidad (n = 11, N = 949, RR = 0,87, IC del 95%: 0,50 a 1,50, p = 0,611) no fue diferente entre el aumento de antipsicótico y la monoterapia.

Los síntomas negativos mejoraron con el aumento del antipsicótico (n = 18, N = 931, SMD = -0,38, IC del 95%: -0,63 a -0,13, p = 0,003), pero en los análisis de subgrupo este efecto fue solo significativo en estudios que aumentaron los antagonistas de D2 con un agonista parcial de D2 (n = 8, N = 532, SMD = -0,41, IC del 95%: -0,79 a -0,03, p = 0,036), no cuando se combinaron dos antagonistas de D2 (n = 10, N = 399, SMD = -0,36, IC del 95%: -0,72 a 0,01, p = 0,055). Estos hallazgos se reprodujeron en estudios de gran calidad (4 estudios que aumentaron los antagonistas de D2 con un agonista parcial de D2, N = 355, SMD = -0,28; IC del 95%: -0,55 a -0,009, p = 0,043). En los análisis exploradores de subgrupo y metarregresión no surgió ningún moderador relevante de la mejora de síntomas negativos con un agonista parcial de D2.

El aumento de antipsicótico y la monoterapia no fueron diferentes por lo que respecta a síntomas depresivos (n = 10, N = 351, SMD = -0,69, IC del 95%: -1,42 a 0,05, p = 0,066).

Surgieron pocas diferencias en los efectos adversos. El aumento de antagonista D2 se relacionó con menos insomnio (n = 3, N = 169, RR = 0,26, IC del 95%: 0,08 a 0,86, p = 0,028), pero más incremento de la prolactina (n = 2, cada una representando el aumento con risperidona, N = 74, SMD = 2,20, IC del 95%: 0,43 a 3,96, p = 0,015), en tanto que el aumento de antagonista

de D2 con aripiprazol se asoció a una disminución de las concentraciones de prolactina ( $n = 9$ ,  $N = 450$ ,  $SMD = -1,60$ , IC del 95%:  $-2,19$  a  $-1,01$ ,  $p < 0,001$ ) y del peso corporal ( $n = 6$ ,  $N = 260$ ,  $WMD = -0,93$ , IC del 95%:  $-1,77$  a  $-0,09$ ,  $p = 0,030$ ).

## DISCUSIÓN

Si bien algunos metanálisis previos han analizado la eficacia de la combinación de estrategias de “polifarmacia” en la esquizofrenia<sup>20,21,31,32</sup>, este es el primer metanálisis de estudios aleatorizados controlados que se enfoca exclusivamente en estrategias de aumento (es decir, añadir un segundo antipsicótico después de la falta de respuesta al primero) en comparación con el tratamiento continuado con un antipsicótico (con adición de placebo en los estudios con enmascaramiento), independientemente del antipsicótico inicial.

Aunque nuestro metanálisis previo, publicado en 2009<sup>20</sup>, incluyó 19 estudios y 1.229 pacientes, solo 6 estudios con únicamente 197 pacientes fueron estudios de “aumento”, los cuales son los únicos verdaderamente relevantes, ya que desde el punto de vista clínico reflejan el tratamiento de pacientes resistentes o sin respuesta. En el estudio actual, aumentamos los datos metanalizados de 6 a 31 estudios y de 197 a 2.073 pacientes. Este mayor número de estudios permitió una evaluación de los diversos dominios de síntomas más allá de la respuesta definida por estudio, más la evaluación de efectos adversos y análisis de subgrupo y metarregresión, lo que incluye el análisis del efecto de estudios abiertos frente a estudios con enmascaramiento.

En contraste con metanálisis previos<sup>20,20</sup>, en los cuales las tasas de respuesta han sido significativamente mayores en el grupo con polifarmacia antipsicótica que mezcló estudios de inicio concomitante y de aumento (número necesario a tratar = 7), el metanálisis actual no proporciona ninguna evidencia de una mayor eficacia del aumento de antipsicótico en estudios de gran calidad con enmascaramiento para la respuesta al antipsicótico o la reducción de los síntomas. Este hallazgo parece señalar que los sesgos de expectativa y relevancia, también presentes en la atención clínica, pueden subyacer a las mejoras observadas y a la toma de decisiones cuando se aumenta un antipsicótico a otro.

Si bien en los estudios enfocados en la eficacia los síntomas totales disminuyeron significativamente más en el grupo con aumento, este efecto se debió a los estudios abiertos y a los que utilizaron análisis de OC. Notablemente, la no significación con respecto a la reducción de los síntomas totales en estudios de gran calidad no fue impulsada por menos estudios y ensanchamiento de los intervalos de confianza. Más bien, se incluyeron más estudios de alta calidad que de baja calidad (nueve frente a siete) y los intervalos de confianza permanecieron casi idénticos, en tanto que la magnitud de efecto intergrupar fue mucho más pequeña en los estudios con gran calidad. Por otra parte, en los estudios enfocados en la eficacia no se observó ninguna diferencia entre el aumento de antipsicótico y la monoterapia por lo que respecta a la tasa de respuesta, pero de nuevo, en el subgrupo de estudios de baja calidad se observó la superioridad del grupo con aumento.

Se careció de evidencia respecto a la mejoría de los síntomas y la respuesta al tratamiento para el aumento de clozapina

o antipsicóticos diferentes a la clozapina (siendo sorprendentemente infrecuentes los estudios sobre lo último). El beneficio antes identificado con respecto al aumento de la clozapina con un segundo antipsicótico<sup>31</sup> no se pudo confirmar en estudios con enmascaramiento y en los que utilizaron datos de ITT. Los metanálisis previos que se enfocaron en estrategias de tratamiento concomitante con antipsicótico que incluyeron clozapina<sup>21,31,32</sup> tuvieron mucho menos estudios (estudios de aumento: 5-14 frente a 20 en nuestro metanálisis; pacientes: 187-734 frente a 1,112 en nuestro metanálisis) y en un caso<sup>21</sup> estudios combinados de aumento de antipsicótico y de inicio concomitante.

Pese a los resultados generables desfavorables en los estudios con gran calidad para los síntomas totales, positivos y generales, la impresión clínica global, la depresión, la respuesta al tratamiento y la suspensión del estudio, el aumento de antagonistas de D2 con un agonista parcial de D2 se asoció a una reducción significativa de los síntomas negativos, un hallazgo que se confirmó en estudios de gran calidad. Puesto que el tratamiento de los síntomas negativos sigue siendo un enorme reto en la esquizofrenia<sup>81,82</sup>, estos hallazgos basados en ocho estudios (que incluyen cuatro estudios de gran calidad) claramente exigen más investigación, sobre todo que compare el aumento con un agonista de D2 parcial frente al cambio de un agonista de D2 parcial. Dado que dos nuevos agonistas parciales de D2, brexpiprazol<sup>13</sup> y cariprazina<sup>84</sup> fueron aprobados recientemente para la esquizofrenia, resultara interesante ver si los beneficios potenciales para los síntomas negativos se extienden a estos otros fármacos.

A diferencia de la noción generalmente establecida de que la polifarmacia antipsicótica conlleva más riesgo de efectos adversos<sup>22</sup>, esto solo se observó con respecto al mayor incremento de la prolactina cuando se combinaron dos antagonistas de D2. En cambio, la combinación de dos antagonistas de D2 se asoció a menos insomnio, en tanto que el aumento de agonista parcial de D2 aripiprazol dio lugar a menores concentraciones de prolactina y a una reducción del peso corporal.

La falta de eficacia superior del aumento de antipsicótico en estudios de gran calidad contrasta con la creencia y la práctica clínica común, en la que el tratamiento concomitante con antipsicótico suele implementarse para la no respuesta a la monoterapia antipsicótica<sup>12</sup>. Sin embargo, la evaluación clínica de la mejora con el aumento antipsicótico refleja los hallazgos de estudios abiertos, que indican que en contextos clínicos las expectativas de pacientes y profesionales clínicos pueden traducirse en resultados favorables percibidos. Se necesitan extensos estudios aleatorizados controlados pragmáticos de las estrategias de aumento de antipsicótico llevados a cabo en contextos y muestras generalizables para confirmar que el aumento de antipsicótico carece de ventajas en cuanto a eficacia, ya que no podemos descartar del todo un sesgo de selección de pacientes menos graves que estuvieron de acuerdo en participar en estudios con enmascaramiento. Sin embargo, esta posibilidad parece relativamente baja, ya que la media inicial de la gravedad de los síntomas totales en BPRS convertida a PANSS fue del orden aproximado de 80 en estos individuos previamente tratados, y la gravedad de los síntomas totales en BPRS convertida a PANSS no moderó en grado significativo los resultados.

En los análisis de metarregresión, una menor mejoría de los síntomas se asoció a una mayor dosis equivalente de clorpromazina en los grupos con aumento frente a monoterapia, y a una mayor gravedad inicial de los síntomas, permaneciendo significativa esta última relación en estudios de gran calidad. Estos hallazgos parecen indicar que el aumento de antipsicótico es incluso menos eficaz en pacientes más graves y en los que necesitan dosis de antipsicótico más altas. Como alternativa, las dosis totales de antipsicótico más altas en los grupos con combinación pueden ser un reflejo de la falta de mejora inicial, lo que induce al incremento de la dosis. Esta relación también podría deberse a un mayor bloqueo de la dopamina que da lugar a menos mejoría a consecuencia de síntomas negativos secundarios u otros efectos desfavorables.

Aunque la moderación de menos eficacia por la mayor gravedad inicial de los síntomas contradice a un metanálisis reciente<sup>85</sup>, estos resultados corresponden a pacientes con exacerbaciones agudas en quienes la mayor gravedad inicial de los síntomas dio más margen para la mejoría. A la inversa, en nuestro metanálisis, un número considerable de pacientes probablemente se benefició en cierto grado de la monoterapia antipsicótica en el pasado, de manera que la mayor gravedad de los síntomas residuales probablemente es un indicador de menos respuesta al tratamiento.

Los resultados de este estudio deben interpretarse tomando en cuenta algunas limitaciones. Estas comprenden: a) el número todavía relativamente pequeño de estudios a doble ciego que comparan el aumento de antipsicótico con la monoterapia en la esquizofrenia. Sobre todo para el aumento de antipsicóticos diferentes a la clozapina y para los pares de tratamiento concomitante con antipsicótico específico; b) la heterogeneidad en origen del estudio, diseño, definición y grado de respuesta insuficiente a la monoterapia, mediciones y variables; c) el número limitado de estudios que informan síntomas negativos y depresivos así como efectos adversos, los cuales a menudo no se evaluaron o no se comunicaron en forma exhaustiva; d) la influencia potencial de diferencias culturales o étnicas (aunque abordamos efectos regionales en análisis de subgrupos planificados de antemano, no obstante el efecto de estudios de China se imbricó casi 100% con una señal de eficacia solo detectada en estudios abiertos o de baja calidad); e) la exclusión de estudios enfocados en efectos adversos de los análisis de eficacia para reducir la heterogeneidad (respaldada por una media de > 10 puntos más baja en la gravedad de los síntomas en BPRS convertida a PANSS en los estudios enfocados en efectos secundarios por contraposición a los enfocados en la eficacia); f) la combinación de estudios de aumento de la clozapina y antipsicóticos diferentes a la clozapina, que potencialmente representa diferentes subgrupos de pacientes (aunque la media inicial de las puntuaciones totales en BPRS convertida a PANSS fueron equivalentes, y los análisis de subgrupos reprodujeron los resultados tanto en los estudios con clozapina como sin clozapina); g) la restricción de la diferenciación entre alta calidad y baja calidad en cuanto al enmascaramiento y análisis de datos (aunque la herramienta de riesgo de sesgo claramente confirmó diferencias en la calidad sin tener una influencia significativa en el análisis de metarregresión, lo que indica que sesgos de influencia importantes fueron captados a través de la clasificación del enmascaramiento/ITT); h) la falta de ajuste para múltiples comparaciones

(no obstante, el ajuste para múltiples comparaciones habría aumentado el nivel de no significancia de las diferencias entre los grupos); i) el efecto potencial del incumplimiento y j) la falta de datos detallados para determinar si el efecto del aumento del agonista parcial fue principalmente en los síntomas negativos primarios o secundarios.

En resumen, los datos de este estudio indican que se carece de evidencia de alta calidad para el aumento de antipsicótico en pacientes con esquizofrenia, lo cual es aplicable también a los pacientes con respuesta inadecuada a la clozapina. La relevancia clínica de la ventaja de los síntomas negativos del tratamiento complementario con agonista parcial de D2 debe evaluarse más a fondo. Así mismo, es necesario comparar los efectos del aumento con un agonista parcial de D2 frente a un cambio a un agonista parcial de D2 sobre los síntomas negativos antes que se puedan considerar estos resultados para el tratamiento clínico. El tratamiento de aumento con antipsicótico también debe compararse con la monoterapia antipsicótica a dosis alta o el aumento con intervenciones psicosociales. Así mismo, las estrategias de aumento antipsicótico sin clozapina deben compararse con un cambio a la clozapina o con un mejor cumplimiento, incluyendo la monoterapia con un antipsicótico inyectable de acción prolongada, las cuales representan opciones más aceptables para abordar la falta de respuesta a antipsicótico. Otra brecha es la evaluación sistemática de los efectos adversos del aumento de antipsicótico, que se extiende también a la cognición, el funcionamiento y el bienestar subjetivo. Por último, se necesitan más estudios de alta calidad para analizar el aumento de antipsicótico en pacientes no tratados con clozapina a través de dominios de resultados relevantes, incluyendo pacientes con una bien definida respuesta insuficiente a la monoterapia con antipsicótico.

## AGRADECIMIENTO

Este estudio fue respaldado en parte por el Centro Avanzado para Intervención y Servicios para el Estudio de la Esquizofrenia del Hospital Zucker Hillside del National Institute of Mental Health (NIMH) (apoyo económico número P30MH090590).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
2. Jones PB, Barnes TRE, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
4. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.
5. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and metaanalysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.

6. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
7. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1751-62.
8. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
9. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 2):1-56.
10. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:520-32.
11. Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of psychiatric disorders in China. Beijing: Chinese Medical Association, 2003.
12. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012;138:18-28.
13. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res* 2011;131:58-62.
14. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS et al. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1377-88.
15. Clark RE, Bartels SJ, Mellman T et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28:75-84.
16. Nielsen J, Dahm M, Lublin H et al. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010;24:965-71.
17. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:661-81.
18. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
19. Tapp A, Wood AE, Secrest L et al. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54:55-9.
20. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.
21. Barbui C, Signoretti A, Mule S et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35:458-68.
22. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M et al. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:527-42.
23. Rupnow MFT, Greenspan A, Gharabawi GM et al. Incidence and costs of polypharmacy: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2815-22.
24. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE et al. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:19.
25. Baandrup L, Sørensen J, Lublin H et al. Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. *Eur J Health Econ* 2012;13:355-63.
26. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-26.
27. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
28. Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl. 17):12-20.
29. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects? A cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011;11:118.
30. Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1124-30.
31. Taylor DM, Smith L, Gee SH et al. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:15-24.
32. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38:1003-11.
33. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:323-30.
34. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:321-2.
35. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
38. Ventura J, Lukoff KH, Nuechterlein KH et al. Manual for the Expanded Brief Psychiatric Rating Scale. *Int J Methods Psychiatr Res* 1993;3:227-44.
39. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
40. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
41. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
42. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
43. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990;3:247-51.
44. Hall RCW. Global Assessment of Functioning: a modified scale. *Psychosomatics* 1995;36:267-75.
45. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
46. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
47. Chen J-X, Su Y-A, Bian Q-T et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:130-40.
48. Liu L, Qi SG, Dong XH et al. A placebo-controlled trial of adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Chin J Health Psychol* 2011;19:1288-90.
49. Leucht S, Rothe P, Davis JM et al. Equipercenile linking of the BPRS and the PANSS. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:956-9.

50. Egger M, Davey Smith G, Schneider Met al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
51. Duval S, Tweedie R. A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000;95:89-98.
52. Liu YD, Huang WF, Huang SJ. A control study of clozapine combined with fluphenazine in refractory schizophrenia. *Med J Chin People's Health* 2008;20:1274.
53. Friedman JI, Lindenmayer J-P, Alcantara F et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1289-95.
54. Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R et al. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:344-7.
55. Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al. Aripiprazole augmentation in clozapinetreated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69:720-31.
56. Fan X, Borba CPC, Copeland P et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:217-26.
57. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie J-P et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:1115-25.
58. Guan Y. The efficacy and safety of aripiprazole combined with clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J Bengbu Med Coll* 2014;39: 1084-6.
59. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127:93-9.
60. Sun WH, Chen Y, Wang KY. The study of combining clozapine and aripiprazole for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Med J Chin People's Health* 2012;24:2592-4.
61. Lin P, Cheng J, Mao G. Paliperidone ER combined with clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia. *Hebei Med* 2014;20:1668-71.
62. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo- controlled trial. *Schizophr Res* 2007;92:90-4.
63. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72.
64. Honer WG, Thornton AE, Chen EYH et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-82.
65. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-6.
66. Hu X. Clozapine combined with risperidone in replacement of single clozapine in schizophrenia treatment. *Med J Chin People's Health* 2014;26:21-2.
67. Weiner E, Conley RR, Ball MP et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2274-83.
68. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:173-8.
69. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
70. Jiang T, Zhang YF, Chi Y et al. The treatment efficacy of clozapine combined with ziprasidone in refractory schizophrenia. *Clin J Postgrad Med* 2011;34:62-4.
71. Muscatello MRA, Pandolfo G, Mico U et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:129-33.
72. Shim JC, Shin JG, Kelly DL et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1404-10.
73. Kane JM, Correll CU, Goff DC et al. A multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-57.
74. Lee BJ, Lee SJ, Kim MK et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:60-6.
75. Ou Y, Shi J, Chen F. The effect of aripiprazole on serum levels of Insulinlike Growth factor-1 in schizophrenia treatment with olanzapine. *Chin J Health Psychol* 2014;22:161-3.
76. Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N et al. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 2012;26:806-12.
77. Zhao YQ. A control study on aripiprazole reduces risperidone-induced weight gain and increase of prolactin in patients with schizophrenia. *Sichuan Ment Health* 2013;26:122-3.
78. Zhou P, Liu LQ, Hao JF et al. The study of aripiprazole on preventing the hyperprolactinemia induced by antipsychotics on female. *J Int Psychiatry* 2014;41:69-72.
79. Liang Y, Liu MD. A control study of aripiprazole combined with low-dose clozapine in female schizophrenia. *J Clin Psychosom Dis* 2013;10:3.
80. Kotler M, Strous RD, Reznik I et al. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:23-6.
81. Millan MJ, Fone K, Steckler T et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:645-92.
82. Rabinowitz J, Berardo CG, Bugarski-Kirola D et al. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis. *Schizophr Res* 2013;150:339-42.
83. Correll CU, Skuban A, Ouyang J et al. Efficacy and safety of bexiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:870-80.
84. Kane JM, Zukin S, Wang Y et al. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367-73.
85. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry* 2015;72:14-21.

DOI:10.1002/wps.20387

# ¿Ha reducido la prevalencia de trastornos mentales comunes el incremento del tratamiento? Análisis de la evidencia de cuatro países

ANTHONY F. JORM<sup>1</sup>, SCOTT B. PATTEN<sup>2</sup>, TRAOLACH S. BRUGHA<sup>3</sup>, RAMIN MOJTABAI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia; <sup>2</sup>Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Canada; <sup>3</sup>Department of Health Sciences, College of Medicine, Biological Sciences and Psychology, University of Leicester, Leicester General Hospital, Leicester, UK; <sup>4</sup>Department of Mental Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

*Muchas personas que se identifican como portadoras de trastornos mentales comunes en las encuestas entre la población no reciben tratamiento. La modelación ha señalado que cerrar esta “brecha de tratamiento” debiera reducir la prevalencia de estos trastornos en la población. Para evaluar los efectos de reducir la brecha de tratamiento en países industrializados, se analizaron datos de 1990 a 2015 de cuatro países angloparlantes: Australia, Canadá, Inglaterra y Estados Unidos. Estos datos muestran que la prevalencia de los trastornos y síntomas afectivos y por ansiedad no ha disminuido, pese a los incrementos considerables de tratamiento, sobre todo antidepresivos. Se consideraron varias hipótesis para esta falta de mejora. No hubo ningún apoyo para la hipótesis de que las reducciones de la prevalencia debidas a tratamiento se han visto encubiertas por el incremento de los factores de riesgo. Sin embargo, hubo poca evidencia relevante para la hipótesis de que las mejoras se han visto enmascaradas por la mayor notificación de síntomas a causa de la mayor percepción de los trastornos mentales comunes por el público o la disposición a revelarlos. Una hipótesis más fuertemente apoyada para la falta de mejora es que gran parte del tratamiento proporcionado no cumple las normas mínimas de las directrices de ejercicio clínico y no está dirigido de manera óptima a quienes tienen máxima necesidad. La falta de atención a la prevención de trastornos mentales comunes también puede ser un factor. Reducir la prevalencia de trastornos mentales comunes sigue siendo un reto no resuelto para los sistemas de salud a nivel global que puede exigir más atención a la “brecha de calidad” y a la “brecha de prevención”. Así mismo, hay la necesidad de que los países vigilen los resultados utilizando medidas estandarizadas de la prestación de servicios y trastornos mentales en el curso del tiempo.*

**Palabras clave:** Trastornos mentales comunes, depresión, trastornos por ansiedad, prevalencia, antidepresivos, terapias psicológicas, brecha de tratamiento, calidad de tratamiento, prevención.

(*World Psychiatry* 2017;15:90-99)

Encuestas nacionales en diversos países han revelado que los trastornos mentales son frecuentes y una fuente importante de discapacidad<sup>1</sup>. Sin embargo, muchos casos no se tratan, incluso en personas con trastornos muy graves. En países industrializados, un 36% a un 50% de los casos graves no se trataron en el año previo, en tanto que en los países en vías de desarrollo la situación es todavía peor, y un 78% a un 86% no se tratan. Se ha propuesto que los servicios de tratamiento necesitan expandirse para reducir la prevalencia y la repercusión de los trastornos mentales<sup>2</sup>.

La “brecha de tratamiento” es tan preocupante que el Informe de Salud Mundial del 2001 hizo diez recomendaciones para abordarla, entre ellas, volver más accesible el tratamiento psiquiátrico en la atención primaria, aumentar la disponibilidad de los fármacos psicoactivos e incrementar la capacitación de los profesionales de la salud mental<sup>3</sup>. Los datos de simulación señalaron que aumentar el tratamiento basado en evidencia reduciría la morbilidad de los trastornos mentales en la población<sup>4</sup> y proporcionaría una recuperación económica de la inversión<sup>5</sup>.

El objetivo del presente artículo es analizar evidencia de cuatro países angloparlantes industrializados –Australia, Canadá, Inglaterra (la mayor parte de la población del Reino Unido) y Estados Unidos– en relación a si los aumentos en el suministro de tratamiento se han relacionado con una disminución de la prevalencia de trastornos mentales comunes. Se escogieron estos países porque tienen los datos necesarios, cuentan con sistemas de salud mental conocidos por los autores y representan una prueba adecuada para determinar si el aumento de los servicios mejora la salud mental de la población.

El enfoque es en los trastornos afectivos y por ansiedad en los adultos, que son la principal fuente de morbilidad de tras-

tornos mentales. Se analizaron medidas diagnósticas y datos de escalas de síntomas. Si bien las entrevistas diagnósticas por el lego y las escalas de síntomas autonotificados son medidas imperfectas de estos trastornos mentales, la congruencia de los hallazgos entre los métodos de evaluación respalda las conclusiones con respecto a si ha ocurrido algún cambio.

Se identificaron artículos mediante una búsqueda de estudios publicados entre 1990 y 2015 en PubMed utilizando los términos: (Australia O Canadá O “Gran Bretaña” O Inglaterra O “Reino Unido” O “Estados Unidos”) Y (“estrés psíquico O depresión O “trastornos depresivo” O “ansiedad” O “trastorno por ansiedad”) Y (epidemiología o terapéutica) Y tendencias.

Se consideraron relevantes los artículos si abordaban tendencias longitudinales de la prevalencia o el tratamiento y se basaban en evaluaciones en más de un momento. No se consideraron estudios basados en análisis de estudios de diferentes cohortes en la misma encuesta en el curso del tiempo. Los informes seleccionados se complementaron con la búsqueda manual de citas bibliográficas de los artículos identificados y de cualquier literatura gris de que tuviesen conocimiento los autores en sus países respectivos.

## AUSTRALIA

### Cambios en el tratamiento

En Australia ha habido un crecimiento considerable general en los recursos asignados a la atención psiquiátrica, y el gobierno ha tenido un dispendio total que se incrementó en 178% en

términos reales entre 1992-1993 y 2010-2011. Este cambio en el dispendio en salud mental se ha acompañado de un incremento del 35% en la fuerza de trabajo psiquiátrica per capita empleada por los estados y los territorios.

La utilización de antidepresivo demostró un aumento del 352% (en términos de dosis diarias por 1000 personas por día) de 1990 a 2002, lo que se asoció principalmente a la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)<sup>7</sup>. Esta tendencia continuó en la década de los 2000 con un incremento del 95% del 2000 al 2011<sup>8</sup>. Hacia el 2011, Australia tuvo el segundo consumo más alto de antidepresivos entre los 23 países que son parte de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD)<sup>9</sup>.

La disponibilidad de las terapias psicológicas se incrementó en 2001 y luego una vez más en 2006 con la introducción de nuevas disposiciones para la financiación. Estos programas proporcionaron subsidios para los servicios psicológicos basados en evidencia, principalmente administrados por psicólogos, lo que condujo a una captación rápida de los tratamientos psicológicos. Se ha estimado que la tasa de tratamiento de 12 meses para los trastornos mentales aumentó de un 37% en 2006-2007 a un 46% en 2009-2010<sup>10</sup>. En Australia también se ha observado un rápido crecimiento en la disponibilidad del tratamiento a través de internet desde el 2002<sup>11</sup>.

## Cambios en la prevalencia

Australia realizó encuestas nacionales de salud mental en 1997 y 2007, utilizando la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI). Es difícil la comparación directa de las prevalencias en virtud de las diferencias metodológicas. Sin embargo, no se observó ninguna reducción en la prevalencia, y un 18% tuvo ansiedad, trastorno afectivo o por uso de sustancias en 1997 en comparación con un 20% en el 2007<sup>6</sup>.

Otros datos relevantes provienen de las encuestas nacionales que utilizaron escalas de síntomas. Una comparación de encuestas en 1995, 2003-2004 y 2011, utilizando la escala 4NS, no mostró ningún cambio<sup>12</sup>. La comparación de los datos de la Escala de Sufrimiento Físico de Kessler (K10) en las encuestas de salud mental nacionales de 1997 y 2007 demostró un incremento de los síntomas de ansiedad, pero ningún cambio en los síntomas depresivos<sup>13</sup>. Otra serie de encuestas de salud nacionales no demostró cambios en los datos de K10 entre 2001, 2004-2005 y 2007-2008<sup>14</sup>. Así mismo, se dispone de datos de series cronológicas relevantes de una encuesta de salud en el Estado de Australia del Sur, que compararon la prevalencia de la depresión mayor de acuerdo con el cuestionario de salud del paciente en 1998, 2004 y 2008, y revelaron un incremento significativo del 7% al 10%<sup>15</sup>.

## Conclusión en Australia

Australia había incrementado los recursos asignados a la atención psiquiátrica, con un aumento de la fuerza de trabajo, la salud mental, un mayor uso de antidepresivos y, en tiempos más recientes, más prescripción de tratamientos psicológicos, incluida la terapia a través de internet. Sin embargo, no hay evidencia de alguna reducción en la prevalencia de los trastornos o

en la reducción de los síntomas. Si acaso, las tendencias son en la dirección opuesta.

## CANADÁ

### Cambios en el tratamiento

En Canadá, varias encuestas nacionales han recabado datos sobre el uso actual autonotificado (dos días previos) de antidepresivos. Un análisis de metarregresión de datos de encuestas recabados entre 1994 y 2012 identificó incrementos considerables, más de tres tantos en la década de 1990, pero ningún cambio entre el 2002 y el 2012<sup>16</sup>. Para el 2011, Canadá ocupó el tercer lugar entre los países de la OECD (después de Australia e Islandia) en el consumo de antidepresivos<sup>9</sup>.

Otro indicador de acceso a la atención clínica es la proporción de personas que notifican que se les ha diagnosticado profesionalmente un trastorno afectivo o por ansiedad. Esto se evaluó en tres encuestas nacionales entre 2003 y 2007, observándose que aumentó tanto en hombres como en mujeres en cada año<sup>17</sup>. Esta tendencia ha continuado hasta el 2014, y el porcentaje que ha notificado que se les ha diagnosticado un trastorno afectivo o por ansiedad aumentó del 5,1% en 2003 al 7,5% en 2013<sup>18</sup>.

Debido a la falta de datos detallados, no es posible estimar la frecuencia de participación en las psicoterapias basadas en la evidencia para los trastornos mentales comunes en Canadá. Sin embargo, la proporción de informantes con depresión mayor en el año pasado que informaron seis o más consultas a un profesional de la salud por motivos de salud mental (un patrón que es al menos congruente con haber recibido psicoterapia basada en evidencia) aumentó desde el 27,6% hasta el 39,5% desde el 2002 y 2012<sup>19</sup>. Cuando se incluyó el uso de antidepresivos en esta definición, un 52,2% de los informantes recibió tratamiento potencialmente adecuado en 2012, desde un 41,3% en 2002.

### Cambios en la prevalencia

En los últimos 20 años una breve entrevista administrada por el lego en torno a los episodios depresivos mayores constantemente se ha incluido en extensas encuestas nacionales de salud representativas realizadas en Canadá. Así mismo, dos encuestas nacionales de salud mental, en 2002 y 2012, utilizaron una adaptación canadiense de la CIDI. Un análisis de metarregresión recién comunicado que analizó estimaciones de esta biblioteca de datos (que consta de once encuestas nacionales) no reveló ningún cambio en la prevalencia entre 1994 y 2012, y la pendiente de la línea de metarregresión en el curso del tiempo fue casi exactamente cero<sup>20</sup>.

Si bien los datos de prevalencia canadienses son muy fácilmente accesibles para los episodios de depresión mayor, las mismas fuentes de datos a menudo se han incluido en la escala K6 (una versión abreviada de la K10) para la ansiedad inespecífica<sup>21</sup>. Esta escala puede proporcionar una cobertura más amplia de trastornos comunes en poblaciones de individuos no hospitalizados. No hubo evidencia de cambio en el curso del tiempo en la prevalencia de mayor ansiedad o en la media de las evaluaciones de ansiedad<sup>17</sup>.

## Conclusiones en Canadá

En Canadá, hay evidencia de un acceso creciente a la atención clínica y tratamiento con medicación antidepresiva. Pese a este cambio, no hay evidencia de que la prevalencia de los trastornos mentales comunes, según se refleja por la presentación de episodios de depresión mayor en el año previo o por las evaluaciones de ansiedad inespecífica, haya disminuido en el curso del tiempo.

## INGLATERRA

El Reino Unido desde 1948 ha proporcionado atención a la salud universal gratuita en el lugar donde se necesite, financiada a través de impuestos centrales, lo que proporciona una interesante oportunidad para estudiar los efectos de la atención a la salud no dificultados por la barrera del costo.

En el programa de la Encuesta Nacional Británica de Morbilidad Psiquiátrica (NPMS), adultos que viven en casas particulares fueron reclutados utilizando muestreo de probabilidad de multifase basado en la población y evaluados por entrevistadores legos. Si bien se lograron mejoras en las encuestas sucesivas, se hizo énfasis en utilizar instrumentos cuando fuese posible. En consecuencia, se pueden comparar directamente las tasas de trastornos mentales, uso de servicios de salud e implementación de tratamiento en diferentes momentos durante un periodo de 15 años. La mayor parte de los datos están disponibles para Inglaterra, lo que comprende la gran mayoría de las personas que viven en el Reino Unido. Dado que la encuesta de 2007 abarcó únicamente Inglaterra, los análisis actuales se restringieron a la población inglesa en todas las encuestas.

### Cambios en el tratamiento

Los datos sobre tendencias en el tratamiento en el curso del tiempo han sido recolectados por la NPMS en 1993, 2000 y 2007, utilizando métodos estandarizados y básicamente no modificados<sup>22,26</sup>. En las encuestas se preguntaba a los informantes directamente sobre el empleo de tratamientos y consultas a profesionales por un problema de salud mental durante periodos específicos.

Hubo poco cambio en el contacto con el médico de atención primaria por un problema psíquico durante el periodo de 1993 a 2007<sup>27</sup>. Sin embargo, la recepción de antidepresivos aumentó significativamente, triplicándose casi entre 1993 y 2000<sup>28</sup>, después de lo cual no hubo más incremento entre 2000 y 2007<sup>27</sup>. También se ha notificado el aumento de hipnóticos<sup>29</sup> y la prescripción de antidepresivos<sup>30</sup>. Hubo evidencia limitada de un incremento en las terapias de conversación entre 1993 y 2007.

### Cambios en la prevalencia

Análisis recientes de la NPMS no revelaron una tendencia secular clara en la prevalencia de los trastornos mentales comunes en general o en los episodios depresivos en particular entre 1993 y 2007<sup>31</sup>. La prevalencia de trastornos mentales frecuentes fue del 10,9% en hombres y del 18,1% en mujeres en 1993, en tanto que fue 11,8% y 18,9%, respectivamente en 2007.

## Conclusión en Inglaterra

Inglaterra ha tenido un uso creciente de antidepresivos, hipnóticos y posiblemente terapias de conversación desde 1993. Sin embargo, no hay evidencia de ninguna disminución en la prevalencia de trastornos o de reducción de síntomas en la edad adulta. En todo caso, las tendencias son en la dirección opuesta.

## ESTADOS UNIDOS

### Cambios en el tratamiento

En un estudio realizado en 2001 por Zuvekas<sup>32</sup> se compararon datos de la Encuesta Nacional de Dispensio Médico (NMES) de 1987 y su sucesora, la Encuesta del Panel del Dispensio Médico (MEPS) en 1996: dos encuestas representativas de la población en general. La prevalencia de cualquier uso de tratamiento psiquiátrico aumentó desde un 6,9% hasta un 8,5% (un incremento del 23,3%). El aumento en el uso de medicación psiquiátrica fue mucho más considerable: de 3,4% a 5,6% (un incremento de 63,4%). El número total de consultas ambulatorias aumento un 29,2% en este periodo, en tanto que la población solo se incrementó un 12,3%.

Un estudio realizado en el 2005 abarcó un periodo más reciente y registró un mayor incremento al comparar datos de 1990-1992 de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (NCS) y datos de 2001-2003 de la Encuesta Nacional de Comorbilidad – Replicación (NCS-R)<sup>33</sup>. El aumento de la prevalencia global de tratamiento en adultos de 18 a 54 años fue mayor del 65% (desde un 12,2% en 1990-1992 hasta un 20,1% en 2001-2003). El aumento relativo fue similar cuando la muestra se limitó a individuos que cumplieron los criterios para un trastorno mental del DSM-IV con base en una entrevista estructurada: desde un 20,3% hasta un 32,9%.

En otros estudios se han analizado las tendencias en el uso de tratamientos para trastornos específicos (como depresión<sup>34,35</sup> y trastornos por ansiedad<sup>36</sup>) o tipos específicos de tratamientos (como antidepresivos<sup>37,38</sup> y psicoterapia<sup>39</sup>).

Dos estudios basados en datos de 1987 de la NMES y datos de 1997, 1998 y 2007 de MEPS registraron un aumento significativo en el tratamiento de la depresión durante el periodo de 1987 a 2007<sup>35,39</sup>. El aumento fue más notable en el periodo de 1987-1997 (incremento del 220%, desde un 0,73% hasta un 2,33%) que del periodo 1998-2007 (aumento de 22%, desde 2,37% hasta 2,88%).

Un crecimiento notable en el tratamiento con medicación antidepresiva parece haber sido el principal factor impulsor del incremento en el tratamiento de la depresión en el periodo más temprano: un 74,5% de las personas que recibieron tratamiento por depresión en 1997 fueron tratadas con antidepresivos, en comparación con un 37,3% en 1987. En cambio, la utilización de psicoterapia para el tratamiento de la depresión disminuyó desde el 71,1% hasta el 60,2%<sup>36</sup>. Los antidepresivos permanecieron como la principal forma de tratamiento en el periodo ulterior, de manera que un 80,1% de los individuos tratados por depresión en 1998 y un 81,9% en 2007 recibieron estos tratamientos.

La tendencia descendente en el empleo de la psicoterapia para tratar la depresión también continuó en el periodo más tardío y fue desde el 53,6% de los tratados para la depresión en 1998 al 43,1% en 2007<sup>39</sup>.

Se observaron patrones similares de un incremento en la prevalencia de tratamiento, más uso de antidepresivos y menos uso de psicoterapia para los trastornos por ansiedad<sup>36</sup>.

## Cambios en la prevalencia

En pocos estudios se han analizado las tendencias en la prevalencia de trastornos mentales comunes en Estados Unidos, principalmente porque las evaluaciones y los criterios diagnósticos utilizados en las encuestas de salud mental de la población general han cambiado en el transcurso de los años, lo que dificulta si no es que imposibilita las comparaciones. No obstante, no hay evidencia de que la prevalencia de estos trastornos haya disminuido en las últimas dos o tres décadas según los estudios disponibles<sup>33,40</sup>.

De hecho, un estudio basado en dos extensas encuestas nacionales reveló un aumento de más de dos tantos en la prevalencia de episodios depresivos mayores entre 1991 y 2002<sup>41</sup>. Otro estudio basado en rondas consecutivas de la Encuesta Nacional para el Examen de la Salud y la Nutrición (NHANES) también reveló aumentos de los síntomas depresivos durante el periodo de 2005-2010<sup>42</sup>. Otros estudios basados en NCS de 1991-1992 y datos de NCS-R de 2001-2003 revelaron estimaciones de prevalencia básicamente similares para la depresión mayor y otros trastornos mentales frecuentes en este periodo<sup>33,40</sup>. Un estudio más reciente no reveló datos de alguna disminución significativa en la prevalencia en 12 meses de episodios depresivos mayores o trastornos psicológicos en los años a partir de 2001<sup>43</sup>.

## Conclusión en Estados Unidos

Prácticamente en todos los estudios en que se han analizado las tendencias en el empleo de tratamientos psiquiátricos en Estados Unidos se ha registrado una tendencia creciente desde principios de la década de 1990. El aumento fue más agudo entre principios de 1990 y principios de la década de 2000, y más acentuado para el tratamiento con medicamentos antidepresivos, sobre todo SSRI.

Sin embargo, no hay evidencia de alguna reducción correspondiente en la prevalencia de trastornos mentales o angustia psicológica en adultos estadounidenses en este mismo periodo. Algunos datos incluso apuntan a posibles incrementos en la prevalencia de depresión y en la discapacidad consecutiva a problemas de salud mental<sup>44</sup>.

## ¿SE HA ENMASCARADO LA REDUCCIÓN EN LA PREVALENCIA?

Ahora consideramos la posibilidad de que el tratamiento ha tenido una repercusión en la población, pero este efecto es difícil de detectar. Se consideran dos hipótesis: enmascaramiento por cambios en los factores de riesgo y enmascaramiento por una mayor percepción o disposición a notificar síntomas.

## Enmascaramiento por cambios en factores de riesgo

Es posible que haya habido un incremento en la exposición a factores de riesgo que ha enmascarado cualquier disminución en la prevalencia de trastornos mentales comunes a consecuencia de un mayor tratamiento.

### Australia

Australia se ha visto afectada por una serie de desastres naturales durante el periodo, sobre todo sequías, inundaciones e incendios, pero estos han sido regionales y limitados en tiempo y es improbable que hayan tenido una repercusión a nivel nacional. No ha habido cambios económicos importantes que plausiblemente puedan incrementar esta prevalencia. La crisis económica global, por ejemplo, ha tenido una repercusión limitada en Australia. La comparación de la exposición a sucesos traumáticos específicos en 1997 y 2007 no demostró ningún cambio<sup>45</sup>.

Los cambios en la salud física también es improbable que hayan enmascarado los cambios en la salud mental. La salud física ha mejorado en general y ha aumentado la esperanza de vida más años sin discapacidad y ha mejorado un poco la salud autoevaluada<sup>46</sup>. Sin embargo, han aumentado algunos problemas de salud, en concreto la obesidad y la diabetes.

### Canadá

Durante las últimas dos décadas, regiones de Canadá se han visto afectadas por desastres naturales como tormentas de nieve, incendios forestales e inundaciones. Sin embargo estos han sido acontecimientos regionales. No hubo desastres naturales que afectasen a la población nacional. La crisis financiera global ha tenido una repercusión relativamente limitada en Canadá.

### Inglaterra

En común con muchas economías con altos ingresos, el Reino Unido experimentó una recesión importante a partir del 2007. Los recortes en casi todos los servicios públicos (pero no en la asistencia sanitaria) comenzaron en 2010 y continúan. Las tasas de desempleo aumentaron, pero desde entonces han disminuido. Los datos equivalentes más recientes de la NPMS fueron recabados en 2007. Se contará con más datos en 2016 (después de un periodo de crecimiento económico leve).

No han ocurrido desastres, conflictos u otros cambios importantes en toda Inglaterra que plausiblemente pudiesen aumentar la prevalencia desde la recolección de datos de la NPMS que comenzó en 1993.

### Estados Unidos

La población estadounidense ha experimentado una serie de factores sociales y económicos estresantes importantes en las últimas dos décadas, que fluctúan desde los ataques terroristas hasta la recesión económica y los huracanes, lo que ha repercutido en grandes segmentos de la población. Aunque se ha estudiado la repercusión de estos sucesos en la salud mental a corto plazo de grupos de población específicos o desenlaces específicos<sup>47-49</sup>,

no está claro el impacto general y a largo plazo en la prevalencia de los trastornos mentales y las aficciones psicológicas.

Un estudio que abarcó los periodos previo y subsiguiente a la recesión económica en 2008 no detectó ningún efecto claro sobre la salud mental de la población estadounidense<sup>43</sup>. Además, hay escasa evidencia de que la salud física de los adultos estadounidenses haya disminuido durante este periodo, según se ha puesto de manifiesto por una disminución en la mortalidad por todas las causas prácticamente en todos los grupos de edad<sup>50</sup>.

### **Enmascaramiento por una mayor percepción o notificación de los síntomas**

Las medidas utilizadas para vigilar la prevalencia implican autotonificación de síntomas o entrevistas diagnósticas por el lego. Si la percepción del público de los trastornos mentales comunes o la disposición a revelar síntomas aumentase con el tiempo, esto podría conducir a un incremento artificial en la notificación.

#### **Australia**

Hay evidencia de que los australianos se han vuelto más francos hacia los problemas de salud mental. Entre 1995 y 2011, hubo un incremento en el porcentaje de adultos que notificaron haber tenido un problema similar a una persona deprimida descrita en una viñeta<sup>51</sup>. Así mismo hubo un aumento en el porcentaje de los que comunicaron conocer a un familiar o amigo que tuvo un problema similar.

Asociado a este incremento, se ha demostrado que los adultos australianos han tenido mejoras en la capacidad para asignar designaciones psiquiátricas a las viñetas<sup>52</sup> y una reducción en la creencia de que la depresión se debe a debilidad de carácter<sup>53</sup>. Aunque no hay evidencia que vincule estos cambios en las tasas de prevalencia, es posible que el público esté cada vez más dispuesto a notificar síntomas.

#### **Canadá**

Si bien en Canadá se han realizado estudios sobre la educación en salud mental<sup>2</sup> y el estigma percibido<sup>54</sup> no se han llevado a cabo medidas repetidas en el curso del tiempo. Por consiguiente, no es posible evaluar las tendencias temporales.

Aunque no ha habido cambios en las medidas de salud mental basadas en síntomas, ha habido un leve incremento en la proporción de canadienses que notifican que su salud mental es regular o deficiente<sup>55</sup>. Si esta tendencia refleja una disposición creciente a revelar inquietudes sobre la salud mental, entonces la sensibilidad de instrumentos como las entrevistas diagnósticas estructuradas o la escala K6 puede estar incrementando con el tiempo, lo cual conduciría a estimaciones de prevalencia más elevadas. Cabe conjeturar que tal efecto podría compensar las mejoras que por lo demás podrían deberse a una mejor implementación de tratamiento.

#### **Inglaterra**

Las tasas de respuesta para la NPMS doméstica fueron de 79% en 1993, 69% en el 2000 y 57% en el 2007, lo cual es congruente con las tendencias internacionales. Los cuestionarios a papel

y lápiz utilizados en 1993 fueron reemplazados por entrevistas con asistencia por computadora en las encuestas subsiguientes; se piensa que esto no afecta mucho a los resultados<sup>56</sup>. La disposición a notificar síntomas no se ha evaluado específicamente en el programa de encuestas del Reino Unido. La falta de cambio significativo en las respuestas a preguntas enunciadas de manera idéntica sobre síntomas representa un argumento contra tal cambio.

El mayor uso de tratamiento por los hombres entre 1993 y 2000 podría señalar algún cambio en las actitudes o en la auto-percepción, pero no se observó ninguno de estos cambios entre el 2000 y el 2007. Ha habido una mayor atención en otras investigaciones a examinar los efectos del estigma, por ejemplo sobre la subutilización de tratamientos<sup>57</sup>, lo cual no ha generado información sobre las tendencias en el curso del tiempo.

#### **Estados Unidos**

Escasa investigación se ha enfocado en cualquier posible cambio en la disposición de los estadounidenses a revelar problemas de salud mental. Un estudio, que registra mayores informes de “colapso nervioso inminente” ente la población general estadounidense entre 1957 y 1996, llegó a la conclusión de que el cambio podría deberse a un aumento de los problemas psicológicos, o a una disminución en el estigma asociado a admitir que se va a tener un colapso nervioso, o ambos<sup>58</sup>. Otros estudios indican que los adultos más jóvenes estaban más dispuestos a revelar problemas de salud mental y a buscar ayuda profesional en años más recientes<sup>59</sup>. No obstante, sigue no estando claro si las personas que participaron en encuestas más recientes tenían más probabilidades que las que participaron en años previos de identificar su aflicción psicológica como un indicio de un problema de salud mental.

Un estudio reciente reveló que estadounidenses de mediana edad y mayores tendían a evaluarse a sí mismos y a los casos presentados en viñetas estándar como más deprimidos que sus homólogos europeos<sup>60</sup>. Cuando se ajustaron las autocalificaciones con respecto a las evaluaciones de las viñetas, los participantes estadounidenses no tuvieron más depresión que los europeos. Si bien este hallazgo resalta la importancia de las expectativas y las normas en la designación del estado mental propio no está claro si se han modificado con el tiempo las expectativas y las normas de adultos estadounidenses con respecto a su salud mental.

### **¿POR QUÉ NO HA DISMINUIDO LA PREVALENCIA?**

Dado que la prevalencia no ha mostrado la disminución esperada, a continuación describiremos los posibles motivos. Se analizan dos posibilidades: que la calidad de tratamiento es demasiado deficiente para afectar a la prevalencia o que está muy mal dirigida, y que se ha hecho muy poco para disminuir la incidencia a través de la prevención.

#### **¿Es el tratamiento de calidad deficiente o está mal dirigido?**

##### **Australia**

En Australia, hay evidencia de que los tratamientos proporcionados no suelen ser congruentes con las directrices de ejercicio

clínico. Se ha estimado que un 39% de los casos de trastornos afectivos o por ansiedad buscaron ayuda profesional, un 26% recibieron una intervención basada en la evidencia y un 16% recibieron tratamiento mínimamente adecuado<sup>61</sup>. Así mismo, hay pruebas de que solo el 50% de las personas a las que se les prescribe antidepresivos los reciben durante un mínimo de seis meses según lo recomiendan las directrices clínicas<sup>62</sup>. Además, si bien las necesidades percibidas de usuarios de servicios se cumplieron mejor en el 2007 que en 1997, la mayor parte de las ganancias fueron parcialmente cumplidas más que completamente satisfechas, lo que indica que todavía puede haber una falta de calidad de los servicios<sup>63</sup>.

Se han planteado interrogantes específicas sobre el uso de antidepresivos. Se ha señalado que la distribución por edades de la utilización de antidepresivo no se alinea bien con la edad de distribución de los trastornos afectivos y por ansiedad, de manera que es más probable que se prescriban antidepresivos a mayores, en quienes la prevalencia es más baja<sup>64</sup>. Así mismo, se dispone de datos que muestran que los médicos generales, que son los que principalmente prescriben, utilizan antidepresivos para tratar la “depresión leve crónica”, en tanto que la evidencia indica que estos fármacos son más adecuados para los trastornos graves<sup>65</sup>. El uso de antidepresivos para casos más leves también es incongruente con las directrices clínicas que recomiendan las terapias psicológicas como la primera opción de tratamiento<sup>61</sup>.

## Canadá

Una encuesta llevada a cabo en la provincia de Alberta en 2005 y en 2006 reveló que solo un 40,5% de las personas con depresión mayor estaba tomando un antidepresivo. La frecuencia fue 28,5% en los que tenían trastornos por ansiedad. De aquellos con depresión mayor, solo el 14,3% informó recibir psicoterapia como tratamiento<sup>66</sup>.

En la encuesta realizada en Alberta, un 67,2% de los que informaron tomar antidepresivos no tenían un diagnóstico de un trastorno afectivo o por ansiedad activo cuando se realizó la encuesta. Sin embargo, algunos de estos informantes pueden haber tenido desenlaces satisfactorios, de manera que ya no cumplían los criterios diagnósticos cuando se realizó la entrevista. Es posible que hayan estado tomando medicamentos para salvaguardar una remisión más que para tratamiento agudo. En esta encuesta específica, un 81% de los que tomaban antidepresivos informó hacerlo durante más de un año.

En la encuesta de salud mental nacional más reciente (que se llevó a cabo en 2012), un 85% de los informantes con episodios de depresión mayor en el año previo informó una necesidad percibida de atención psiquiátrica, el 63% informó que habían sido atendidos de hecho por un profesional sanitario debido a su salud mental y solo el 58% de ellos informó que sus necesidades de atención médica estaban completamente satisfechas<sup>67</sup>. Estos resultados parecen indicar que se necesitan muchos progresos en la oportunidad y la calidad del tratamiento, factores que afectan a la repercusión del tratamiento en la salud de la población.

## Inglaterra

El apego a las directrices no ha sido objeto de atención específica del programa de encuestas del Reino Unido, en parte

porque las encuestas no brindan una oportunidad para evaluar la práctica a un nivel suficientemente detallado. Por otro lado, las directrices se actualizan periódicamente, por lo que se vuelve más problemático hacer verificaciones del cumplimiento en el curso del tiempo. Los umbrales para el diagnóstico por los medios de atención primaria se han vuelto cada vez más bajos<sup>22</sup>, pero el que este sea un fenómeno favorable depende de cómo se atiendan tales casos. Dos estudios que muestran tendencias en las evaluaciones por el médico de atención primaria que se alejan del diagnóstico de depresión y del trastorno por ansiedad y se acercan hacia el diagnóstico de síntomas de depresión y ansiedad podrían reflejar una reducción en la calidad de la atención, lo cual posiblemente se relacione con un incremento en las presiones de demanda ejercidas sobre los médicos<sup>68,69</sup>.

Se ha observado el uso creciente de antidepresivos por adultos que en la actualidad no están deprimidos<sup>28</sup>, pero esto podría indicar si el sobrediagnóstico inadecuado o la sobreprescripción o podría ser un indicador positivo de que los tratamientos con antidepresivo no se están retirando con demasiada rapidez después de la remisión.

## Estados Unidos

Una serie importante y creciente de evidencia apunta a la calidad deficiente de los tratamientos psiquiátricos según se ofrecen en contextos de atención habituales en Estados Unidos<sup>70-78</sup>. Muchos pacientes que comienzan el tratamiento de trastornos mentales comunes desertan antes que puedan experimentar el beneficio completo del tratamiento<sup>73</sup>. De hecho, la prevalencia del tratamiento “mínimamente adecuado” suele ser más baja que la prevalencia de los contactos para tratamiento en general. En un estudio, menos del 40% de los participantes que informaron haber recibido algún tratamiento psiquiátrico por una enfermedad mental grave fueron evaluados como si hubiesen recibido un tratamiento mínimamente adecuado<sup>75</sup>. Esto significa que las estimaciones de la prevalencia actual de los tratamientos psiquiátricos basadas en las encuestas en la población exageran considerablemente la prevalencia de los tratamientos efectivos recibidos.

Si bien son escasos los datos disponibles sobre las tendencias en la calidad de los tratamientos psiquiátricos a nivel nacional, hay cierta evidencia de que la mezcla y la naturaleza de los tratamientos se ha modificado en el curso del tiempo<sup>34-36</sup>. Por ejemplo, durante el periodo de 1987 a 2007, la proporción de pacientes tratados de depresión que recibieron alguna psicoterapia o psicoterapia junto con tratamiento farmacológico disminuyó bastante<sup>35,39</sup>.

Por otra parte, un gran número de personas que no cumplen claramente los criterios diagnósticos de un trastorno mental utilizan sistemáticamente tratamientos psiquiátricos en Estados Unidos. Entre 1990 y 2003, el aumento en la prevalencia de los tratamientos en el último año fue un poco mayor en adultos que no cumplían los criterios de algún trastorno mental durante 18 meses que los que cumplían estos criterios (65% frente a 62%)<sup>33</sup>.

Otros datos indican que en los adultos tratados con antidepresivos la proporción de los que cumplieron los criterios de una enfermedad mental en 12 meses disminuyó durante la década de 1990 y los años subsiguientes<sup>79,80</sup>. Desde luego, muchos de los

que no cumplieron los criterios de trastorno mental en los 12 meses previos habían cumplido los criterios antes de ese tiempo y se hallaban en remisión o en remisión parcial<sup>81</sup>. El tratamiento puede estar clínicamente justificado en este grupo para evitar las recaídas. Otros pueden estar padeciendo síntomas subumbral o trastornos leves, y los tratamientos pueden reducir el riesgo de enfermedad grave futura o cronicidad<sup>40</sup>.

### ¿Se necesita más énfasis en la prevención?

La prevalencia es una función de la incidencia y la duración y los servicios de tratamiento se enfocan principalmente en disminuir la duración<sup>82</sup>. Es posible que reducir la prevalencia exija más énfasis en disminuir la incidencia a través de enfoque preventivos.

#### **Australia**

Si bien es difícil cuantificar, los recursos asignados a la prevención han sido muy pequeños en comparación con los del tratamiento<sup>83</sup>. En el análisis nacional de programas y servicios de salud mental de 2014 se recomendó más énfasis en la prevención, pero esto aún no se ha implementado<sup>84</sup>.

#### **Canadá**

La primera estrategia de salud mental nacional de Canadá fue publicada en 2012 y hacía referencia de manera destacada a la promoción de la salud mental y la prevención como acciones clave<sup>85</sup>. En concreto, se resaltaba la importancia de los programas escolares, basándose en la observación de que los trastornos mentales comunes suelen manifestarse por primera vez durante la infancia. Sin embargo, no se ha documentado la implementación de las intervenciones preventivas en términos de su alcance o eficacia.

#### **Inglaterra**

Los programas de prevención de la depresión basados en evidencia para adultos no son financiados en el Reino Unido. La responsabilidad y un pequeño presupuesto para lo que se denomina promoción de la salud mental ahora se ha transferido desde el gobierno nacional hasta el local. La financiación dirigida a la prioridad de la investigación para la prevención de los trastornos mentales apenas comenzó en el 2015, y los contextos ajenos a la atención a la salud son la ubicación preferida para los estudios propuestos.

Los Centros Sure Start para apoyar a las familias desprotegidas fueron establecidos a partir de 1997 pero ahora gradualmente están perdiendo financiación. Es prematuro poder afirmar que, si los hubiere, los beneficios a largo plazo podrían lograrse para trastornos como la depresión que comienza principalmente a volverse frecuente de la pubertad en adelante.

#### **Estados Unidos**

En un estudio realizado por el Instituto de Medicina de Estados Unidos en el 2009 se hizo un llamado al país para convertir

en una prioridad la prevención de los trastornos mentales de la conducta<sup>86</sup>.

Si bien diversos organismos en todo el país han implementado programas dirigidos a la prevención de los problemas de salud mental y conductuales, incluidos los programas escolares y universitarios patrocinados por la Administración de Servicios de Abuso de Sustancias y de Salud Mental<sup>87</sup>, estos esfuerzos permanecen desarticulados y no representan una estrategia nacional.

## CONCLUSIONES

Los trastornos mentales comunes siguen siendo una fuente importante de discapacidad a nivel mundial. De acuerdo con el estudio Morbilidad Global de las Enfermedades 2013, la depresión mayor sigue ocupando el segundo lugar y los trastornos por ansiedad ocupan el noveno lugar<sup>88</sup> entre todas las enfermedades no transmisibles. Esta morbilidad de la discapacidad no cambió sustancialmente durante el periodo de 1990-2013, de tal forma que se estima que los años vividos con discapacidad estandarizados de acuerdo con la edad han aumentado un 4,7% (incertidumbre del 95%: 2,7 a 6,7) para la depresión mayor y han disminuido 0,2% (incertidumbre del 95%: -1,6 a 1,3) para los trastornos por ansiedad. Así mismo, se estimó que la prevalencia estandarizada para la edad ha aumentado un 4,2% (incertidumbre del 95%: 2,4 a 6,2) para la depresión mayor y ha disminuido un 0,5% (incertidumbre del 95%: -1,7 a 0,8) para los trastornos por ansiedad<sup>88</sup>, lo cual es congruente con un metanálisis de los estudios de prevalencia durante el periodo<sup>89</sup>.

Los cuatro países analizados aquí proporcionan una prueba de la capacidad de los enfoques terapéuticos actuales para reducir la prevalencia de trastornos mentales comunes. Los cuatro han tenido incrementos en las tasas de tratamiento de estos trastornos desde la década de 1990. Esto se ha observado de manera constante para el uso de antidepresivos, con grandes incrementos en todos los países. Para las terapias psicológicas, ha sido mayor la variabilidad y se han observado incrementos en Australia y posiblemente Inglaterra, reducciones en Estados Unidos y no se cuenta con ninguna evidencia en Canadá. Pese a estos cambios, ninguno de los cuatro países contaba con alguna evidencia de una reducción en la prevalencia de trastornos o síntomas durante el periodo. En el mejor de los casos, hubo indicios de cambios en la dirección opuesta en Australia, Inglaterra y Estados Unidos.

Al puntualizar que no ha habido mejoras en la salud mental de la población, no estamos sugiriendo que no funcionen los tratamientos farmacológicos y psicológicos para los trastornos mentales comunes. Se dispone de abundante evidencia derivada de análisis sistemáticos de estudios aleatorizados controlados que indica que sí funcionan. Más bien, este análisis señala que puede haber problemas de implementación u otros factores que pueden haber contrarrestado su repercusión. Por otra parte, este análisis se ocupa de la situación en países con altos ingresos. No sabemos cuál sería la repercusión de aumentar la disponibilidad del tratamiento en los países con bajos y medianos ingresos.

Tomando en cuenta las diversas hipótesis para explicar una falta de mejoría, no encontramos apoyo a un enmascaramiento de una disminución en la prevalencia a consecuencia del tratamiento

por una mayor exposición a los factores de riesgo. También analizamos la hipótesis de que las personas cada vez se percatan más de los trastornos mentales comunes o están dispuestos a informar síntomas en las encuestas, pero se encontró relativamente poca evidencia relevante. Este es un campo que exige más investigación, tal vez utilizando medidas basadas en el médico o técnicas psicométricas para evaluar el sesgo de apartados y de pruebas.

Consideramos dos posibles explicaciones de una falta real de mejora. En primer lugar, analizamos si el tratamiento podría ser de calidad eficiente o podría no estar bien dirigido. En Australia, Canadá y Estados Unidos, hubo evidencia de que el tratamiento a menudo no era una norma adecuada, según lo indicó la duración breve y la continuación de la necesidad no satisfecha. Inglaterra careció de datos relevantes. Así mismo, se dispone de datos de Australia, Inglaterra y Estados Unidos que indican que el tratamiento suelen recibirlo las personas que no cumplen los criterios para un diagnóstico, aunque en algunos casos esto puede ser adecuado, por ejemplo para evitar las recaídas.

En segundo lugar, analizamos si ha habido poco énfasis en reducir la incidencia a través de la prevención. Hay evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados de que las intervenciones psicológicas pueden tener efectos preventivos tanto en jóvenes como en adultos<sup>90,91</sup>, y que estos pueden ser rentables<sup>92</sup>. Así mismo, hay considerable potencial para la prevención a través de la modificación de factores de riesgo, lo que comprende conductas parentales, entornos escolares, condiciones en el lugar de trabajo, tipo de alimentación y conductas relacionadas con el estilo de vida<sup>93</sup>. Los factores sociales determinantes como la pobreza y el desempleo también son importantes para la salud mental<sup>94</sup>. En los cuatro países, la prevención está recibiendo esfuerzos fragmentados, y no hay ningún país que cuente con un enfoque nacional coordinado, pese a las recomendaciones para hacerlo en varios de ellos.

No obstante la notable congruencia en las tendencias en los cuatro países, hay una serie de limitaciones en los datos disponibles que deben tomarse en cuenta. Las metodologías de las encuestas, los criterios diagnósticos y las tasas de respuesta han variado con el tiempo dentro de los países, lo que limita las comparaciones que puedan realizarse. Los datos disponibles provienen de entrevistas diagnósticas por el lego o cuestionarios de síntomas autonotificados más que la norma ideal de instrumentos clínicos estandarizados. Así mismo, son escasos los datos disponibles sobre algunos problemas, entre ellos, si ha habido cambios en la percepción de los trastornos mentales comunes o la disposición para notificar síntomas en las encuestas en los cuatro países, uso de terapias psicológicas en Canadá y calidad del tratamiento en Inglaterra. Además, la sincronía de los puntos de datos para los cambios en los servicios no siempre coincide con los cambios en la prevalencia (por ejemplo, los incrementos más importantes en el uso de tratamientos psicológicos en Australia han ocurrido después de la encuesta nacional más reciente sobre la prevalencia).

Las iniciativas para reducir la morbilidad de las enfermedades a consecuencia de trastornos mentales comunes han resaltado la importancia de reducir la “brecha de tratamiento”. La modelación del efecto de reducir esta brecha indicó que este enfoque produciría reducciones cuantificables en las enfermedades<sup>4</sup>. Sin embargo, ahora parece que esta modelación era op-

timista. El presente análisis señala que para poder reducir la prevalencia de trastornos mentales comunes, también tal vez necesitamos reducir una “brecha de calidad”<sup>95</sup>. Esta brecha tiene dos componentes que proporcionan tratamientos que cumplen las normas mínimas de las directrices de ejercicio clínico, y que dirigen los tratamientos de manera óptima a quienes tienen más necesidad. También es posible que exista una “brecha de prevención” en la que la asignación de recursos para reducir la incidencia a través de la prevención se ha quedado rezagada con respecto a los esfuerzos para reducir la duración de los trastornos a través del tratamiento. Sin embargo, para que la prevención tenga una repercusión también debe estar basada en evidencia rigurosa e implementada con una alta calidad de modo que no termine teniendo su propia brecha de calidad.

Con el propósito de evaluar adecuadamente la repercusión futura del cierre de estas brechas, los países deben utilizar medidas estandarizadas de prestación de servicios y de los trastornos mentales en el curso del tiempo. Tendría mérito en las investigaciones futuras tratar de cuantificar los cambios en los servicios y la prevalencia de los trastornos mentales en los diferentes países utilizando técnicas metanalíticas, como se han aplicado en Canadá<sup>16,20</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

A.F. Jorm es respaldado por una beca para la investigación de National Health and Medical Research Council. S.B. Patten es un Académico de Salud Principal en la organización Innovaciones en Alberta Innovates – Health Solutions.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;291:2581-90.
2. Wang J, Adair C, Fick G et al. Depression literacy in Alberta: findings from a general population sample. *Can J Psychiatry* 2007;52:442-9.
3. Kohn R, Saxena S, Levav I et al. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004;82:858-66.
4. Andrews G, Issakidis C, Sanderson K et al. Utilising survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:526-33.
5. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:415-24.
6. Department of Health and Ageing. National mental health report 2013: tracking progress of mental health reform in Australia 1993-2011. Canberra: Commonwealth of Australia, 2013.
7. Mant A, Rendle VA, Hall WD et al. Making new choices about antidepressants in Australia: the long view 1975-2002. *Med J Aust* 2004;181(Suppl. 7):S21-4.
8. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:74-87.
9. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical consumption. Health at a glance 2013: OECD indicators. Paris: OECD Publishing, 2013.

10. Whiteford HA, Buckingham WJ, Harris MG et al. Estimating treatment rates for mental disorders in Australia. *Aust Health Rev* 2014;38:80-5.
11. Christensen H, Petrie K. Information technology as the key to accelerating advances in mental health care. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:114-6.
12. Jorm AF, Reavley NJ. Changes in psychological distress in Australian adults between 1995 and 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:352-6.
13. Reavley NJ, Jorm AF, Cvetkovski S et al. National depression and anxiety indices for Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:780-7.
14. Atlantis E, Sullivan T, Sartorius N et al. Changes in the prevalence of psychological distress and use of antidepressants or anti-anxiety medications associated with comorbid chronic diseases in the adult Australian population, 2001-2008. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:445-56.
15. Goldney RD, Eckert KA, Hawthorne G et al. Changes in the prevalence of major depression in an Australian community sample between 1998 and 2008. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:901-10.
16. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH et al. Antidepressant use in Canada has stopped increasing. *Can J Psychiatry* 2014;59:609-14.
17. Simpson KR, Meadows GN, Frances AJ et al. Is mental health in the Canadian population changing over time? *Can J Psychiatry* 2012;57:324-31.
18. Statistics Canada. Health trends – mood disorder. Ottawa: Statistics Canada, 2013.
19. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH et al. Major depression in Canada: what has changed over the past 10 years? *Can J Psychiatry* 2016;61:80-5.
20. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH et al. Why is major depression prevalence not changing? *J Affect Disord* 2016;190:93-7.
21. Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med* 2002;32:959-76.
22. Dowrick C, Frances A. Medicalising unhappiness: new classification of depression risks more patients being put on drug treatment from which they will not benefit. *BMJ* 2013;347:f7140.
23. Jenkins R, Meltzer H, Bebbington P et al. The British Mental Health Survey Programme: achievements and latest findings. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2009;44:899-904.
24. McManus S, Meltzer H, Brugha T et al. Adult psychiatric morbidity in England, 2007: results of a household survey. London: NHS Information Centre for Health and Social Care, 2009.
25. Meltzer H, Gill B, Petticrew M et al. OPCS surveys of psychiatric morbidity in Great Britain, Report 1: The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in private households. London: Her Majesty's Stationery Office, 1995.
26. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M et al. Psychiatric morbidity among adults living in private households. London: Her Majesty's Stationery Office, 2000.
27. Brugha TS, Bebbington PE, Singleton N et al. Trends in service use and treatment for mental disorders in adults throughout Great Britain. *Br J Psychiatry* 2004;185:378-84.
28. Spiers N, Qassem T, Bebbington P et al. Prevalence and treatment of common mental disorders in the English national population, 1993–2007. *Br J Psychiatry* 2016;209:150-6.
29. Calem M, Bisla J, Begum A et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep* 2012;35:377-84.
30. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry* 2012; 200:393-8.
31. Spiers N, Bebbington P, McManus S et al. Age and birth cohort differences in the prevalence of common mental disorder in England: National Psychiatric Morbidity Surveys 1993-2007. *Br J Psychiatry* 2011;198:479-84.
32. Zuvekas SH. Trends in mental health services use and spending, 1987-1996. *Health Aff* 2001;20:214-24.
33. Kessler RC, Demler O, Frank RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005;352:2515-23.
34. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1265-73.
35. Olfson M, Marcus SC, Druss B et al. National trends in the outpatient treatment of depression. *JAMA* 2002;287:203-9.
36. Olfson M, Marcus SC, Wan GJ et al. National trends in the outpatient treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1166-73.
37. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:848-56.
38. Zhong W, Kremers HM, Yawn BP et al. Time trends of antidepressant drug prescriptions in men versus women in a geographically defined US population. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:485-92.
39. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
40. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
41. Compton WM, Conway KP, Stinson FS et al. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 2006;163:2141-7.
42. Wittayanukorn S, Qian J, Hansen RA. Prevalence of depressive symptoms and predictors of treatment among U.S. adults from 2005 to 2010. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:330-6.
43. Mojtabai R, Jorm AF. Trends in psychological distress, depressive episodes and mental health treatment-seeking in the United States: 2001-2012. *J Affect Disord* 2015;174:556-61.
44. Mojtabai R. National trends in mental health disability, 1997-2009. *Am J Public Health* 2011;101:2156-63.
45. Mills KL, McFarlane AC, Slade T et al. Assessing the prevalence of trauma exposure in epidemiological surveys. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:407-15.
46. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's health 2014. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2014.
47. North CS, Pfefferbaum B. Research on the mental health effects of terrorism. *JAMA* 2002;288:633-6.
48. Reeves A, Stuckler D, McKee M et al. Increase in state suicide rates in the USA during economic recession. *Lancet* 2012;380:1813-4.
49. Weisler RH, Barbee JG 4th, Townsend MH. Mental health and recovery in the Gulf Coast after Hurricanes Katrina and Rita. *JAMA* 2006;296:585-8.
50. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2014: with special feature on adults aged 55-64. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2015.
51. Reavley NJ, Jorm AF. Willingness to disclose a mental disorder and knowledge of disorders in others: changes in Australia over 16 years. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:162-8.
52. Reavley NJ, Jorm AF. Recognition of mental disorders and beliefs about treatment and outcome: findings from an Australian national survey of mental health literacy and stigma. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:947-56.
53. Pilkington PD, Reavley NJ, Jorm AF. The Australian public's beliefs about the causes of depression: associated factors and changes over 16 years. *J Affect Disord* 2013;150:356-62.
54. Stuart H, Patten S, Koller M et al. Stigma in Canada: results from a rapid response survey. *Can J Psychiatry* 2014;59(Suppl. 1):s27-33.
55. Patten SB, Williams JV, Lavorato DH et al. Changing perceptions of mental health in Canada. *Can J Psychiatry* 2014;59:591-6.

56. Baker RP, Bradburn NM, Johnson RA. Computer-assisted personal interviewing: an experimental evaluation of data quality and cost. *J Off Stat* 1995;11:413-31.
57. Dockery L, Jeffery D, Schauman O et al. Stigma- and non-stigma-related treatment barriers to mental healthcare reported by service users and caregivers. *Psychiatry Res* 2015;228:612-9.
58. Swindle R Jr, Heller K, Pescosolido B et al. Responses to nervous breakdowns in America over a 40-year period. *Mental health policy implications. Am Psychol* 2000;55:740-9.
59. Mojtabai R. Americans' attitudes toward mental health treatment seeking: 1990-2003. *Psychiatr Serv* 2007;58:642-51.
60. Mojtabai R. Depressed mood in middle-aged and older adults in Europe and the United States: a comparative study using anchoring vignettes. *J Aging Health* 2016;28:95-117.
61. Harris MG, Hobbs MJ, Burgess PM et al. Frequency and quality of mental health treatment for affective and anxiety disorders among Australian adults. *Med J Aust* 2015;202:185-9.
62. Lu CY, Roughead E. New users of antidepressant medications: first episode duration and predictors of discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:65-71.
63. Meadows GN, Bobevski I. Changes in met perceived need for mental healthcare in Australia from 1997 to 2007. *Br J Psychiatry* 2011;199:479-84.
64. Hollingworth SA, Burgess PM, Whiteford HA. Affective and anxiety disorders: prevalence, treatment and antidepressant medication use. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:513-9.
65. McManus P, Mant A, Mitchell P et al. Use of antidepressants by general practitioners and psychiatrists in Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:184-9.
66. Esposito E, Wang JL, Adair CE et al. Frequency and adequacy of depression treatment in a Canadian population sample. *Can J Psychiatry* 2007;52:780-9.
67. Patten SB, Williams JVA, Lavorato D et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada in 2012. *Can J Psychiatry* 2014;60:23-30.
68. Walters K, Rait G, Griffin M et al. Recent trends in the incidence of anxiety diagnoses and symptoms in primary care. *PLoS One* 2012;7:e41670.
69. Rait G, Walters K, Griffin M et al. Recent trends in the incidence of recorded depression in primary care. *Br J Psychiatry* 2009;195:520-4.
70. Harman JS, Edlund MJ, Fortney JC. Disparities in the adequacy of depression treatment in the United States. *Psychiatr Serv* 2004;55:1379-85.
71. Mechanic D. More people than ever before are receiving behavioral health care in the United States, but gaps and challenges remain. *Health Aff* 2014;33:1416-24.
72. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1064-74.
73. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi Met al. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-8.
74. Uebelacker LA, Smith M, Lewis AW et al. Treatment of depression in a low-income primary care setting with colocated mental health care. *Fam Syst Health* 2009;27:161-71.
75. Wang PS, Demler O, Kessler RC. Adequacy of treatment for serious mental illness in the United States. *Am J Public Health* 2002;92:92-8.
76. Weilburg JB, O'Leary KM, Meigs JB et al. Evaluation of the adequacy of outpatient antidepressant treatment. *Psychiatr Serv* 2003;54:1233-9.
77. Young AS, Klap R, Sherbourne CD et al. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:55-61.
78. Young AS, Klap R, Shoai R et al. Persistent depression and anxiety in the United States: prevalence and quality of care. *Psychiatr Serv* 2008;59:1391-8.
79. Mojtabai R. Increase in antidepressant medication in the US adult population between 1990 and 2003. *Psychother Psychosom* 2008;77:83-92.
80. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff* 2011;30:1434-42.
81. Druss BG, Wang PS, Sampson NA et al. Understanding mental health treatment in persons without mental diagnoses: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1196-203.
82. Jorm AF. Why hasn't the mental health of Australians improved? The need for a national prevention strategy. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:795-801.
83. Reavley NJ, Jorm AF. Mental health reform: increased resources but limited gains. *Med J Aust* 2014;201:375-6.
84. National Mental Health Commission. The national review of mental health programmes and services. Sydney: National Mental Health Commission, 2014.
85. Mental Health Commission of Canada. Changing directions, changing lives: the mental health strategy for Canada. Calgary: Mental Health Commission of Canada, 2012.
86. O'Connell ME, Boat T, Warner KE. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academies Press, 2009.
87. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. SAMHSA's efforts in schools and on college campuses. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2015.
88. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
89. Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ et al. Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depress Anxiety* 2014;31:506-16.
90. van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD et al. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions. *Int J Epidemiol* 2014;43:318-29.
91. Stockings EA, Degenhardt L, Dobbins T et al. Preventing depression and anxiety in young people: a review of the joint efficacy of universal, selective and indicated prevention. *Psychol Med* 2016;46:11-26.
92. Mihalopoulos C, Chatterton ML. Economic evaluations of interventions designed to prevent mental disorders: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:85-92.
93. Jacka FN, Reavley NJ, Jorm AF et al. Prevention of common mental disorders: what can we learn from those who have gone before and where do we go next? *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:920-9.
94. Fisher M, Baum F. The social determinants of mental health: implications for research and health promotion. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:1057-63.
95. Jorm AF. The quality gap in mental health treatment in Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:934-5.

DOI:10.1002/wps.20388

## Irritabilidad en los niños: lo que sabemos y lo que necesitamos aprender

La irritabilidad puede definirse como una mayor propensión a la rabia, en relación con los compañeros. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta como ataques de rabietas inadecuadas para el desarrollo y un estado de ánimo huraño y gruñón; es decir, comprende componentes tanto conductuales como afectivos. Los constructos relacionados son la desregulación afectiva, que es más general que la irritabilidad, y la agresividad, que comprende sólo manifestaciones conductuales.

La propensión a la rabia tiene una trayectoria de desarrollo definida, alcanzando su máximo en el periodo escolar y disminuyendo a partir de entonces, con un incremento moderado durante la adolescencia<sup>1</sup>. La irritabilidad es un motivo frecuente de evaluación de la salud mental en niños, y la irritabilidad pediátrica se asocia a alteraciones concomitantes y futuras.

En la década de 1990, investigadores estadounidenses señalaron que el trastorno bipolar pediátrico no se manifiesta por episodios maníacos distintivos como en los adultos, sino más bien como irritabilidad crónica grave. Sin embargo, análisis a posteriori de estudios epidemiológicos revelaron relaciones entre la irritabilidad pediátrica y el riesgo de ansiedad y depresión subsiguientes, pero no para el trastorno bipolar<sup>2</sup>. Asimismo, en estudios que comparan las dos dimensiones del trastorno por oposición desafiante (ODD) (es decir, irritabilidad y conducta obstinada), la irritabilidad predice ansiedad y depresión subsiguientes, en tanto que la conducta obstinada predice trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastorno de la conducta<sup>2</sup>. En consecuencia, el diagnóstico de trastorno bipolar se ha de reservar para niños y adolescentes (y adultos) con episodios maníacos distintivos, más que irritabilidad crónica.

Estudios genéticamente informativos vinculan la irritabilidad y la depresión<sup>3</sup>. Estudios en gemelos documentan que las relaciones longitudinales entre irritabilidad y ansiedad y depresión tienen un componente genético. Estos estudios también revelan que la herencia de la irritabilidad es de aproximadamente 40%-60% similar a la ansiedad o la depresión unipolar.

La irritabilidad es un criterio diagnóstico de múltiples trastornos en niños y adolescentes, tales como trastornos por ansiedad, trastorno depresivo mayor y ODD. También es común en niños y adolescentes con ADHD, trastorno bipolar, trastorno de la conducta y autismo. Sin embargo, en los niños y adolescentes, la validez y utilidad clínica de una categoría diagnóstica caracterizada principalmente por irritabilidad, sigue siendo una interrogante importante sin respuesta. Desde el punto de vista histórico, esta categoría ha sido ODD, que se conceptúa como un trastorno de conducta desorganizada. Sin embargo, el ODD consiste en dos dimensiones, de las cuales sólo una, la irritabilidad, tiene relaciones longitudinales mediadas genéticamente con la depresión y la ansiedad. Asimismo, la irritabilidad grave tiene importantes relaciones transversales con los trastornos por ansiedad. Estas consideraciones cuestionan lo apropiado de combinar manifestaciones de irritabilidad y obstinación en un trastorno y de clasificar un diagnóstico caracterizado principalmente por

irritabilidad, como un trastorno de conducta desorganizada, exteriorizante, en vez de un trastorno afectivo.

Dadas estas complejidades, no es sorprendente que el DSM-5 y la ICD-11 adopten diferentes enfoques para diagnosticar a niños y adolescentes cuyo problema principal es la irritabilidad grave. Reflejando la controversia estadounidense en torno al trastorno bipolar pediátrico, la sección de trastorno afectivo del DSM-5 incluye un nuevo diagnóstico, el trastorno por desregulación afectiva desorganizada (DMDD), caracterizado por irritabilidad crónica grave. El DMDD capta a niños y adolescentes cuya irritabilidad produce alteración equivalente a la de un niño y adolescente con trastorno bipolar y, por tanto, es más grave que el de casi todos los niños con ODD. Dada la imbricación entre el DMDD y el ODD, la ICD-11 incluye en cambio un criterio específico para el diagnóstico de ODD que denota irritabilidad crónica. Para evaluar estas diferentes estrategias nosológicas, la investigación futura se debiera enfocar en su utilidad para pronosticar la respuesta al tratamiento.

Dos formulaciones basadas en la neurociencia pueden guiar la investigación sobre la fisiopatología de la irritabilidad. Una conceptúa la irritabilidad como una respuesta anómala a la frustración, la emoción desencadenada cuando se obstruye el logro de una meta, como cuando se retiene una recompensa esperada<sup>2</sup>. La segunda conceptúa la irritabilidad como una respuesta de enfoque anómalo a la amenaza: si bien los organismos sanos se acercan a una amenaza (es decir, ataque) sólo cuando es inevitable, los individuos irritables pueden atacar en una gama más amplia de contextos. En un modelo animal con potencial transferible para estudiar la irritabilidad, se observó que la amenaza y frustración interactuaban para determinar la conducta de un animal. En concreto, en comparación con roedores no frustrados, los que experimentaban “una falta de recompensa frustrante” (es decir, no recibían una recompensa esperada), mostraban aumento de la actividad motriz y tenían más probabilidades de atacar a un coespecífico<sup>4</sup>. Tal hiperactividad y aumento de la propensión a la agresividad puede ser análoga a la conducta que muestra un niño frustrado que experimenta un ataque de rabietas.

La investigación mediante imágenes de resonancia magnética funcional ha analizado relaciones entre la irritabilidad y las respuestas neurales a la frustración (por ejemplo, juegos montados) y amenaza (por ejemplo, rostros iracundos). La investigación con tareas frustrantes muestra relaciones entre la irritabilidad y la disfunción en el cuerpo estriado, la corteza cingulada anterior, la amígdala y el lóbulo parietal, lo cual es congruente con los déficit de niños y adolescentes irritables en el procesamiento de la recompensa y en mantener el control de la atención cuando está frustrado<sup>5,6</sup>. Otros niños irritables también tienen más probabilidades que sus compañeros no irritables de ver rostros ambiguos como enojados y, al igual que los niños con trastornos por ansiedad, prestan atención preferentemente a los rostros enojados<sup>7,8</sup>. Una dirección de la investigación futura sería identificar el grado en el cual las anomalías en el procesamiento

de la recompensa o la amenaza distinguen los subtipos de niños irritables. Asimismo, una cuestión importante es si los mecanismos cerebrales que median la irritabilidad, varían entre los diagnósticos o cuando se presenta también la irritabilidad con otro rasgo, como la ansiedad. Los primeros datos parecen indicar que la fisiopatología de la irritabilidad varía en tales contextos<sup>9</sup>.

Dada la inclusión muy reciente del DMDD en el DSM-5, existen estudios controlados limitados. Sin embargo, recomendaciones tentativas derivan de estudios enfocados en el tratamiento de la irritabilidad en el contexto de otros trastornos, como el ADHD y el trastorno depresivo mayor. Considerables datos indican que los estimulantes reducen la irritabilidad en los niños con ADHD<sup>2</sup>. Esto parece indicar que si bien los estimulantes están relativamente contraindicados en el trastorno bipolar, pueden ser útiles para el DMDD. Los datos respaldan el empleo de antipsicóticos atípicos en niños con autismo e irritabilidad, y en niños con agresividad<sup>2</sup>. Sin embargo, aumentos recientes en las prescripciones de antipsicótico pueden haberse debido en parte a los intentos de tratar la irritabilidad pediátrica, tal vez sin una exploración adecuada de los enfoques farmacológicos y psicoterapéuticos alternativos<sup>10</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) pueden tratar la irritabilidad en adultos; tal enfoque en niños está respaldado por la alta comorbilidad y las interrelaciones longitudinales entre la irritabilidad, ansiedad y depresión<sup>2</sup>. En la actualidad se están evaluando los SSRI en niños con DMDD.

Los enfoques psicoterapéuticos probablemente son importantes en el tratamiento de la irritabilidad. El aleccionamiento de los padres puede reducir la agresividad del niño y también podría disminuir la irritabilidad<sup>11</sup>. Se están evaluando los métodos cognitivo-conductuales, lo mismo que el aleccionamiento implícito concebido para alterar la tendencia irritable de los niños a ver los rostros ambiguos como si estuviesen enojados<sup>8</sup>.

En conclusión, el enfoque reciente en la irritabilidad ha generado un conocimiento considerable sobre su evolución longitudinal y relaciones con la psicopatología. Las investigaciones actuales se están dirigiendo a identificar los mecanismos cerebrales que median la irritabilidad y a utilizar este conocimiento para informar nuevos enfoques de tratamiento.

### **Ellen Leibenluft**

Section on Bipolar Spectrum Disorders, Emotion and Development Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA.

La autora agradece el apoyo del Programa de Investigación Intramural del NIMH (becas nos. ZIA MH002786 y ZIA MH002778), y agradece a D. Pine y M. Brotman por sus útiles comentarios.

1. Leibenluft E, Stoddard J. *Dev Psychopathol* 2013;25:1473-87.
2. Leibenluft E. *Am J Psychiatry* 2011;168:129-42.
3. Savage J, Verhulst B, Copeland Wet al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:377-84.
4. Burokas A, Gutierrez-Cuesta J, Martin-Garcia E et al. *Addict Biol* 2012;17:770-82.
5. Deveney CM, Connolly ME, Haring CT et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:1186-94.
6. Perlman SB, Jones BM, Wakschlag LS et al. *Dev Cogn Neurosci* 2015;14:71-80.
7. Hommer RE, Meyer A, Stoddard J, et al. *Depress Anxiety* 2014;31:559-65.
8. Stoddard J, Sharif-Askary B, Harkins EA et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:49-57.
9. Wiggins JL, Brotman MA, Adleman NE et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:722-30.
10. Correll CU, Blader JC. *JAMA Psychiatry* 2015;72:859-60.
11. Pilling S, Gould N, Whittington C et al. *BMJ* 2013;346:f1298-301.

DOI:10.1002/wps.20397

## **¿Hay nuevos avances en la farmacoterapia de los trastornos de la gama del autismo?**

Los trastornos de la gama del autismo (ASD) son trastornos del neurodesarrollo heterogéneos que comienzan en las primeras etapas de la infancia y se caracterizan por déficit en la comunicación social y patrones restringidos de conductas repetitivas y estereotípicas. Puede haber síntomas asociados como hiperactividad, irritabilidad, insomnio, convulsiones y trastornos gastrointestinales e inmunitarios. Algunos niños con ASD tienen capacidades excepcionales (sabelotodo) en áreas cognitivas aisladas como habilidades matemáticas, artísticas o musicales. Los ASD son más frecuentes en niños que en niñas (cociente 4:1), pero se infradiagnostican en estas últimas.

La etiología de los ASD es muy compleja. Pueden intervenir factores genéticos, epigenéticos, infecciosos, autoinmunitarios-inmunitarios, metabólicos, nutricionales y tóxicos. Resultan afectadas diferentes regiones del cerebro, circuitos neurales, neurotransmisores, neuropéptidos, citocinas, moléculas de transducción sináptica y de señales, así como procesos.

Debido a esta complejidad, el desarrollo de farmacoterapia para el ASD ha resultado muy difícil. La heterogeneidad notable

de estos trastornos parece indicar que diferentes tratamientos probablemente serán útiles para diferentes pacientes. Existe la necesidad de detección temprana e intervención cuando el cerebro es más plástico y los cambios pueden ser más fácilmente reversibles; sin embargo, algunos estudios indican que la farmacoterapia también puede ser útil en adultos. Los biomarcadores pueden ayudar a estratificar subgrupos y predecir la respuesta al tratamiento. El objetivo final es dirigirse específicamente a los síntomas centrales del ASD; sin embargo, la mayor parte de la farmacoterapia actual se dirige a los síntomas asociados al ASD.

Los antipsicóticos atípicos risperidona y aripiprazol están aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de la conducta desorganizada (agresividad, autolesión, rabietas) en el ASD en la infancia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) como la fluoxetina y el citalopram se han estudiado en el ASD: estudios unicéntricos demostraron eficacia para las conductas repetitivas en los niños y adultos con ASD<sup>1,2</sup>, pero estudios multicéntricos no lograron documentar la eficacia, excepto en un subgrupo de sujetos con gran irritabilidad. Se han

estudiado los anticonvulsivos para las conductas destructivas, como impulsividad, autolesión y agresividad, que son frecuentes en los ASD: el valproato, que actúa potenciando el efecto inhibidor del sistema GABAérgico y mediante efectos epigenéticos, ha resultado útil para disminuir la irritabilidad y la conducta impulsiva-agresiva en los niños con ASD<sup>3</sup>. Los medicamentos aprobados para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) se han estudiado en el ASD: tienen eficacia moderada en síntomas como la hiperactividad (metilfenidato, dextroanfetamina, atomoxetina) e irritabilidad (clonidina).

Nuevas farmacoterapias experimentales en el ASD se dirigen específicamente a los síntomas centrales del ASD y se desarrollaron con base en el conocimiento de la neurobiología molecular y la genética de los ASD.

Un grupo de esos fármacos tiene como propósito restablecer el equilibrio de la excitación y la inhibición en las regiones corticales del encéfalo. Estos comprenden los dirigidos a los receptores de glutamato metabótrópos (como los antagonistas de mGlu5), los receptores de NMDA (como el antagonista de receptor NMDA memantina), o los receptores de AMPA (como los fármacos que potencian el receptor de AMPA, ampacinas)<sup>4</sup>. Se han evaluado los antagonistas de mGlu5 en el ASD asociado a un síndrome de X frágil, y han mostrado perspectivas favorables en un subgrupo de pacientes<sup>5</sup>. Agentes GABAérgicos, como el agonista de receptor GABA-B arbaclofen (STX209), han demostrado algún efecto sobre la irritabilidad y el aislamiento social en niños con ASD<sup>6</sup>.

La hormona peptídica oxitocina es importante en la cognición social y el comportamiento. En los adultos con ASD, la administración intravenosa aguda de oxitocina redujo las conductas repetitivas<sup>7</sup> y mejoró la precisión del reconocimiento de emociones en el lenguaje en el curso del tiempo<sup>8</sup>. La administración intranasal mejoró la cognición social en niños, adolescentes y adultos con ASD<sup>9</sup>. Un antagonista de receptor de vasopresina la que tiene algún efecto sobre el reconocimiento del lenguaje de las emociones, como el temor y la lujuria en adultos con ASD con gran funcionamiento.

El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) es importante para la maduración del sistema nervioso central, el desarrollo y la conectividad, que están alterados en los ASD. Los estudios en ratones con deficiencia de Shank-3 que modelan el síndrome de Phelan-McDermid (PMS), que puede asociarse a algunos casos de ASD, indicaron que el IGF-1 puede contrarrestar los cambios estructurales en los receptores de glutamato inótrópos, los cambios en la plasticidad sináptica funcional y el desequilibrio en la excitación y la inhibición. Un estudio clínico con IFG-1 humano recombinante en niños con PMS demostró mejoras en la alteración social y las conductas restringidas<sup>10</sup>.

Los compuestos que modulan el sistema inmunitario se han evaluado en el ASD. La respuesta inmunitaria inducida por huevecillos de *Trichuris suis* ha resultado útil en el dominio de la conducta repetitiva en el ASD del adulto. Los fármacos inmunosupresores e inhibidores de la síntesis de proteína, como el inhibidor de mTOR rapamicina, han demostrado mejorar el déficit social en algunas formas de ASD.

El gen del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7 (nACR) se asocia a autismo y ADHD. Los fármacos nACR evaluados en estudios clínicos son mecamilamina, administración transdér-

mica de nicotina y donepezil. Algunos antagonistas de nACR alfa-7 como la galantamina han demostrado ser promisorios en modelos animales y estudios clínicos.

Los fármacos que modulan el sistema canabinoide, como canabidiol, han resultado eficaces en la epilepsia infantil y vale la pena su estudio en el ASD, debido a sus efectos antiansiedad, antiepilépticos, inmunomoduladores y mejoradores de la cognición, y por su tolerabilidad satisfactoria. Resulta interesante que la recompensa social y la oxitocina inducen a la liberación de endocannabinoides en el núcleo acumbens. En modelos animales con ASD, el canabidiol tiene cierta repercusión en las deficiencias sociales, las conductas repetitivas y la irritabilidad.

Se han evaluado tratamientos con medicina complementaria y alternativa (CAM) en el ASD. Sin embargo, no están estrictamente regulados y no se han estudiado en ensayos clínicos a gran escala. Por consiguiente, su tolerabilidad y eficacia no están bien determinadas. Los tratamientos de CAM pueden complementar más que reemplazar las terapias probadas para ASD. Se puede utilizar melatonina para los trastornos del sueño y los ácidos grasos omega-3 para reducir las conductas repetitivas y mejorar la sociabilidad. Se considera que los suplementos de vitamina B12 protegen contra el daño oxidativo en el ASD. La curcumina, un componente activo de turmerico, puede ser útil en el ASD, tal vez debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Los probióticos como el yogur pueden tener efectos en el microbioma intestinal y sobre las citocinas pro-inflamatorias, que pueden desempeñar un papel en la patogénesis del ASD.

En resumen, la enorme heterogeneidad del ASD complica el desarrollo de nuevas farmacoterapias. Los tratamientos personalizados son convenientes y los estudios de poblaciones huérfanas sindrómicas pueden acelerar el desarrollo de fármacos. El diseño de estudios clínicos futuros debe abordar la estratificación de los pacientes, con base en los biomarcadores o la etiología (por ejemplo, inmunoinflamatoria) y dirigirse a las poblaciones estratificadas según los síntomas clínicos.

Nuevas farmacoterapias como los antagonistas de oxitocina/vasopresina, los antiinflamatorios, el IGF-1, los fármacos que regulan el equilibrio entre la excitación y la inhibición, los inhibidores de la síntesis de proteína y los fármacos dirigidos al microbioma pueden ser muy promisorios. Los fármacos disponibles como los anticonvulsivos, los SSRI y los antipsicóticos atípicos, pueden ser útiles en algunos pacientes. Es importante evaluar la eficacia de los fármacos en niños más pequeños, que pueden beneficiarse en su mayor parte de las intervenciones tempranas. El objetivo final de la farmacoterapia del ASD será hacer coincidir el tratamiento con los mecanismos moleculares subyacentes en pacientes individuales.

### **Eric Hollander, Genoveva Uzunova**

Department of Psychiatry, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA

1. Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al. Neuropsychopharmacology 2005;30:582-9.
2. Hollander E, Soorya L, Chaplin W et al. Am J Psychiatry 2012;169:292-9.
3. Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al. Neuropsychopharmacology 2010;35:990-8.

4. Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17:174-86.
5. Jacquemont S, Berry-Kravis E, Hagerman R et al. *Psychopharmacology* 2014;231:1237-50.
6. Erickson CA, Veenstra-Vanderweele JM, Melmed RD et al. *J Autism Dev Disord* 2014;44:958-64.
7. Hollander E, Novotny S, Hanratty M et al. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:193-8.
8. Hollander E, Bartz J, Chaplin Wet al. *Biol Psychiatry* 2007;61:498-503.
9. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin Wet al. *Mol Autism* 2012;3:16.
10. Costales J, Kolevzon A. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:207-22.

DOI:10.1002/wps.20398

## Uso no médico de fármacos de prescripción en adolescentes y adultos jóvenes: no es solamente un fenómeno occidental

La utilización no médica de fármacos de prescripción, por lo general definida como la utilización sin una prescripción o empleo por motivos diferentes al propósito de la medicación, es un problema global, principalmente impulsado por el fenómeno frecuente y creciente de uso no médico de opioides de prescripción en poblaciones jóvenes. Los fármacos de prescripción son legales y por tanto tienden a estar más fácilmente disponibles que la mayoría de las drogas ilegales.

La utilización no médica merece especial atención, dado el alto grado del potencial de abuso<sup>1</sup> y las múltiples consecuencias de alteración de la salud, que varían dependiendo del fármaco. La utilización no médica de estimulantes de prescripción puede dar por resultado frecuencia cardíaca irregular, hipertensión, insuficiencia del sistema cardiovascular, accidente cerebrovascular y convulsiones, en tanto que la utilización no médica de opioides de prescripción puede ocasionar supresión respiratoria y sobredosis<sup>2</sup>. La mayor parte de las muertes relacionadas con los fármacos a nivel mundial, se deben a sobredosis de opioides de prescripción o de heroína. Un análisis reciente ha ilustrado el aumento mundial de las tasas de mortalidad por opioides de prescripción<sup>3</sup>, con excepción de Australia. En Europa, los opioides de prescripción contribuyen a tres cuartas partes de las muertes por sobredosis, lo que representa un 3,5% de las muertes totales en personas de 15 a 39 años.

La utilización no médica de estimulantes y opioides de prescripción en adolescentes y adultos jóvenes también se ha vinculado a un mayor uso dañino de otras sustancias<sup>4</sup>, notificación de síntomas psiquiátricos, trastornos psiquiátricos e ideación suicida<sup>5</sup>.

Pese a las inquietudes indiscutibles en todo el mundo, es importante señalar la variabilidad en la prevalencia y los patrones de utilización no médica de fármacos de prescripción en personas jóvenes. En Estados Unidos, de acuerdo con la Encuesta Nacional sobre Uso de Drogas y Salud de 2014, la utilización no médica de fármacos de prescripción en el año previo (opioides, estimulantes, tranquilizantes y sedantes), fue notificada por un 6,2% de personas de 12 a 17 años y un 11,8% de jóvenes de 18 a 25 años, lo cual principalmente se debió a la utilización no médica de opioides de prescripción, que ha permanecido estable en la última década pese a las tendencias crecientes desde finales de la década de 1990. Datos de la Encuesta Canadiense de Vigilancia de Uso de Alcohol y Drogas demostraron que un 4,9% de los jóvenes de 15 a 24 años fueron usuarios no médicos de las clases de fármacos de prescripción antes señaladas en el año previo. Datos de la Encuesta Nacional Australiana de Hogares

demostraron un aumento en la utilización no médica de fármacos de prescripción desde 1998, sobre todo entre personas de 14 a 19 años; las estimaciones del año previo de 2013 fueron un 4% entre los jóvenes de 14 a 19 años y un 5,8% entre las personas de 20 a 29 años. Si bien la comparabilidad se dificulta por las metodologías, definiciones y clasificaciones de edad variables, los datos claramente respaldan la inquietud global del uso no médico de fármacos de prescripción en poblaciones jóvenes vulnerables.

Los datos generales de la población de hogares en poblaciones jóvenes en otros países todavía no están disponibles, sin embargo, hay datos de encuestas escolares y universitarias en Europa, Latinoamérica, Asia y Medio Oriente. En Europa, datos de 36 países obtenidos como parte del Proyecto de Encuesta Escolar Europea sobre Alcohol y otras Drogas, demostró que, en promedio, un 6% de los estudiantes de escuelas europeas (media de edad 15,8 años) informaron la utilización no médica en el curso de la vida de tranquilizantes (no están disponibles datos sobre otras clases de fármacos).

Datos sobre estudiantes de escuelas secundarias o universidades de Medio Oriente o de países árabes indican que la utilización no médica de fármacos de prescripción justifica más atención. En Beirut, Líbano, la utilización no médica de cualquier fármaco de prescripción el año pasado fue de un 21,6% en estudiantes de universidades privadas y del 10% entre estudiantes de secundaria. En ambas poblaciones, los opioides de prescripción fueron los fármacos más comúnmente utilizados con fines no médicos. En Arabia Saudita, una encuesta reciente en las escuelas demostró una prevalencia en el curso de la vida del 7,2% de utilización no médica de cualquier fármaco de prescripción.

En Brasil, la encuesta escolar nacional más reciente llevada a cabo en 2010, demostró que la prevalencia el año pasado de utilización no médica de estimulantes de prescripción en estudiantes de escuela media y secundaria, en escuelas públicas y privadas, fue del 1,6% y el 2,6%, respectivamente. Sólo se recabaron datos sobre el uso de opioides de prescripción no médica en el curso de la vida (0,3% de todos los estudiantes de escuela media y secundaria). Un estudio del sur de China llevado a cabo en 2007-2009 reveló que un 6% de los estudiantes de escuela media y secundaria habían probado alguna medicación de prescripción con fines no médicos, principalmente opioides, seguidos de medicamentos con codeína para la tos. Una encuesta en secundaria en 2012 de Chongqing, China, informó una prevalencia en el curso de la vida del 11,3% para el uso no médico de opioides de prescripción únicamente. Para fines de comparación, datos de encuestas de Vigilancia del Futuro de EE.UU. basadas

en escuelas y universidades en 2015 demostraron que un 12,8% de los alumnos de duodécimo grado utilizaron algún fármaco de prescripción con fines no médicos.

Es importante esclarecer las diferencias sociodemográficas importantes. Los estudios basados en la universidad excluyen proporciones importantes de adultos jóvenes de grupos minoritarios o posición socioeconómica baja, quienes tienen más riesgo de presentar un trastorno por uso de fármacos de prescripción una vez que comienzan a utilizarlos. La evidencia sobre las diferencias de género en adolescentes y adultos jóvenes ha sido contradictoria, y algunos estudios han revelado ninguna diferencia; otros han revelado una mayor prevalencia en hombres o en mujeres<sup>6,7</sup>. La edad temprana de inicio de utilización no médica se ha relacionado con una mayor probabilidad de desenlaces de trastornos de la salud, lo que incluye mayor probabilidad de presentar trastornos por uso de sustancias<sup>8</sup>. Los individuos con utilización no médica previa de opioides de prescripción pueden tener más riesgo de uso de heroína y dependencia de heroína<sup>9</sup>. Los motivos para la utilización no médica también varían (es decir, drogarse; automedicarse), lo que conduce a la existencia de varios subgrupos heterogéneos de usuarios no médicos que tienen riesgos variables de uso de otras sustancias<sup>10</sup>.

Las comparaciones a nivel mundial se ven dificultadas por las variaciones en las metodologías del estudio, lo que incluye definiciones de uso no médico o fármacos de prescripción incluidos. La repercusión también es diferente, dada la disponibilidad variada y aceptación cultural de los fármacos a nivel mundial. Los programas de vigilancia de fármacos de prescripción, recientemente implementados en Estados Unidos, Canadá y Australia, no están ampliamente disponibles a nivel global y, cuando están disponibles, hay una irregularidad en la forma en que operan. En la actualidad, el principal reto es equilibrar la necesidad de un país para poner los fármacos de prescripción a disposición de quien los necesita, (es decir, las personas con dolor crónico) y a la vez, detener simultáneamente la desviación y la utilización no médica. Los farmacéuticos en algunos países luchan entre proporcionar consejos médicos y servicio a quienes no pueden pagar por la prescripción de un médico y a la vez cumplir los requisitos de sus reglamentos gubernamentales. Otra dificultad radica en controlar las principales fuentes más notificadas del suministro, que incluyen padres, médicos y amigos, lo que resalta la necesidad de abordar específicamente múltiples fuentes al mismo tiempo.

La mayor “aceptación social” para el uso de estos medicamentos (frente a sustancias ilegales) y el concepto erróneo de que son “inocuos”, pueden ser factores contribuyentes a su mal uso. De ahí que un objetivo importante para su intervención sea el público general, lo que incluye padres y jóvenes, quienes deben estar mejor informados sobre las consecuencias negativas de compartir con otros medicamentos prescritos para sus propias enfermedades. También es importante la mejor capacitación de los médicos y su personal para reconocer mejor a los pacientes con riesgo potencial de desarrollar uso no médico, y considerar posibles tratamientos alternativos, así como vigilar estrechamente los medicamentos que dispensan a estos pacientes.

La Oficina de Drogas y Delitos de las Naciones Unidas ya está ayudando a varios gobiernos a recolectar datos epidemiológicos con más eficiencia, así como desarrollar programas de vigilancia y capacitación, que garanticen que estos fármacos estén disponibles a quienes los necesitan y a la vez evitar estrictamente la desviación para fines no médicos.

**Silvia S. Martins<sup>1</sup>, Lilian A. Ghandour<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Columbia University Mailman School of Public Health, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Epidemiology and Population Health, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

1. Zacny J, Bigelow G, Compton P et al. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:215-32.
2. Upadhyaya HP, Kroutil LA, Deas D et al. *Am J Addict* 2010;19:569-77.
3. Martins SS, Sampson L, Cerda Met al. *Am J Public Health* 2015;105:e29-49.
4. Zahlan L, Ghandour L, Yassin N et al. *Drug Alcohol Depend* 2014;145:217-23.
5. Kuramoto SJ, Chilcoat HD, Ko J et al. *J Stud Alcohol Drugs* 2012;73:178-84.
6. McCabe SE, West BT, Teter CJ et al. *Addict Behav* 2014;39:1176-82.
7. Ghandour LA, El Sayed DS, Martins SS. *Drug Alcohol Depend* 2012;121:110-7.
8. McCabe SE, West BT, Morales Met al. *Addiction* 2007;102:1920-30.
9. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. *N Engl J Med* 2016;374:154-63.
10. Young AM, Glover N, Havens JR. *J Adolesc Health* 2012;51:6-17.

DOI:10.1002/wps.20350

## El concepto de los síntomas básicos: su relevancia científica y clínica

El concepto de síntomas básicos se origina en descripciones retrospectivas de la fase prodrómica de la esquizofrenia, publicadas en la primera mitad del Siglo XX y desarrolladas de manera continua durante su segunda mitad<sup>1</sup>. Sin embargo, no fue sino hasta mediados de la década de 1990 cuando los síntomas atrajeron una amplia atención en dos líneas principales de investigación: un enfoque empírico para la detección temprana de la psicosis<sup>2</sup> y un enfoque heurístico para definir la Gestalt de la esquizofrenia mediante los llamados “trastornos del yo”<sup>3</sup>.

Los síntomas son alteraciones sutiles subjetivamente experimentadas en los procesos mentales que comprenden cognición, lenguaje, atención, percepción, impulsos, tolerancia al estrés y afectos<sup>1,2,4</sup>. Después de capacitación, se les puede evaluar de manera fiable mediante una entrevista clínica desde los 8 años de edad en adelante, utilizando la versión para niños y adultos del Instrumento de Propensión a la Esquizofrenia<sup>5,6</sup> (disponible en [www.basicsymptoms.org](http://www.basicsymptoms.org)). Se han comunicado en todas las etapas de los trastornos psicóticos, incluidos los pródromos y las

etapas agudas del primer episodio y recaída, así como estados residuales<sup>1,2,4</sup>.

Los síntomas básicos se consideran como una expresión sintomática inmediata de los procesos neurobiológicos subyacentes a la psicosis y la forma más temprana de síntomas autoexperimentados –de ahí el término “básico”–. En cambio, se presupone que los síntomas psicóticos atenuados y manifiestos se desarrollan más tarde, como resultado de una adaptación deficiente a los síntomas iniciales, tales como síntomas básicos o factores estresantes, cuando se sobrecargan los mecanismos protectores de un individuo vulnerable<sup>1,4</sup>. Con este enfoque en el trastorno emergente, el concepto de síntomas básicos se ha vinculado a una mejor comprensión de los orígenes de la psicosis, en particular la esquizofrenia, y con una mejora de su diagnóstico (temprano) y tratamiento.

Al inicio, se desarrollaron dos criterios para la identificación de síntomas básicos, a saber: síntomas básicos cognitivos-perceptivos (COPER) y alteraciones cognitivas (COGDIS)<sup>1,2</sup>. COGDIS exige que ocurran dos de nueve síntomas básicos cognitivos por lo menos una vez por semana y que se utilicen cada vez como un criterio clínico de alto riesgo, además de los criterios de riesgo ultraelevados<sup>2,7</sup>. El primer metanálisis en que se comparan diversos criterios de alto riesgo clínico reveló tasas de conversión combinadas en muestras definidas por COGDIS de hasta un 61% en los seguimientos de más de cuatro años. Las tasas de conversión combinadas a mediano y a largo plazo de las muestras de COGDIS fueron significativamente más altas que las muestras de criterios de riesgo ultraelevado<sup>7</sup>. En consecuencia, la Asociación Psiquiátrica Europea recomendó criterios de riesgo ultraelevado y que se utilizara COGDIS en forma alternativa para la evaluación de riesgo de psicosis<sup>7</sup>. Sin embargo, la existencia de criterios de COGDIS al igual que de riesgo ultraelevado al parecer aumenta la predictibilidad de la psicosis, en comparación con cualquiera de los dos criterios por separado<sup>2</sup>.

A pesar de su fundamento conceptual neurobiológico, los síntomas básicos apenas recientemente se han considerado en estudios neurobiológicos de la psicosis. Se han comunicado varias correlaciones de estos síntomas en individuos con alto riesgo psicótico y clínico. Estas comprenden cambios en los potenciales relacionados con eventos, oscilaciones neurales, sistemas de neurotransmisores y redes a gran escala según se evalúan mediante imágenes de resonancia magnética funcional<sup>4</sup>. Sin embargo, existe la necesidad de más estudios en muestras clínicas y no clínicas que exploren las correlaciones neurobiológicas de síntomas básicos individuales y su relevancia al desarrollo de psicosis<sup>4</sup>.

El concepto de síntomas básicos ha aportado información a la investigación sobre las alteraciones de la propia experiencia del yo como una manifestación central de la esquizofrenia<sup>3,8</sup>. Dentro de esta línea de investigación, los síntomas básicos son una parte integral de las llamadas “autoexperiencias anómalas”, “autoalteraciones (básicas)” o “trastornos del yo”<sup>3</sup>. Comenzando con la caracterización de la esquizofrenia de E. Bleuler como “una pérdida de la unidad de la personalidad”, las alteraciones del yo siempre han tenido un rol central en el concepto de la esquizofrenia y han sido exploradas por autores como Minkowski y Blankenburg. En la actualidad, se considera que las modificaciones en las alteraciones del yo, incluido “el desarrollo de un sentido integrado del yo”, tienen mecanismos neurobiológicos subyacentes comunes<sup>8</sup>.

Los síntomas básicos ofrecen un enfoque empírico para evaluar las hipótesis relacionadas, como la incoherencia perceptual o las alteraciones del neurodesarrollo progresivas (por ejemplo, podas sinápticas anómalas) que afectan al “circuito neural del yo”<sup>8</sup>.

Otra objetivo fundamental de la investigación sobre los síntomas básicos ha sido lograr una mejor comprensión de los estados residuales. La evaluación de los síntomas básicos puede ayudar a valorar el nivel de remisión y servir de guía para el tratamiento a través de combinaciones o intervenciones farmacológicas, psicológicas y de rehabilitación. Asimismo, el cumplimiento del tratamiento podría mejorarse si se relacionan estrategias terapéuticas con síntomas básicos que son reconocidos por el yo como desviaciones de los procesos mentales “normales”. Por último, el reconocimiento de los síntomas básicos puede ayudar a educar a los pacientes y a sus familias en torno a la manifestación de la psicosis y los cambios esperados que ocurren en el trastorno, lo cual es un paso importante hacia deslindar el temor y la imprevisibilidad de la “locura”<sup>1,9</sup>.

En resumen, el concepto de síntomas básicos recientemente ha comenzado a revelar su potencial en la investigación de la psicosis. Hasta ahora, es principalmente reconocido por su contribución a la detección temprana de la psicosis y la exploración de los trastornos del yo como la Gestalt central asumida de la esquizofrenia. La comprensión más profunda de los orígenes neurológicos de la psicosis utilizando el concepto apenas está emergiendo y dependerá de su evaluación fiable.

El beneficio del concepto para el tratamiento de la psicosis lamentablemente no se ha explorado de manera sistemática. Además, aunque los síntomas básicos se perciben como una parte integral de los trastornos psicóticos, varios de ellos también pueden ocurrir en otros trastornos mentales, en concreto, trastornos orgánicos y afectivos<sup>10</sup>. Sin embargo, aún no se ha investigado la utilidad de la evaluación de estos síntomas fuera del campo de la psicosis. Por consiguiente, de muchas maneras, sigue sin explorarse el potencial completo del concepto.

#### **Frauke Schultze-Lutter<sup>1</sup>, Anastasia Theodoridou<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Psychiatry, Zurich, Switzerland.

1. Schultze-Lutter F. *Schizophr Bull* 2009;35:5-8.
2. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P et al. *Curr Pharm Des* 2012;18:351-7.
3. Parnas J. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.
4. Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A et al. *Front Psychiatry* 2016;7:9.
5. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S et al. *Schizophrenia Proneness Instrument, adult version (SPI-A)*. Rome: Fioriti, 2007.
6. Schultze-Lutter F, Marshall M, Koch E. *Schizophrenia Proneness Instrument, child and youth version*. Rome: Fioriti, 2012.
7. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. *Eur Psychiatry* 2015; 30:405-16.
8. Brent KB, Seidman LJ, Thermenos HW et al. *Schizophr Res* 2014;152:73-80.
9. Söllwold L, Herrlich J. *Br J Psychiatry* 1992;161:129-32.
10. Klosterkötter J, Ebel H, Schultze-Lutter F et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:147-54.

DOI:10.1002/wps.20404

# Un llamado renovado a la representación internacional en los consejos editoriales de las revistas científicas internacionales de psiquiatría

En una carta en 2003 a *The Lancet*, Saxena et al.<sup>1</sup> informaron sobre el carácter internacional de los consejos editoriales y de asesores de las diez principales revistas de psiquiatría generales (excluyendo las enfocadas principalmente en la psiquiatría biológica). Observaron que “casi todas las revistas afirmaban ser internacionales”, pero encontraron que el verdadero liderazgo de la revista era en su mayor parte de países con altos ingresos y occidentales. Sólo cuatro miembros de la junta editorial o de asesores provenían de países con ingresos bajos o medianos (LMIC) entre las principales diez revistas científicas. Los autores consideraron esto como una “situación insatisfactoria” de infrarrepresentación e hicieron un llamado a que se incrementara la presencia de los LMIC en estas revistas internacionales destacadas. Ulteriormente, se hicieron observaciones similares desde otros campos de la medicina<sup>2-4</sup>, incluido un editorial en *The Lancet*, que cuestiona si “el sesgo sistémico generalizado” en las revistas científicas médicas era un ejemplo del “racismo institucional” en medicina<sup>5</sup>.

¿Dónde estamos ahora? Esperando hallar una mejora en la representación de los LMIC, analizamos las juntas editoriales y de consejo de las diez principales revistas de psiquiatría, jerarquizándolas según factor de impacto, en 2016. Dada la evolución del contenido de la revista, incluimos las primeras diez revistas, clasificándolas sin tomar en cuenta el énfasis. Esto dio lugar a la inclusión adicional de *World Psychiatry* (fundada en 2002). *Molecular Psychiatry*, *Biological Psychiatry* y *Psychotherapy and Psychosomatics*, así como la exclusión de *Journal of Clinical Psychiatry*, *Schizophrenia Research*, *Psychological Medicine* y *Psychosomatic Medicine*. En congruencia con la metodología de Saxena et al.<sup>1</sup> utilizamos los agrupamientos más recientes de ingresos por países del Banco Mundial<sup>6</sup> para identificar los miembros de la junta editorial y de consejo de los LMIC.

Nuestra investigación reveló mejoras mínimas: 21 miembros del consejo editorial de los LMIC de un total de 607 (3,46%) en 2016, en comparación con cuatro de 470 (0,85%) en 2003. Aunque este es un pequeño paso en la dirección correcta, el aumento se debe en gran parte a *World Psychiatry*, que por sí sola tiene diez miembros de los LMIC de entre 31 miembros de la junta editorial (32,26%). Entre las nueve revistas restantes, la representación de los LMIC es 11/576 (1,91%). En cambio, más del 80% de la población mundial vive en los LMIC<sup>6</sup>. Claramente, la situación sigue siendo insatisfactoria; de hecho, inaceptable.

Debemos abordar desigualdades serias en nuestro campo si queremos avanzar plenamente en nuestra comprensión global de la salud mental, y las revistas científicas proporcionan una función de liderazgo crucial. Si bien el proceso de publicación es meritocrático en teoría, la falta de representación global en las juntas editoriales representa una discrepancia sistémica que puede perpetuar una comprensión limitada de los problemas internacionales, así como acceso y guía limitados a individuos de LMIC. Esta guía podría facilitar la formación de la capacidad ne-

cesaria para aumentar la actividad de investigación alineada con las normas globales de estas revistas. De hecho, se ha informado que “se ha ensanchado la brecha en publicaciones científicas entre países con bajos ingresos y el resto del mundo”<sup>7</sup> y “sólo cerca de 6% (o menos) de las publicaciones de salud mental provienen de países con bajos y medianos ingresos”<sup>8</sup>. Más diversidad entre los miembros de la junta editorial también ayuda a garantizar que la investigación publicada se incorpore con precisión y presente datos de los LMIC a través de una mejor comprensión de las poblaciones de las cuales se extraen los datos.

La falta de representación de los LMIC en posiciones de liderazgo no es única en las revistas científicas. El más reciente Índice de Juntas Global de Egon Zehnder<sup>9</sup>, una evaluación que hace seguimiento y evalúa las tendencias en las 500 compañías de Standard and Poor de Estados Unidos, en términos de composición de las juntas, la capacidad global y el desempeño en los negocios, señaló en 2014 que si bien 37% de la utilidad de estas compañías proviene de fuentes internacionales, sólo un 7,2% de los directores son nacionales extranjeros. Esto ha dado lugar al desarrollo de la Brecha de Capacidad Global en las Juntas, una medida de la diferencia entre la representación global en las salas de juntas y la huella global de cada compañía, cuyo propósito es promover la membresía de las juntas, que está más estrechamente alineada al mercado de negocios actual. Una métrica análoga de las revistas científicas podría servir como una herramienta eficaz para ayudar a promover la representación de los LMIC en el liderazgo editorial.

La participación exitosa de los individuos de los LMIC en las juntas editoriales, exigirá atención enfocada e intención. Los posibles pasos para las revistas científicas consisten en: a) establecer una meta mínima de tener al menos 10% de los miembros de la junta editorial de los LMIC hacia el 2018; b) incluir un número mínimo de miembros de los LMIC en cada una de las regiones de la Organización Mundial de la Salud (WHO); c) invitar a expertos de los LMIC para que sirvan de editores huéspedes para secciones específicas durante el curso del año; y d) idear un programa de tutorías para construir la capacidad en las habilidades editoriales en individuos de los LMIC. Esto puede requerir que las revistas aumenten el número de miembros de sus juntas editoriales o consideren los límites de plazo para dar espacio a una mayor diversidad entre su membresía. La WHO puede facilitar este proceso al identificar consejeros adecuados de los LMIC y trabajar con las revistas científicas y los editores para establecer la capacitación adecuada y las oportunidades de tutoría<sup>10</sup>.

Han transcurrido más de 13 años desde el primer llamado a la acción para una mayor diversidad de la membresía en las principales juntas de editoriales y de consejo en nuestro campo. A los líderes mundiales se les confía la responsabilidad de utilizar sus posiciones de influencia para dar un ejemplo y se supone que las principales revistas de psiquiatría internacionales del mundo

debieran demostrar tal liderazgo. Por mucho tiempo han faltado avances, pero son logrables. Ahora es tiempo de comenzar.

**Kathleen M. Pike<sup>1</sup>, Sang-Hee Min<sup>1</sup>, Ohemaa B. Poku<sup>1</sup>, Geoffrey M. Reed<sup>1,2</sup>, Shekhar Saxena<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Columbia University Global Mental Health Program, New York, NT, USA; <sup>2</sup>World Health Organization, Geneva, Switzerland

1. Saxena S, Levav I, Maulik P et al. *Lancet* 2003;361:609.
2. Keiser J, Utzinger J, Tanner Met al. *BMJ* 2004;328:1229-32.
3. Sumathipala A, Siribaddana S, Patel V. *BMC Med Ethics* 2004;5:5.

4. Kieling C, Herrman H, Patel V et al. *World Psychiatry* 2009;8:40-4.
5. Horton R. *Lancet* 2003;361:712-3.
6. World Bank. Country and lending groups, 2016. <http://data.world-bank.org>.
7. Paraje G, Sadana R, Karam G. *Science* 2005;308:959-60.
8. Saxena S, Paraje G, Sharan P et al. *Br J Psychiatry* 2006;188:81-2.
9. *Harvard Business Review*. Boards aren't as global as their businesses. <https://hbr.org>.
10. Wilkinson G. *Lancet* 2003;361:1229.

DOI:10.1002/wps.20389

## La relación de la posición social subjetiva con la salud mental en adultos de Corea del Sur

En Corea del Sur se ha observado un incremento sin precedente en las tasas de suicidio después de la crisis económica asiática de 1997. Lamentablemente, la tasa no ha disminuido y sigue manteniéndose la más alta entre los 34 países que son parte de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

Varios investigadores<sup>1,2</sup> han señalado que en países con altos ingresos, ya no es el nivel absoluto de la posición socioeconómica (SES) de una persona lo más importante para la salud, sino más bien la desigualdad o una sensación de desigualdad. Se ha llevado a cabo una serie de estudios para analizar la relación de la desigualdad (a nivel de país) o un sentido de desigualdad (a nivel individual) y la salud. Algunos de estos estudios se han enfocado en la SES subjetiva, que mide la percepción que tiene una persona de su posición en la jerarquía social<sup>3</sup>.

Nuestro propósito fue analizar cómo la SES tanto objetiva como subjetiva se relaciona con problemas de salud mental (ideación suicida, síntomas depresivos y ansiedad psíquica) en Corea del Sur, utilizando datos de la encuesta del Panel de Salud de Corea de 2013. La SES subjetiva se midió utilizando la escala de MacArthur, una escala de 10 niveles en la cual los individuos indican su ubicación percibida en la jerarquía social<sup>1</sup>. La evaluación de la ideación suicida y la depresión se basó en la autonotificación (“sí” por contraposición a “no” en los últimos 12 meses). La ansiedad psicológica en el mes pasado se evaluó utilizando la versión coreana del Instrumento Psicosocial de Encuentro Breve (BEPSE-K)<sup>4</sup>. Una puntuación de  $\geq 2,4$  se definió como “estrés grave”. De los 16.313 informantes de 19 o más años de edad, los 14.432 que no tenían datos faltantes se incluyeron en este análisis. Todos los datos fueron ponderados para representar la estructura de la población coreana.

De los 14.432 participantes, un 5,4% y un 7,2% tenían ideación suicida y depresión, respectivamente, en los últimos 12 meses, y un 13,6% tenía ansiedad en el mes previo. Se observó un gradiente social claro en la prevalencia de estos problemas de salud mental, sobre todo cuando la SES se midió en forma subjetiva (SES subjetiva) más que en forma objetiva (quintil de ingresos) ( $p < 0,001$ ). Notablemente, este patrón fue más evidente en el caso de la ansiedad psicológica grave. De las personas con la SES subjetiva más baja (es decir, una calificación de 1 en una escala de 10 niveles), casi una de cada tres (29,6%) informó la experiencia de ansiedad psicológica grave en el mes previo,

en tanto que un 7,2% informó la misma experiencia en aquellos con SES subjetiva más alta (es decir, una puntuación de  $\geq 5$ ). Las tasas equivalentes fueron 19,3% en el quintil de ingresos más bajo y 10,2% en el quintil de ingresos más alto.

Las relaciones con la SES subjetiva al parecer superaron con mucho a las de las medidas habituales de SES cuando se tomaron en cuenta las dos en los modelos de regresión logística. La SES subjetiva fue el único factor que de manera congruente se asoció a algún tipo de problema de salud mental. Por ejemplo, en comparación con los informantes con la SES subjetiva más baja (es decir, una evaluación de 1 en una escala de 10 niveles), los que tenían SES subjetiva más alta tuvieron muchas menos probabilidades de informar ideación suicida (OR = 0,60 en el grupo con una calificación de 2, OR = 0,40 en aquellos con una puntuación de 3, OR = 0,24 en aquellos con una puntuación de 4 y OR = 0,20 en los informantes con una calificación de  $\geq 5$ ;  $p < 0,001$  para todas). Lo mismo se aplicó a la depresión (OR = 0,50, 0,38, 0,26 y 0,20;  $p < 0,001$  para todas), y ansiedad psicológica grave (OR = 0,52, 0,32, 0,25 y 0,19;  $p < 0,001$  para todas). Las relaciones con las medidas de SES objetiva (formación educativa, estado de empleo, quintiles de ingresos económicos) se observaron con poca frecuencia.

Estudios previos han demostrado que la fuerza de la relación entre la SES subjetiva y la salud varía entre los países<sup>5</sup>. Factores contextuales como la estructura social y la cultura posiblemente refuercen o debiliten la relación entre las dos. ¿Cuáles factores podrían entonces haber fortalecido la relación entre la SES subjetiva y la salud mental en Corea del Sur?

En este país se alcanzó un crecimiento económico rápido, a la vez que se mantuvo una distribución de ingresos relativamente equitativa hasta mediados de la década de 1990. Sin embargo, cayó en una recesión grave después de la crisis económica asiática de 1997 lo cual, a su vez, sirvió de punto crítico en la sociedad coreana. Se llevaron a cabo reformas estructurales masivas para promover la productividad económica y la globalización. Estas reformas han tenido una repercusión importante en el mercado de trabajo, aumentando la flexibilidad laboral y la inseguridad del trabajo. En consecuencia, el mercado de trabajo se ha vuelto muy segmentado entre los trabajadores regulares y los no regulares. La desigualdad en los ingresos también se ha agravado desde la crisis de 1997, pese al resurgimiento del creci-

miento económico (el producto interno bruto promedio aumentó en 5,4% entre 1999 y 2010)<sup>6</sup>. El coeficiente Gini promedio, una medida de la desigualdad de ingresos fue 0,258 en el periodo de 1990 a 1995, pero aumentó a 0,298 en 1999 y alcanzó su máximo en 0,320 en 2009<sup>7</sup>.

Junto con estos cambios sociales, un número limitado de estudios han demostrado una tendencia agravante de las desigualdades en la salud relacionadas con la SES. Por ejemplo, nuestro estudio publicado en esta revista en 2011<sup>8</sup> demostró una ampliación de la desigualdad relacionada con los ingresos en la prevalencia de depresión y conducta suicida durante el periodo de 1998-2007. No obstante, nuestro hallazgo actual de un vínculo potente entre la SES subjetiva y la salud mental, por arriba y más allá de las medidas habituales de la SES parece indicar que algunos aspectos de los cambios sociales que están muy relacionados con la salud mental no se han captado plenamente en esas medidas tradicionales.

Algunos académicos han planteado que la desigualdad de ingresos y la polarización social pueden intensificar el sentido de privación relativa del individuo, dando lugar a frustración, ira y resentimiento<sup>2</sup>. Nuestros datos indican que cuánto piensa una persona que tiene en comparación con otras es más relevante que cuánto realmente tiene para comprender los problemas de salud mental en la Corea contemporánea. Estos hallazgos pueden ofrecer algunas enseñanzas para los países que experimentan cambios económicos y sociales similares.

Se necesita más investigación para comprender mejor cómo se forma la posición social subjetiva y cuáles mecanismos subyacen al fuerte vínculo entre la posición social subjetiva y los problemas de salud mental.

### Jihyung Hong<sup>1</sup>, Jong-Hyun Yi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Healthcare Management, College of Social Science, Gachon University, Seongnam, South Korea; <sup>2</sup>Department of Business Administration, College of Business and Economics, Gachon University, Seongnam, South Korea

Más detalles sobre el estudio están disponibles a petición (jonglse@gachon.ac.kr). Los autores contribuyeron en igual proporción al estudio

1. Adler NE, Epel ES, Castellazzo G et al. *Health Psychol* 2000;19:586-92.
2. Wilkinson RG. *BMJ* 1992;304:165-8.
3. Jackman MR, Jackman RW. *Am Soc Rev* 1973;38:569-82.
4. Yim JH, Bae JM, Choi SS et al. *J Korean Acad Fam Med* 1996;17:42-9.
5. Euteneuer F. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:337-43.
6. Korea National Statistical Office. Data for gross domestic product and economic growth (1970-2014). Daejeon: Korea National Statistical Office, 2016.
7. Korea National Statistical Office. Data for Gini coefficient (1990-2014). Daejeon: Korea National Statistical Office, 2016.
8. Hong J, Knapp M, McGuire A. *World Psychiatry* 2011;10:40-4.

DOI:10.1002/wps.20357

## Autolesión no suicida en hombres: un problema serio que se ha pasado por alto por demasiado tiempo

La autolesión no suicida (NSSI) designa el acto de destruir deliberadamente el tejido del propio cuerpo sin intención consciente de morir y por motivos que no están socialmente sancionados<sup>1-3</sup>. Los métodos comunes comprenden cortarse, rasgarse y quemarse. Se estima que alrededor de 6% de los adultos en la población general se han involucrado en la NSSI por lo menos una vez durante el curso de su vida<sup>2</sup>. Aunque en un tiempo se consideró que ocurren principalmente en el contexto del trastorno límite de la personalidad, investigación contemporánea demuestra que la NSSI es un trastorno transdiagnóstico que se asocia a una alteración funcional importante<sup>3</sup>. En consecuencia, el trastorno de NSSI se ha incluido en el DSM-5 como un trastorno para estudio adicional.

Por definición, la función de la NSSI es diferente de la de la conducta suicida, en la que la meta es terminar la propia vida. El motivo más frecuente de que los pacientes incurran en la NSSI es que consideran que les ayuda a regular sus emociones. Otros motivos supuestamente planteados son auto-castigo, estimulación fisiológica y comunicación con otros<sup>1,2</sup>. Aunque la NSSI y la conducta suicida son claramente diferentes, evidencia creciente parece indicar que la NSSI es un factor de riesgo importante para la conducta suicida. La NSSI se relaciona más fuertemente con un antecedente de tentativa de suicidio que la impulsividad, la depresión, ansiedad y el trastorno límite de la personalidad. De hecho, la NSSI es un predictor prospectivo más potente de tentativas de suicidio que el antecedente de tentativas de suicidio<sup>4-6</sup>.

Pese a las implicaciones importantes que la NSSI tiene para

la salud, el bienestar y el riesgo de suicidio de los pacientes, este trastorno clínico importante en gran parte se ha pasado por alto entre los hombres. Esta falta de atención se debe en su mayor parte al punto de vista histórico de que la NSSI es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres<sup>7</sup>. Sin embargo, estudios actuales basados en la población sobre la NSSI una y otra vez no han logrado hallar evidencia de diferencias de género sexual en las tasas de NSSI en adultos<sup>2,8</sup>. En un metanálisis reciente que incluyó muchos estudios clínicos, se llegó a la conclusión de que “las mujeres tienen un poco más de probabilidades que los hombres de involucrarse en NSSI”, pero la tasa general de NSSI identificada entre los hombres (26,36%) fue todavía notablemente elevada<sup>9</sup>.

En este metanálisis, la diferencia de género sexual que se observó, al parecer en gran parte se debió a la inclusión de muestras clínicas. La discrepancia en las diferencias de género sexual observadas entre los estudios basados en muestras clínicas y en la población de NSSI puede deberse al hecho de que las mujeres tienen más probabilidades de buscar tratamiento psiquiátrico que los hombres<sup>9</sup>. Las prácticas de selección de muestra también podrían ayudar a explicar esta discrepancia, ya que los contextos clínicos que tienen una preponderancia de pacientes masculinos (por ejemplo, hospitales de veteranos), tienen probabilidades de subutilizarse en la investigación de la NSSI. En apoyo a este punto de vista, observamos que un 57% de los veteranos del género masculino que buscaban tratamiento por trastorno por estrés postraumático informó un antecedente de NSSI<sup>10</sup>, lo que indica que los hombres que buscan activamente tratamiento de

problemas psiquiátricos tienen las mismas probabilidades que las mujeres de incurrir en NSSI.

Las diferencias de género sexual en la expresión de la NSSI también podrían afectar a las estimaciones de la prevalencia. El metanálisis exploró diferencias sexuales en los métodos de NSSI y reveló que las mujeres tenían más probabilidades que los hombres de cortarse, morderse, arañarse y tirarse del cabello<sup>9</sup>. Golpearse contra la pared o los objetos no se incluyó entre los 12 métodos de la NSSI considerados en el metanálisis. Sin embargo, Whitlock et al<sup>1</sup> informó que golpearse contra la pared o los objetos es la forma individual más frecuente de NSSI admitida por hombres de edad universitaria. Además, los hombres que se auto-lesionan tienen significativamente más probabilidades de darse golpes contra la pared u objetos que las mujeres que se auto-lesionan (44% frente a 19%,  $p < 0,001$ ).

Tales hallazgos son decisivamente importantes, pues la gran mayoría de la investigación sobre la NSSI no ha analizado los golpes a la pared o en objetos como un posible método de NSSI. Por consiguiente, es del todo posible que la inclusión sistemática de uno de los métodos más comunes de NSSI que utilizan los hombres ha dado lugar a una subestimación significativa de la verdadera prevalencia de la NSSI entre los hombres. Lo que es más importante, la no inclusión de los golpes contra la pared y contra objetos y otras formas de NSSI en las baterías de evaluación de riesgo psiquiátrico estándar, probablemente ha dado lugar a que no se identifiquen ni se traten en forma adecuada muchos individuos (sobre todo hombres) que incurren en la NSSI, pese al hecho de que la NSSI es uno de los predictores más potentes de las tentativas de suicidio identificados hasta la fecha.

En suma, la NSSI es frecuente en los hombres y se asocia a altos niveles de ansiedad clínica, alteración funcional importante y un aumento de riesgo de tentativas de suicidio. Es posible que la investigación previa haya subestimado la verdadera prevalencia de la NSSI en los hombres debido a la selección sesgada y los métodos de evaluación. Es tiempo de que los profesionales clínicos y los investigadores reconozcan que la NSSI es un

problema serio que justifica investigación cuidadosa, tanto en hombres como en mujeres.

**Nathan A. Kimbrel<sup>1,3</sup>, Patrick S. Calhoun<sup>1,4</sup>,  
Jean C. Beckham<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Durham Veterans Affairs (VA) Medical Center, Durham, NC, USA; <sup>2</sup>VA Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education and Clinical Center, Durham, NC, USA; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; <sup>4</sup>VA Center for Health Services Research in Primary Care, Durham, NC, USA.

Esta investigación fue respaldada por los Servicios de Investigación y Desarrollo y Salud Mental del Centro Médico VA de Durham y el Centro de Investigación de Enfermedades Mentales, Educación y Clínica del Medio Atlántico VA. N.A. Kimbrel fue apoyado por una beca para Desarrollo de Carrera Profesional (no. iK2CX000525) del Servicio de Investigación y Desarrollo de la Ciencia Clínica (CSR&D) de la Oficina de Investigación y Desarrollo de VA. J. C. Beckham fue apoyado por una Beca para Científico de Carrera de Investigación (no.11S-RCS-009) del CSR&D. Los puntos de vista expresados en esta carta son de los autores y no necesariamente reflejan la postura o la política de VA o del gobierno de Estados Unidos.

1. Whitlock J, Muehlenkamp J, Purington A et al. *J Am Coll Health* 2011;59:691-8.
2. Klonsky ED. *Psychol Med* 2011;41:1981-6.
3. Selby EA, Kranzler A, Fehling KB et al. *Clin Psychol Rev* 2015;38:79-91.
4. Klonsky ED, May AM, Glenn CR. *J Abnorm Psychol* 2013;122:231-7.
5. Asarnow JR, Porta G, Spirito A et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:772-81.
6. Bryan CJ, Rudd MD, Wertemberger E et al. *Compr Psychiatry* 2015;59:1-7.
7. Favazza AR, Conterio K. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:283-9.
8. Briere J, Gil E. *Am J Orthopsychiatry* 1998;68:609-20.
9. Bresin K, Schoenleber M. *Clin Psychol Rev* 2015;38:55-64.
10. Kimbrel NA, Johnson M, Clancy C et al. *J Trauma Stress* 2014;27:474-7.

DOI:10.1002/wps.20358

## Genotipos de riesgo 5-HTTLPR y DISC1 para aumento de los síntomas de PTSD en veteranos militares estadounidenses

La región polimorfa vinculada al transportador de serotonina (5-HTTLPR) y su genotipo es un potencial factor de vulnerabilidad para el trastorno por estrés postraumático (PTSD). En tiempos recientes, Telch et al.<sup>1</sup> informaron en esta revista que la variante 5HTTLPR-S' se asoció a un incremento en los niveles de síntomas de PTSD en personal militar desplegado en Irak, lo que respalda hallazgos similares en personal militar desplegado según lo observó nuestro grupo<sup>2</sup>. Las variantes en otros genes diversos se han asociado a una mayor gravedad de los síntomas de PTSD en poblaciones civiles. En un estudio adicional, realizamos una detección sistemática de un grupo de nueve variantes genéticas putativas con el potencial de influir en la presentación de PTSD en veteranos desplegados en apoyo a las guerras de Afganistán e Irak.

Los sujetos del estudio eran veteranos militares estadounidenses del género masculino registrados para recibir atención

médica en el Sistema de Atención a la Salud de Veteranos en Texas Central. La junta de análisis institucional local aprobó y vigiló el estudio. Los sujetos que no tenían un diagnóstico registrado de esquizofrenia o trastorno bipolar y que proporcionaron consentimiento informado fueron alistados en el estudio, independientemente de su estado de salud mental. El reclutamiento tuvo lugar en diversos lugares, incluido el vestíbulo principal del hospital y las salas de espera para atención psiquiátrica.

Los participantes (N = 102) llenaron el formulario de la Escala de Impacto de Eventos (IES) Revisada y donaron saliva para investigación genética. La IES se ha utilizado cada vez más como instrumento de auto-notificación para evaluar la gravedad de síntomas de PTSD. Genera una puntuación total de gravedad de síntomas y tres calificaciones de subfactores psicológica y biológicamente relevantes: evitación, intromisión e hiperexcitación. Las muestras de saliva fueron obtenidas con los estuches

de recolección de DNA Oragene (DNA Genotek, Ottawa, Canadá) y se extrajo y se purificó el DNA genómico.

La genotipificación de 5-HTTLPR se logró con un protocolo de PCR de digestión triple/doble<sup>2</sup>. Se reclasificaron los alelos utilizando rs25531 en la clasificación trialélica. Se llevó a cabo un panel de SNP Taqman para COMT (rs4680), FKBP5 (rs1360780), DTNBP1 (rs9370822), receptor ADCYAP1R1 de PACAP (rs2266735), 5-HT1A (rs6295), DISC1 S704C (rs821616), val66met de BDNF (rs6265) y NTRK1 (rs6336) utilizando análisis de Genotipificación de SNP ABI TaqMan (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) en el sistema de Detección de Secuencia ABI PRISM 7900 HT (Applied Biosystems). Las distribuciones no variaron con respecto al equilibrio de Hardy-Weinberg (valores de  $p > 0,05$  para todos).

La modelación de regresión por pasos identificó dos variantes genéticas que contribuyeron en grado significativo a la varianza de los síntomas de PTSD: 5-HTTLPR y DISC1 S704C. Los genotipos de riesgo seleccionados mediante la regresión ( $R^2 = 0,30$  acumulada del modelo) fueron portadores de 5-HTTLPR-S' (frente a 5-HTTLPR-L'L';  $p < 0,031$ ) y DISC1 TT (frente a portadores A;  $p < 0,034$ ). El siguiente gen más cercano a la significación en el modelo fue NTRK1 ( $p < 0,11$ ). Cuando se repitió el procedimiento por pasos después de retirar 5-HTTLPR y DISC1, ninguna otra variante contribuyó significativamente a la carga de síntomas de PTSD. Las dos variantes genéticas continuaron siendo factores significativos en el análisis ANCOVA, que incluyó edad y formación educativa como covariables. El modelo también persistió significativo en un análisis de seguimiento en el cual se excluyeron participantes que se identificaron como afroestadounidenses ( $N = 15$ ).

Los portadores del alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR tuvieron un incremento en los síntomas de PTSD en comparación con los individuos homocigotos para el alelo L' (puntuación media de IES: L'L' =  $47,3 \pm 5,3$ , S =  $59,8 \pm 4,1$ ). Para DISC1, los individuos homocigotos para el alelo T tuvieron un aumento de los síntomas de PTSD en comparación con los portadores de A (A =  $45,3 \pm 2,8$ , TT =  $61,9 \pm 7,2$ ). En el análisis ANCOVA de subfactores de síntomas, 5-HTTLPR y DISC1 influyeron selectivamente en los síntomas de intrusión e hipervigilancia, pero no afectaron a los síntomas de evitación. La gravedad de los síntomas de PTSD (puntuaciones de IES totales) aumentó un promedio del 40% con cada genotipo de riesgo (ninguno = 38,4, uno = 54,5, dos = 65,6).

Estos datos respaldan observaciones previas de los efectos del polimorfismo 5-HTTLPR en los síntomas de PTSD en veteranos militares<sup>1,2</sup>. Aunque se ha identificado 5-HTTLPR como un posible factor contribuyente a la susceptibilidad a PTSD en poblaciones de civiles, su efecto puede ser menos robusto en esas poblaciones, debido a un menor nivel general de exposición a trauma<sup>3</sup>. Los efectos de 5-HTTLPR en PTSD en veteranos militares después del despliegue a una zona de guerra pueden ser más robustos, debido a una exposición universal y constante a la amenaza, el entrenamiento militar o la separación de la familia y el apoyo social en el hogar.

Además de 5-HTTLPR, la variación genética en DISC1, un gen asociado a la susceptibilidad a múltiples trastornos mentales, se observó que contribuía a la gravedad de los síntomas de PTSD. Poseer genotipos de riesgo de DISC1 y 5-HTTLPR dio lugar a un incremento de 1,7 tantos en los síntomas de PTSD.

Aunque este es el primer informe de un alelo S704C TT de DISC1 como un factor de riesgo para PTSD, el hallazgo no es sorprendente, considerando que este alelo se ha identificado como un factor de riesgo para la depresión mayor<sup>4</sup>. Las variantes de DISC1 interfieren en un complejo proteínico importante para el transporte de orgánulos y la adherencia de mitocondria, lo que interfiere con el desarrollo dendrítico y reduce las densidades de las espinas dendríticas en la corteza frontal, lo que es paralelo a nuestro informe reciente de reducciones en la densidad de espinas en la corteza frontal de personas con PTSD<sup>5-7</sup>.

Este estudio fue potenciado para detectar genes potenciales con magnitudes de efecto relativamente considerables sobre los síntomas de PTSD en veteranos de combate, los que pueden ser diferentes de series de genes que afectan al PTSD en poblaciones civiles. El estudio del sistema de serotonina en el PTSD es motivado en gran parte por la utilidad terapéutica de inhibidores de la captación de serotonina para tratar los síntomas de PTSD. Nuestros datos proporcionan ímpetu adicional para el estudio continuado de este sistema en la farmacoterapia del PTSD. Además, se ha demostrado que antipsicóticos como la risperidona contrarrestan las deficiencias conductuales relacionadas con DISC1 y la fisiopatología en modelos animales, lo que indica la posibilidad de que tales agentes podrían reevaluarse para uso como farmacoterapias alternativas para el PTSD<sup>8,9</sup>.

**Keith A. Young<sup>1-3</sup>, Sandra B. Morissette<sup>4</sup>, Robert Jamroz<sup>1</sup>, Eric C. Meyer<sup>1-3</sup>, Matthew S. Stanford<sup>5</sup>, Li Wan<sup>3</sup>, Nathan A. Kimbrel<sup>6-8</sup>**

<sup>1</sup>Central Texas Veterans Health Care System, Temple, TX, USA; <sup>2</sup>Department of Veterans Affairs VISN 17 Center of Excellence for Research on Returning War Veterans, Waco, TX, USA; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Science, Texas A&M Health Science Center, Temple, TX, USA; <sup>4</sup>University of Texas at San Antonio, San Antonio, TX, USA; <sup>5</sup>Hope and Healing Center & Institute, Houston, TX, USA; <sup>6</sup>Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, NC, USA; <sup>7</sup>VA Mid-Atlantic Mental Illness Research, Education and Clinical Center, Durham, NC, USA; <sup>8</sup>Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

Esta investigación fue apoyada con recursos y utilización de instalaciones del Central Texas Veterans Health Care System, Temple, TX. Los puntos de vista expresados aquí son de los autores y no necesariamente reflejan la postura o las políticas del Departamento de Asuntos Veteranos (VA) o del gobierno estadounidense. N.A. Kimbrel fue apoyado por una beca para el desarrollo de carrera profesional (IK2 CX000525) del Clinical Science Research and Development Service de la Oficina de Investigación y desarrollo de VA. S.B. Morissette fue apoyada por una Beca al Mérito (RX000304-04A1) de la sección de Rehabilitación, Investigación y Desarrollo de VA.

1. Telch MJ, Beevers CG, Rosenfield D et al. *World Psychiatry* 2015;14:198-206.
2. Kimbrel NA, Morissette SB, Meyer EC et al. *Anxiety Stress Coping* 2014;14: 1-24.
3. Gressier F, Calati R, Balestri Met al. *J Trauma Stress* 2013;26:645-53.
4. Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T et al. *Hum Mol Genet* 2006;15:3024-33.
5. Norkett R, Modi S, Birsa N et al. *Biol Chem* 2016;291:613-29.
6. Lee FH, Fadel MP, Preston-Maher K et al. *J Neurosci* 2011;31:3197-206.
7. Young K, Thompson P, Cruz D et al. *Neurobiol Stress* 2015;2:67-72.
8. Vaisburd S, Shemer Z, Yeheskel A et al. *Sci Rep* 2015;5:16300.
9. Petty F, Brannan S, Davis L et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:1-7.

DOI:10.1002/wps.20359

# Riesgo cardiovascular e incidencia de depresión en adultos jóvenes y mayores: evidencia del estudio de cohortes SUN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la depresión son dos causas principales de discapacidad en todo el mundo<sup>1</sup> y a menudo se presentan en forma simultánea. Una mayor densidad de factores de riesgo cardiovascular sin la presentación de ECV puede implicar más riesgo de depresión. Para poner a prueba esta hipótesis, evaluamos la relación entre el riesgo cardiovascular absoluto previsto y la incidencia observada de depresión subsiguiente. En una cohorte de graduados universitarios, el Proyecto Seguimiento Universidad de Navarra (SUN)<sup>2</sup>, realizamos seguimiento a 16.739 participantes (media de edad: 38 años), inicialmente sin depresión ni ECV hasta 14 años (media de seguimiento nueve años).

Se estimó el riesgo cardiovascular utilizando un modelo de regresión logística en el cual la incidencia de ECV (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares) durante el seguimiento fue la variable dependiente y la edad (términos lineal y cuadrático), género sexual, índice de masa corporal (términos lineal y cuadrático), tabaquismo (nunca, activo, ex fumador), diabetes de tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron las variables independientes. Una vez que obtuvimos las probabilidades previstas de ECV (que teóricamente fluctuaron de 0 a 100%), clasificamos estas probabilidades estimadas en quintiles específicos de género sexual. Evaluamos la depresión por primera vez a través del auto-informe de un diagnóstico médico durante el seguimiento. Esta definición se ha validado previamente<sup>3</sup>.

Estimamos los cocientes de riesgos instantáneos (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) de depresión a través de quintiles de riesgo de ECV previstos específicos de género sexual. Se ajustaron los modelos para edad, apego al patrón alimentario de tipo mediterráneo (bajo/moderado/alto), actividad física (quintiles), ingesta total de energía (quintiles), menopausia por causas naturales (sí/no), vivir solo (sí/no), estado de empleo (empleado, desempleado, jubilado), estado conyugal (casado o no) y rasgos de personalidad (competitividad, relajación, dependencia).

En 151.125 años-persona de seguimiento, identificamos 927 casos nuevos de depresión. Un riesgo cardiovascular previsto más elevado al inicio se relacionó significativamente con un aumento en el riesgo de depresión. Los participantes adultos jóvenes (menos de 40 años) en el quintil más alto de riesgo de ECV (media de riesgo: 0,30%) presentaron un HR ajustado de 1,47 (IC del 95%: 1,08 - 2,00), en comparación con los de quintil más bajo (riesgo medio: 0,05%). El segundo, el tercero y el cuarto quintiles presentaron HR no significativos de 1,05, 1,21 y 1,16, respectivamente. Esta relación fue incluso más potente para los participantes mayores ( $\geq 40$  años): 1,65 (1,17 - 2,34) para el segundo quintil (riesgo medio: 0,54%), 1,68 (1,16 - 2,42) para el tercer quintil (riesgo medio: 0,85%), 1,85 (1,24 - 2,75) para el cuarto quintil (riesgo medio: 1,43%) y 2,17 (1,33 - 3,54) para el quinto quintil (riesgo medio: 4,31%) todos ellos comparados con el primer quintil (riesgo medio: 0,31%).

Así que un riesgo de ECV más alto se relacionó fuertemente con una incidencia futura de depresión más elevada, tanto en adultos más jóvenes como en mayores. Este hallazgo puede respaldar la hipótesis de que las enfermedades cardiovasculares y la depresión

tienen mecanismos fisiopatológicos en común<sup>4,6</sup>. Como una alternativa, la depresión y las ECV pueden compartir factores de riesgo pero no los mecanismos a través de los cuales actúan estos factores de riesgo. De hecho, hay una serie de investigaciones cada vez más numerosas sobre la relación bidireccional entre la depresión y el síndrome metabólico<sup>7</sup>, la obesidad<sup>8</sup> y la diabetes de tipo 2<sup>9</sup>.

Las implicaciones clínicas de nuestros hallazgos tienen gran importancia para la salud pública y el ejercicio clínico. En primer lugar, los organismos de salud pública pueden considerar compartir esfuerzos para la depresión primaria tanto de la depresión como de las ECV, que pueden ser sinérgicos. Tanto la ECV como la depresión se asocian a una serie de factores de riesgo conocidos y modificables que vale la pena atacar directamente desde una perspectiva de salud pública. En segundo lugar, los médicos generales debieran tomar en cuenta que los pacientes tanto mayores como jóvenes con más riesgo de ECV también pueden tener más riesgo de depresión. Los médicos pueden calcular el riesgo cardiovascular previsto utilizando la puntuación de riesgo de Framingham u otras ecuaciones similares que estén disponibles en gráficos y en versiones sencillas de utilizar. Sus intervenciones dirigidas a obtener mejoras en estas ecuaciones a través de cambios en el estilo de vida, probablemente también serán un enfoque adecuado para la prevención de la depresión.

Por último, el conocimiento de que los factores relacionados con el estilo de vida que no sólo están aumentando el riesgo de ECV sino también el de depresión, incluso a edades más jóvenes, debe llegar al público general. Este mensaje fundamental puede ser útil para lograr más cambios en los hábitos no saludables a través del ciclo de vida en la población en general.

**Patricio Molero<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Martínez-González<sup>2,4</sup>, Miguel Ruiz-Canela<sup>2,4</sup>, Francisca Lahortiga<sup>1,2</sup>, Almudena Sánchez-Villegas<sup>4,5</sup>, Aurora Pérez-Cornago<sup>3</sup>, Alfredo Gea<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Medical Psychology, University Clinic of Navarra, Pamplona, Spain; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain; <sup>3</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain; <sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; <sup>5</sup>Nutrition Research Group, Research Institute of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z et al. *Int J Epidemiol* 2006;35: 1417-22.
3. Sanchez-Villegas A, Schlatter J, Ortuno F et al. *BMC Psychiatry* 2008;8:43.
4. Valkanova V, Ebmeier KP. *Biol Psychiatry* 2013;73:406-13.
5. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-22.
6. Halaris A. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:400.
7. Pan A, Keum N, Okereke OI et al. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.
8. Pan A, Sun Q, Czernichow S et al. *Int J Obes* 2012;36:595-602.
9. Pan A, Lucas M, Sun Q et al. *Arch Intern Med* 2010;170:1884-91.

DOI:10.1002/wps.20390

# Perfiles de síntomas depresivos y estado de tolerancia a la glucosa

Se sabe que la depresión tiene una prevalencia dos a tres veces mayor en individuos diabéticos que en los que no tienen esta enfermedad<sup>1</sup>. La hipótesis habitual señala que la prevalencia más elevada de depresión en individuos diabéticos es consecuencia de la ansiedad psicológica creada por el diagnóstico, es decir, sus efectos estigmatizantes y las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, hay evidencia contradictoria que indica que también se puede observar una relación entre la resistencia a la insulina y la depresión en individuos sin diabetes<sup>2</sup>. Para abordar esta contradicción, en tres análisis recientes<sup>3-5</sup>, incluido uno publicado en esta revista,<sup>5</sup> se ha hecho un llamado a una mayor precisión en los estudios, proponiendo que se debieran investigar más los perfiles de depresión específicos (por ejemplo, depresión atípica).

Llevamos a cabo una investigación a nivel de la población sobre la importancia de los síntomas depresivos atípicos y no atípicos en estados prediabéticos específicos, así como la diabetes mellitus previamente no diagnosticada y diagnosticada. Se utilizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 g para definir el estado de tolerancia a la glucosa de cada persona. Los perfiles de síntomas depresivos se definieron utilizando el Inventario de Beck sobre la Depresión (BDI-II) de 21 apartados. Los participantes que tuvieron una calificación mínima de 14 puntos y que respondieron positivamente (por lo menos un punto) a los síntomas vegetativos invertidos (sueño excesivo e hiperexia) se definieron como portadores de síntomas depresivos atípicos<sup>6</sup>. Los participantes restantes con un mínimo de 14 puntos en el BDI-II se definieron como portadores de síntomas depresivos no atípicos.

En la muestra del estudio (N = 4838; Cohorte de Nacimiento de Finlandia del Norte, 1966 miembros, con consentimiento por escrito, que voluntariamente participaron en el examen clínico a los 46 años de edad), identificamos a 379 (7,8%) y 74 (1,5%) participantes con síntomas depresivos no atípicos y atípicos, respectivamente. La prevalencia de la tolerancia a la glucosa normal, definida como una concentración de glucosa plasmática en ayunas (FPG) de < 6,1 mmol/l y una glucosa a dos horas de < 7,8 mmol/l, fue de sólo un 61% en aquellos con síntomas depresivos atípicos, en tanto que fue del 73% y el 79% en aquellos con síntomas no atípicos y no depresivos, respectivamente.

Las proporciones de todos los estados anormales de tolerancia a la glucosa fueron máximas en participantes con síntomas depresivos atípicos. La prevalencia de la glucosa en ayunas alterada (FPG: 6,1-6,9 mmol/l y una glucosa a dos horas de < 7,8 mmol/l) en pacientes con síntomas atípicos, no atípicos y no depresivos fue 8%, 7% y 7%, respectivamente. La prevalencia correspondiente de la tolerancia a la glucosa alterada (FPG < 7,0 mmol/l y una glucosa a dos horas de 7,8 - 11,0 mmol/l) fue del 15%, 11% y 8%, respectivamente. La prevalencia de diabetes de tipo 2 no diagnosticada previamente (FPG ≥ 7,0 mmol/l o una glucosa a dos horas ≥ 11,1 mmol/l) fue 5%, 3% y 2%, respectivamente.

Se designó diabetes previamente diagnosticada si se observó alguno de los siguientes: diagnóstico autonotificado de diabetes establecido por un médico; medicación autonotificada para la diabetes; consulta interna o externa en un hospital a consecuencia de diabetes (todas las consultas hospitalarias fueron obteni-

das del Registro de Atención a la Salud de Atención Finlandés); o el derecho a adquirir medicación antidiabética a un costo subsidiado (datos obtenidos a través de los registros nacionales de medicación del Instituto del Seguro Social de Finlandia). La prevalencia de diabetes de tipo 2 previamente diagnosticada fue 11%, 6% y 3% en aquellos con síntomas atípicos, no atípicos y no depresivos, respectivamente.

Las diferencias en la distribución del estado de tolerancia a la glucosa entre los grupos con perfil de síntomas depresivos fueron estadísticamente significativas (prueba de la X<sup>2</sup> de Pearson: F/X<sup>2</sup> = 40,26, df = 10, p = 0,00002). La media del índice de masa corporal fue 30,8 ± 7,5 kg/m<sup>2</sup>, 28,0 ± 5,7 kg/m<sup>2</sup> y 26,7 ± 4,7 kg/m<sup>2</sup> en los pacientes con síntomas depresivos atípicos, síntomas depresivos no atípicos y ningún síntoma depresivo, respectivamente (p = 0,002, prueba de Kruskal-Wallis a pares; atípicos frente a no atípicos). Los participantes comunicaron su actividad física, nivel de formación educativa, antecedente de tabaquismo, consumo de alcohol y de medicación antidepresiva; de éstos, cuando se efectuaron las pruebas a pares, sólo el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fue diferente entre los subtipos (30% para atípicos frente a 11% para no atípicos; p = 0,0001, prueba exacta de Fisher).

Considerados en conjunto con hallazgos previos<sup>5,7</sup>, nuestros hallazgos respaldan la importancia de la subtipificación de la depresión en personas con diabetes de tipo 2, según se postuló recientemente en esta revista<sup>5</sup>. Los resultados actuales también resaltan el fenómeno ya en estados prediabéticos. Conjeturamos que los resultados de estudios previos sobre la relación entre la depresión y la diabetes de tipo 2 podrían haber sido diferentes si se hubiesen analizado los subtipos de depresión.

**Pasi J. Eskola<sup>1,2</sup>, Juha P. Auvinen<sup>1,3</sup>, Jari Jokelainen<sup>1,3</sup>, Timo Liukkonen<sup>1,4</sup>, Sylvain Sebert<sup>1,5,6</sup>, Aimo Ruokonen<sup>7,8</sup>, Katri Puukka<sup>7,8</sup>, Markku Timonen<sup>1</sup>, Sirkka Keinänen-Kiukkaaniemi<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup>Center for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland; <sup>2</sup>Kontinkangas Wellness Centre, Oulu, Finland; <sup>3</sup>Unit of Primary Care, Oulu, University Hospital, Oulu, Finland; <sup>4</sup>Kikkeli Central Hospital, Mikkeli, Finland; <sup>5</sup>Biocenter Oulu, University of Oulu, Finland; <sup>6</sup>Department of Genomics of Complex Diseases, Imperial College London, London, UK; <sup>7</sup>NordLab Oulu, Oulu University Hospital, Oulu, Finland; <sup>8</sup>Department of Clinical Chemistry, University of Oulu, Oulu, Finland

Los primeros dos y los últimos dos autores contribuyeron en igual proporción a este artículo.

1. Roy T, Lloyd CE. *J Affect Disord* 2012;142:S8-21.
2. Kan C, Silva N, Golden SH et al. *Diabetes Care* 2013;36:480-9.
3. Fisher L, Gonzalez J, Polonsky W. *Diabetic Med* 2014;31:764-72.
4. Snoek FJ, Bremner MA, Hermanns N. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:450-60.
5. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
6. Benazzi F. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:288-93.
7. Penninx BW, Milanese Y, Lamers F et al. *BMC Med* 2013;11:129.

DOI:10.1002/wps.20391

# Declaración de Postura de la WPA sobre el Reclutamiento en Psiquiatría

El problema del reclutamiento en psiquiatría es general. Hay muy pocos países en los que no exista el problema. Las variaciones han de verse en el contexto de los sistemas de asistencia sanitaria, las opciones de capacitación y los sistemas educativos.

La Organización Mundial de la Salud ha establecido el objetivo de un psiquiatra por 10.000 de población a nivel mundial. Si bien este objetivo se cumple en casi todos los países europeos, Norteamérica y Japón, solo poco menos de la mitad de la población del mundo vive en países con menos de un psiquiatra/100.000 de población. Las tasas son extremadamente bajas en todo África, y bajas en Sudamérica, Sureste de Asia y Asia subcontinental, con gran discrepancia urbano-rural.

Pese a los números relativamente elevados de psiquiatras, muchos países con altos ingresos están padeciendo “crisis de reclutamiento” percibidas. Las tasas de vacantes en puestos de formación siguen superando al 10%. Para complicar más la cuestión, a menudo los médicos internacionales graduados que pueden ver la psiquiatría como popular apoyan gran parte de la escasez, contribuyendo a la “fuga de cerebros” desde su país de origen.

¿Quién opta por la psiquiatría y qué influye en su selección? Muchos estudiantes optan por la medicina con el fin específico de estudiar psiquiatría, pero algunos cambian su manera de pensar durante su formación. Otros ven todo el proceso. Algunos estudiantes caen en la psiquiatría de manera pasiva o la escogen de manera activa. Los motivos suelen ser complejos<sup>1-11</sup>.

La mayor parte de los estudios se ha enfocado en comprender problemas en Europa y Estados Unidos. Dado que la duración de la formación de pregrado en psiquiatría varía de dos a ocho semanas, es importante explorar y comprender estas variaciones. Estudios de la WPA han demostrado que los médicos del género femenino tienen un poco más de probabilidades de optar por la psiquiatría. Un antecedente personal o familiar de enfermedad mental incrementa la probabilidad de que se opte por la psiquiatría.

Los estudiantes de medicina con exposición de pregrado a la psicología o a las

ciencias sociales tienen más probabilidades de escoger la psiquiatría. Tener una experiencia positiva de enseñanza en la psiquiatría y ubicación en actividades clínicas y exposición a la psicoterapia durante la escuela de medicina, o exposición adicional a través de electivos clínicos, también influye en la selección de la psiquiatría.

¿Cuáles factores influyen negativamente en el reclutamiento? Un descenso en los niveles de interés en psiquiatría durante la capacitación de pregrado se puede atribuir a una exposición deficiente a la enseñanza, una falta de instalaciones psiquiátricas y una exposición clínica limitada.

Por otra parte, la calidad de la atención a la salud mental en muchas partes del mundo es extremadamente deficiente, y en gran parte en pacientes hospitalizados, con escasa oportunidad para la exposición a la psiquiatría extrahospitalaria u otras especialidades. Por consiguiente, los estudiantes pueden desentenderse de la psiquiatría por lo que atestiguan durante las asignaciones.

La falta relativa de recompensa económica también puede afectar a la selección de la especialidad. Otros factores son el estigma en contra de la profesión psiquiátrica y en contra de las enfermedades mentales, lo que da por resultado la percepción de la psiquiatría como no científica, ineficaz o una rama separada de la medicina tradicional. Hay una falta percibida de respeto de los colegas en otras especialidades y una imagen deficiente ante el público.

Además, los conceptos erróneos y los prejuicios en contra de las propias personas mentalmente enfermas pueden hacer que la psiquiatría sea una propuesta no deseable. Los estereotipos de pacientes psiquiátricos al ser peligrosos o impredecibles y la cronicidad de los trastornos psiquiátricos también pueden hacer que los estudiantes de medicina opten por no incurrir en la psiquiatría.

¿Cómo se puede mejorar el reclutamiento?

- Aumentando la disponibilidad y la calidad de la atención psiquiátrica, sobre todo en países con bajos y medianos ingresos (LMIC), con un enfoque en

la capacitación en las estructuras basadas en la población.

- Incrementando la cantidad y la calidad de la enseñanza psiquiátrica y los apogos clínicos dentro de las escuelas de medicina, sobre todo en los LMIC, y convirtiendo a la psiquiatría en una parte evaluable del currículo a la par con otras especialidades. La psiquiatría debiera ser una parte inherente del currículo de la escuela de medicina a partir del primer día. Es importante integrar la enseñanza de la salud física y mental con una mejor atención a la salud mental del público.
- Reduciendo el estigma en contra de las enfermedades mentales a través de campañas de educación al público y proyectos educativos dirigidos a los estudiantes de edad escolar, y cuestionando la representación de las enfermedades mentales por los medios de comunicación y enfocándose en eliminar la discriminación en contra de los individuos con enfermedades mentales.
- Aumentado la representación de los profesionales de la salud mental en los paneles de entrevistas de las escuelas de medicina cuando sea posible y seleccionando candidatos con atributos que posiblemente los guíen hacia la psiquiatría.
- Mediante una mayor y mejor participación de los psiquiatras en el desarrollo de los programas académicos en las escuelas de medicina, desarrollo de políticas para la asistencia sanitaria, grupos de defensa de la atención médica y organismos de acreditación médica.
- Alentando y respaldando el desarrollo de oportunidades de “enriquecimiento extracurricular” que brinden a los estudiantes de medicina más exposición a la enseñanza y clínica durante su formación. Esto puede incluir una asociación de psiquiatría o un grupo de interés especial, programas electivos y de residencia, programas de experiencia temprana, módulos de estudios especiales, utilizando humanidades médicas en el programa académico y desarrollando soluciones locales.

**Greg Shields<sup>1</sup>, Roger Ng<sup>2</sup>, Antonio Ven-triglio<sup>3</sup>, Joao Castaldelli-Maia<sup>4</sup>, Julio Torales<sup>5</sup>, Dinesh Bhugra<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>South London and Maudsley Trust, London, UK; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Kowloon Hospital, Kowloon, Hong Kong; <sup>3</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, Foggia, Italy; <sup>4</sup>Department of Institute of Psychiatry, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; <sup>5</sup>Neuroscience Department, National University of Asuncion, San Lorenzo, Paraguay; <sup>6</sup>Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

1. Andlauer O, van Effenterre A, Haffen E et al. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:460-5.
2. Aslam M, Taj T, Ali A et al. *McGill J Med* 2009;12:7-12.
3. Cutler J, Alspector S, Harding KJ et al. *Acad Psychiatry* 2006;30:144-9.
4. Farooq K, Lydall GJ, Bhugra D. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:371-7.
5. Fazel S, Ebmeier KP. *BMC Med Educ* 2009;9:77.
6. Kato TA, Balhara YP, Chawla JM et al. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:378-84.

7. McParland M, Noble LM, Livingston G et al. *Med Educ* 2003;37:447-54.
8. Manassis K, Katz M, Lofchy J et al. *Acad Psychiatry* 2006;30:325-9.
9. Ndeti DM, Khasakhala L, Ongecha-Owuor F et al. *Acad Psychiatry* 2008; 32:154-9.
10. Nortje G, Seedat S. *Int Rev Psychiatry* 2013;25: 385-98.
11. Praharaj SK, Behere RV, Deora S et al. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:419-24.

DOI:10.1002/wps.20392

## El sitio web de la WPA: recién diseñado con características modernas para cumplir la misión de la WPA

La comunicación electrónica es primordial en el mundo de nuestros días. Y su importancia crece día a día. El sitio web de la WPA ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)) se ha rediseñado ahora exhaustivamente con características modernas y con contenido útil, atractivo y actualizado, utilizando la última tecnología.

El sitio web en la actualidad tiene un diseño reactivo, lo que significa que el tamaño y las dimensiones de sus páginas ahora se modifican automáticamente para que se ajusten adecuadamente a las pantallas de diversos dispositivos como teléfonos inteligentes y tabletas<sup>1</sup>. El sitio web también está integrado a Google Translate, que puede traducir automáticamente su contenido a 103 idiomas diferentes<sup>2</sup>. El sitio también está integrado a sitios de medios sociales populares.

La página de inicio despliega prominentemente las últimas noticias de las asociaciones integrantes de la WPA, las secciones científicas, los representantes zonales y las asociaciones afiliadas. Los artículos de postura de la WPA sobre diversos temas pueden descargarse desde el sitio. Sus traducciones en varios idiomas también están disponibles. Los números pasados de WPA Newsletter, desde 1997, están disponibles para descargarse. La sección de E-Learning representa más de 30 videos educativos de presentaciones clínicamente relevantes por algunos de los líderes de la psiquiatría en la actualidad. La Galería de Educación al Público tiene artículos sobre los trastornos mentales más frecuentes. La sección de educación contiene materiales descargables como el templete para la educación psiquiátrica de pregrado y postgrado de la

WPA y lo esencial de las directrices internacionales para la evaluación diagnóstica de la WPA.

Una de las secciones más populares del sitio web es la que incluye World Psychiatry, la revista oficial de la WPA. El nuevo factor de impacto de la revista es 20,205. ¡Ocupa ahora el número 1 entre las revistas de psiquiatría de todo el mundo! Los números de la revista, desde el 2002, se proporcionan para descarga gratuita, junto con las traducciones en español, ruso, japonés, rumano, francés, polaco, chino, turco y árabe.

Las adiciones recientes al sitio web comprenden las declaraciones de postura de la WPA sobre espiritualidad y religión en psiquiatría<sup>3</sup>, sobre identidad de género y orientación al mismo sexo, atracción y conductas<sup>4</sup>, sobre crisis de migrantes y refugiados de Europa, y sobre la violencia de pareja íntima y violencia sexual contra las mujeres; así como el programa académico de la WPA sobre violencia de pareja íntima y violencia sexual en contra de las mujeres, y actualizaciones sobre las secciones científicas de la WPA<sup>5,6</sup> y publicaciones<sup>7,8</sup>.

La relevancia y lo atractivo del contenido del sitio se reflejan en el hecho de que ahora tienen un PageRank de Google de 6, una medida de cuantos otros sitios web importantes han proporcionados enlaces a sus páginas<sup>9</sup>.

Los datos de uso desde 1 de enero hasta el 24 de octubre de 2016 revelan que el sitio se ha visitado desde 199 países y 7023 ciudades en todo el mundo. El número total de visitantes ha sido 67.947 y el número total de vista de página ha sido 263.742.

En congruencia con los tiempos cambiantes, se dará más exposición en el futuro al contenido del sitio, tanto para las audiencias profesionales como del lego, en los medios sociales<sup>10</sup>. Se implementará la transmisión en vivo de diversos programas de WPA de manera que nuestras actividades puedan llegar a una audiencia mucho más amplia sin retraso, y con costos adicionales mínimos. El Secretario General de la WPA como editor de la página web, con la colaboración y ayuda del comité ejecutivo de la WPA y con la asistencia de la Secretaria de la WPA<sup>11</sup>, siguen comprometidos a esta meta.

El futuro también puede implicar conducir clases adaptadas a ritmo individual (a demanda) o programadas en la página web patrocinadas por la WPA. Los seminarios web también podrían ser un campo en que la WPA incurra. Un seminario web transmitido en vivo en amplitud de banda baja podría proporcionar una serie de discusiones sobre un tema de relevancia por expertos en ese campo. De potencial interés está también el desarrollo de una aplicación de la WPA, que definitivamente se sumaría a la facilidad de acceso al contenido de la página web y también mantendría al usuario actualizado en los eventos y noticias del mundo de la psiquiatría. ¡Estos son algunos de los planes para el futuro!

**Roy Abraham Kallivayalil**  
Secretario General de la WPA

1. Gardner BS. *Sigma J: Inside the Digital Ecosystem* 2011;11:13-9.
2. Wade RG. *BMJ* 2011;343:d7217.
3. Moreira-Almeida A, Sharma A, van Rensburg BJ et al. *World Psychiatry* 2016;15:87-8.

4. Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P et al. *World Psychiatry* 2016;15:299-300.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2015;14:255-6.
6. Javed A. *World Psychiatry* 2016;15:191-2.
7. Riba M. *World Psychiatry* 2015;14:109-10.
8. Riba M. *World Psychiatry* 2016;15:88.
9. Brin S, Page L. *Comput Netw ISDN Syst* 1998;30: 107-17.
10. Peek HS, Richards M, Muir O et al. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:88.
11. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2015; 14: 374-5.

DOI:10.1002/wps.20400

## Actualización del Comité Operativo en Publicaciones Científicas de la WPA

El Comité Operativo en Publicaciones Científicas de la WPA ha estado muy activo en el último año y se ha reunido en varias ocasiones a través de conferencias telefónicas y en diversos congresos de la WPA. La WPA tiene el propósito de proporcionar un acceso fácil a la información e investigación psiquiátrica actualizada para los médicos e investigadores de todo el mundo<sup>1,2</sup>. Para lograr este cometido, bajo el liderazgo del (Royal Derby Hospital, UK), una de las principales metas ha sido actualizar el sitio web de la WPA ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)) proporcionando una lista de enlaces a revistas científicas en versión electrónica que incluyen artículos especializados de acceso gratuito. La calidad del contenido es responsabilidad de los autores y las revistas científicas individuales. La provisión de los enlaces está respaldada por las asociaciones nacionales psiquiátricas, pero no es una aprobación del contenido de los artículos y las revistas. R. Heun y el Secretario General de la WPA, R. Kallivayalil, han estado determinando la mejor manera de mejorar el sitio web y hacerlo sencillo de consultar<sup>3</sup>. Gracias a la generosidad de P. Chandra (National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India), a un asistente de investigación se le ha asignado la tarea de ayudar con este proyecto.

P. Tyrer (Imperial College London, UK) ha tenido charlas con el Royal Colle-

ge of Psychiatrists del Reino Unido para lograr que los artículos de las revistas *International Psychiatry*, *BJP Open* y *Psychiatric Bulletin* estén vinculados al sitio web de la WPA, y esto se han concluido en forma satisfactoria. También hay conversaciones con la revista científica de Wiley *Personality and Mental Health* en torno a que sus artículos estén disponibles a medida que la revista se enlace a la Sección de Trastornos de la Personalidad de la WPA<sup>4,5</sup>.

C. Szabo (University of Witwatersrand, Sudáfrica) ha participado en coordinar los simposios en diversos congresos de la WPA (Tbilisi, Georgia; Cape Town, Sudáfrica) relacionados con la publicación y las publicaciones, con un énfasis en las actividades del Comité Operativo en este sentido y un enfoque específico en los países en vías de desarrollo. J.M. Castaldelli-Maia (Escuela de Medicina de Fundação de ABC, Brasil) también ha sido muy útil para desarrollar materiales para psiquiatras jóvenes acerca de cómo lograr que se publiquen trabajos y el proceso de análisis y tutoría.

A. Cia. (Universidad de Buenos Aires, Argentina) ha tenido gran éxito para desarrollar y construir una biblioteca de trabajo académico que está traducida al español. Este es un proyecto muy ambicioso, respaldado por la WPA, y se ha apreciado tremendamente.

El copresidente D. Lecic Tosevski

(Escuela de Medicina de la Universidad de Belgrado, Serbia), dentro del tan exitoso 15º Congreso de la Asociación Psiquiátrica Serbia (Belgrado, 12-15 de octubre de 2016) organizó varios eventos dirigidos a psiquiatras jóvenes con el propósito de analizar cómo preparar y publicar artículos científicos.

Agradecemos el apoyo del Presidente de la WPA, D. Bhugra<sup>6</sup>, de la Presidenta Electa H. Herrman<sup>7</sup>, el Secretario General R. Kallivayalil y el apoyo administrativo de F. Sotgiu y P. Atiase. Agradecemos el apoyo constante del ex Presidente de la WPA M. Maj, bajo cuyo liderazgo *World Psychiatry* se ha convertido en la número 1 de las revistas de psiquiatría por los que se refiere a factor de impacto (nuevo valor: 20.205), y también ha entrado en las principales 50 de todas las revistas científicas indexadas por Thomson Reuters.

### Michelle Riba

Secretaria de Publicaciones Científicas de la WPA

1. Riba M. *World Psychiatry* 2015;14:109-10.
2. Riba M. *World Psychiatry* 2016;15:88.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2015; 14:374-5.
4. Javed A. *World Psychiatry* 2015;14:255-6.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2016;15:191-2.
6. Bhugra D. *World Psychiatry* 2015;14:254.
7. Herrman H. *World Psychiatry* 2016;15: 190-1.

DOI:10.1002/wps.20401

## El borrador de las directrices diagnósticas de la ICD-11 está abierto a comentarios por los profesionales de la salud mental

El Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (WHO) recientemente ha creado una nueva plataforma en internet (<http://gcp.network>) para los miem-

bros de la Red Global de Práctica Clínica (GCPN). En esta plataforma es posible localizar el borrador de las directrices diagnósticas de la ICD-11 para varios trastornos mentales, los cuales se están

utilizando para estudios de campo para la ICD-11<sup>1</sup>. Este proyecto de directrices está abierto a comentarios por los profesionales de la salud mental o de atención primaria que se han unido a la red.

Varias innovaciones que se introducirán en la ICD-11, parte de las cuales se han descrito<sup>2-9</sup> o están relacionadas con los problemas manifestados<sup>10-15</sup> en esta revista, están visibles en este proyecto de directrices.

Tiene especial interés la sección de “límites con otros trastornos y la normalidad”, proporcionada para cada agrupamiento de trastornos y no presente en la ICD-10, que delimita el diagnóstico diferencial entre, por ejemplo, la esquizofrenia y el trastorno psicótico agudo y transitorio, la esquizofrenia y los síntomas psicóticos que ocurren en la población general, el trastorno por delirio y la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos afectivos con síntomas psicóticos, depresión y duelo normal, depresión y trastorno por duelo prolongado, trastorno bipolar y trastornos psicóticos primarios.

También cabe hacer notar los “criterios calificadores” introducidos para algunos trastornos. En el caso de la anorexia nerviosa, por ejemplo, dado que el estado de peso subnormal es un factor pronóstico importante asociado a un elevado riesgo de complicaciones físicas e incrementa sustancialmente la mortalidad, se proporcionan los criterios calificadores “con peso corporal significativamente bajo” y en “peso corporal peligrosamente bajo”, anclados a los valores de índice de masa corporal. En el caso de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, se introducen los calificadores de síntomas para indicar el grado en el cual síntomas positivos, negativos, depresivos, maníacos psicómotors y cognitivos están presentes en la presentación clínica actual. Para cada dominio de síntoma, se especifican cuatro grados de gravedad, y se proporcionan puntos de anclaje.

Se introduce el nuevo agrupamiento de Trastornos Específicamente Asociados a Estrés, que incluye trastornos que están directamente relacionados con la exposición a un suceso estresante o traumático, o una serie de tales sucesos o experiencias adversas. El agrupamiento comprende trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés postraumático complejo, trastorno por duelo prolongado, trastorno

de ajuste y otros trastornos específicamente relacionados con estrés. La reacción al estrés agudo no se considera un trastorno mental, sino más bien aparece en la sección de la ICD-11 incluyendo motivos para los encuentros clínicos que no son enfermedades o trastornos. La categoría de trastornos por estrés postraumático complejo, no presente en la ICD-10 o el DSM-5, se caracteriza por los tres elementos centrales del trastorno por estrés postraumático (es decir, volver a experimentar los sucesos traumáticos en el presente, evitación deliberada de los recuerdos que posiblemente produzcan esta reexperiencia, y percepciones persistentes de mayor amenaza actual) más problemas graves y perenes en la regulación del afecto; creencias persistentes en torno a la propia persona como disminuida, derrotada o inútil; y dificultades persistentes en mantener relaciones y en sentirse cercano a otros. La categoría del trastorno por duelo prolongado, no presente en la ICD-10 y que corresponde al “trastorno por duelo complejo persistente” incluido en la sección III del DSM-5, se caracteriza por una respuesta al duelo dominante, que persiste durante un periodo anormalmente prolongado después de la pérdida, que claramente excede las normas sociales o religiosas esperadas para la cultura y el contexto del individuo y que produce una alteración social importante.

El agrupamiento de los Trastornos de la Alimentación y la Conducta Alimentaria, que implican la ingestión anormal de alimentos o conductas alimentarias anormales que no son mejor explicables por otro trastorno de la salud y que no son adecuadas al desarrollo o sancionadas culturalmente, incluye la nueva categoría de trastorno por ingesta de alimento evasiva-restrictiva, cuyas características esenciales son la evitación o restricción de la ingesta de alimento, caracterizada por ingerir una cantidad o variedad insuficiente de alimentos a fin de satisfacer las necesidades energéticas o nutricionales adecuadas para el individuo, lo que da por resultado una pérdida de peso importante (o falta de aumento de peso) u otro efecto sobre la salud física, y no refleja la preocupación por el peso corporal o la forma

del cuerpo o una distorsión importante de la imagen corporal.

Varias divergencias esperadas entre la ICD-11 y el DSM-5 ya descritas en esta revista, como la caracterización diferente de los estados mixtos y el trastorno esquizoafectivo y la retención de un criterio de un mes de duración para el diagnóstico de esquizofrenia, se confirman en este proyecto de directrices.

Los miembros de la GCPN son bienvenidos para que proporcionen sus comentarios en torno a cómo se pueden mejorar los proyectos de directrices, sobre todo por lo que respecta a su claridad y aplicabilidad en contextos clínicos, de investigación, educativos y administrativos. Los comentarios se enviarán a los grupos de trabajo de la ICD-11 responsables de los campos específicos y a la Secretaria de la WHO de manera que puedan tomarse en cuenta antes de finalizar las directrices.

#### **Paola Bucci**

WHO Collaborating Center for Research and Training in Mental Health, University of Naples SUN, Naples, Italy.

1. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
2. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
3. Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al. *World Psychiatry* 2015;14:30-3.
4. Mann K, Fauth-Bühler M, Higuchi S et al. *World Psychiatry* 2016;15:297-8.
5. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
6. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15: 291-2.
7. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen PA et al. *World Psychiatry* 2016;15:266-75.
8. Sampogna G. *World Psychiatry* 2015;14: 110-2.
9. Luciano M. *World Psychiatry* 2015;14: 375-6.
10. Parnas J. *World Psychiatry* 2015;14:284-7.
11. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15: 26-31.
12. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:193-4.
13. Frances A. *World Psychiatry* 2016;15:32-3.
14. Wakefield JC. *World Psychiatry* 2016;15: 33-5.
15. Ghaemi SN. *World Psychiatry* 2016;15: 35-7.

DOI:10.1002/wps.20402

