

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 14, Número 3



2016

EDITORIAL

- Reduciendo la brecha entre los constructos de ICD, DSM y RDoC: posibles pasos y advertencias 193
M. MAJ

ARTÍCULOS ESPECIALES

- Marihuana tradicional, cannabis de gran potencia y cannabinoides sintéticos: incremento del riesgo de psicosis 195
R.M. MURRAY, H. QUIGLEY, D. QUATTRONE Y COL.
- Trastornos relacionados con la sexualidad y la identidad de género en la ICD-11: revisión de la clasificación de la ICD-10 con base en la evidencia científica actual, los mejores procedimientos clínicos y consideraciones de derechos humanos 205
G.M. REED, J. DRESCHER, R.B. KRUEGER Y COL.

PERSPECTIVAS

- Actualización de los "Research Domain Criteria" 222
C.A. SANISLOW
- Adopción de un modelo de mejora continua para las futuras revisiones del DSM 223
M.B. FIRST
- Prescripción de acuerdo con el diagnóstico: en qué sentido es diferente la psiquiatría 224
D. TAYLOR
- Tasas de suicidio crecientes: ¿un rol mal reconocido de internet? 226
E. ABOUJAOUDE

FÓRUM – TRANSICIÓN A LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA FARMACOTERAPIA DE LA DEPRESIÓN: RETOS Y ESTRATEGIAS FUTURAS

- Abandonando la personalización para llegar a la precisión en la farmacoterapia de la depresión 228
R.H. PERLIS
- Comentarios*
- Tomando en cuenta a la "persona" deprimida antes de pasar a la medicina personalizada o de precisión 236
K. DEMYTTENAERE
- Paciente correcto, tratamiento correcto, momento correcto: biofirmas y medicina de precisión en la depresión 237
M.H. TRIVEDI
- Tratamiento de la depresión centrado en la persona basado en la medición 238
R. UHER

- ¿Desestructurando la depresión? 239
A.H. YOUNG, A. COLASANTI

- Se necesitan opciones de tratamiento pragmáticas para la depresión y los trastornos por ansiedad 241
G. ANDREWS, M.J. HOBBS

- Hacia la medicina de precisión para la depresión: admitiendo la ignorancia y enfocándose en los fracasos 242
A.J. RUSH

- ¿Podemos al menos aprender a fracasar más rápido? 244
G.E. SIMON

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- Cuán eficaces son las psicoterapias cognitivo-conductuales para la depresión mayor y los trastornos por ansiedad? Una actualización metanálítica de la evidencia 245
P. CUIJPERS, I.A. CRISTEA, E. KARYOTAKI Y COL.

- Riesgo ultraelevado y transición a la psicosis en el síndrome de delección 22q11.2 259
M. SCHNEIDER, M. ARMANDO, M. PONTILLO Y COL.

- El "trastorno por duelo prolongado" y el "trastorno por duelo complejo persistente", pero no el "duelo complicado", son una y la misma entidad diagnóstica: un análisis de datos del "Yale Bereavement Study" 266
P.K. MACIEJEWSKI, A. MAERCKER, P.A. BOELEN Y COL.

REEVALUACIÓN

- La atención psiquiátrica extrahospitalaria a nivel mundial: estado actual y más avances 276
G. THORNICROFT, T. DEB, C. HENDERSON

PUNTOS DE VISTA

- Los cuatro componentes básicos de la técnica psicoanalítica y las psicoterapias psicoanalíticas derivadas 287
O.F. KERNBERG

- Rehabilitación funcional: la vía de la remisión al restablecimiento en el trastorno bipolar 288
E. VIETA, C. TORRENT

- Terapia cognitiva basada en el "Mindfulness" para la prevención de recaídas en los trastornos afectivos 289
Z.V. SEGAL, L.-A. DINH-WILLIAMS

- Trastorno de estrés corporal en la ICD-11: problemas y perspectivas 291
O. GUREJE, G.M. REED

- CARTAS AL EDITOR 293

- NOTICIAS DE LA WPA 299

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 14, Número 3  2016

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), C. Stefanis (Greece), 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

Reduciendo la brecha entre los constructos de ICD, DSM y RDoC: posibles pasos y advertencias

Hace un siglo, K. Jaspers, al describir la situación de la investigación sobre las correlaciones neurales de los trastornos mentales, afirmó que “sólo conocemos los vínculos finales en la cadena de causalidad del soma a la psique y viceversa, y a partir de estos dos puntos terminales nos esforzamos por avanzar”¹.

Ciertamente ha habido algunos avances desde la época de Jaspers. En la actualidad conocemos más vínculos en esta cadena de causalidad, por un lado y por el otro. Sin embargo, la brecha persiste y –como profesionales clínicos y psicopatólogos por un lado y como neurocientíficos por otro– debemos avanzar a partir de nuestros puntos terminales respectivos a fin de reducir tal brecha.

De hecho, el debate reciente después de la publicación del DSM-5 y el inicio del proyecto Research Domain Criteria (RDoC) ha puesto en claro que hoy día, por un lado, tenemos un problema con varios constructos de la ICD y el DSM por cuanto están demasiado distantes del nivel de indagación de las neurociencias, y por el otro, un problema, al menos en parte, con algunos constructos del RDoC, dado que están un poco distantes del nivel de “los fenómenos clínicos reales que llevan a los pacientes a la clínica”². Esta brecha parece ser muy sensible en el campo de la psicosis: de acuerdo con B. Cuthbert, “se escuchan comentarios informales en los congresos, en el sentido de que la psicosis es una ‘caja negra’ en el RDoC”².

¿Cómo podemos, como profesionales clínicos y psicopatólogos, desde nuestro lado de la cadena de causalidad a la que hacía referencia Jaspers, contribuir a reducir esta brecha?

De hecho, después de una fase inicial en la cual se presentó (o se percibió) el proyecto RDoC como un proyecto que competía con los sistemas diagnósticos actuales, se ha iniciado un diálogo entre el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos y tanto la Organización Mundial de la Salud (WHO) como la American Psychiatric Association (APA) (véase también Sanislow³ en este número de la revista). En este sentido, ha sido muy productiva la reunión de la WHO y el NIMH que tuvo lugar en Madrid en febrero de 2014, titulada “Orientaciones futuras en los criterios diagnósticos de investigación para los trastornos mentales y de la conducta”, y el simposio de la APA y el NIMH que tuvo lugar en Atlanta en mayo de 2016, titulado “DSM-5 y RDoC: desplazándose hacia un programa común para la comprensión de los trastornos mentales”.

Habiendo participado como presidente en el congreso de Madrid y encargado del debate en el simposio de Atlanta, me gustaría compartir aquí, con los lectores de *World Psychiatry*: a) una lista de los posibles pasos que surgieron de estos congresos, que los clínicos y los psicopatólogos podemos implementar para contribuir a reducir la brecha entre los constructos de ICD/DSM y RDoC, y b) una lista de advertencias que debemos tomar en cuenta, pues no todas las premisas que constituyen la base del proyecto RDoC pueden ser aceptadas completamente por todos nosotros en el estado actual de desarrollo de nuestra disciplina.

Un primer paso posible que como profesionales clínicos y psicopatólogos podemos implementar para reducir la brecha antes señalada, es una redefinición y disección de algunos síntomas y signos complejos. De hecho, si bien la caracterización de los síndromes psiquiátricos se ha refinado una y otra vez en los últimos cuatro decenios, la de los síntomas y signos psiquiátricos se ha mantenido más o menos igual, lo que ha dado por resultado que varios síntomas, sobre todo compuestos y heterogéneos (por ejemplo delirios, alucinaciones, anhedonia), se caracterizan en el glosario del DSM-5 en una forma que está un poco obsoleta y demasiado distante del nivel de la investigación neurocientífica.

Un posible segundo paso es la identificación de fenotipos intermedios experienciales que se pueden añadir a estos, principalmente conductuales, que están incluidos en el modelo de RDoC. Las experiencias psicóticas primarias, de las cuales la relevancia anómala, que en parte corresponde a la atmósfera delirante de Jaspers, representa un buen ejemplo –puede de hecho ser una diana más aceptable y significativa de investigación neurocientífica que, digamos, las ideas delirantes–. Desde luego, estas experiencias psicóticas primarias tendrán que caracterizarse en una forma que sea clara y fiable, y un buen ejemplo de cómo hacer esto se puede ver en el instrumento denominado Examen de las Autoexperiencias Anómalas (EASE)⁴, ideado por J. Parnas y algunos otros psicopatólogos europeos.

Un tercer paso posible es el refinamiento de las dimensiones del trastorno mental actualmente identificadas y la delimitación de cruzamientos entre algunas de estas dimensiones y algunos constructos de RDoC. Este es el objetivo del esfuerzo que P. Wang y D. Clarke están realizando dentro de la APA⁵, que se ha descrito en el simposio de Atlanta antes señalado.

Un posible cuarto paso es una caracterización más precisa y detallada de agrupamientos dimensionales más amplios o espectros, como interiorización y exteriorización, pero también neuroticismo. Investigación realizada por R. Krueger y su grupo sobre estos espectros y sus correlaciones neurobiológicas, también ilustrada en el simposio de Atlanta, y su esfuerzo reciente por explorar posibles interrelaciones entre estos espectros y algunos constructos del RDoC⁶ representan un buen ejemplo de cómo esta estrategia puede acometerse de manera productiva.

Un posible quinto paso es el refinamiento de las tentativas recientes de delimitar varias etapas en el desarrollo de algunos trastornos mentales, de nuevo, sobre todo en el campo de la psicosis⁷. Algunas de estas etapas, en particular las tempranas, pueden estar más cercanas al nivel de investigación neurocientífica que los síndromes declarados descritos en la ICD y el DSM.

Un posible sexto paso es una exploración detallada de la dinámica dentro de redes de síntomas. De hecho, la investigación reciente en este campo ha señalado que pueden existir interacciones recíprocas entre los síntomas de un trastorno mental, de manera que un efecto adverso puede desencadenar uno o más

síntomas específicos, los cuales, a su vez, pueden activar otros síntomas, que luego pueden modular la expresión de los primeros⁸. Estas dinámicas pueden ser relevantes para la investigación neurocientífica.

Esto, desde luego, es una lista muy tentativa que necesitará refinarse ampliamente y a la cual se pueden añadir más elementos.

Vayamos ahora a las advertencias conceptuales, todas las cuales surgen de la reciente literatura rica en el campo de la filosofía de la psiquiatría. Incidentalmente, de acuerdo con T. Kuhn⁹, el “recurrir a la filosofía y al debate en torno a los aspectos fundamentales” es uno de los síntomas de la “transición de la ciencia normal a la extraordinaria”, que caracteriza los cambios de paradigma en una determinada disciplina. No hay duda de que este síntoma es muy evidente en la fase actual de desarrollo de nuestra disciplina.

La primera advertencia es que hay varios niveles diferentes de observación y explicación de los fenómenos mentales anormales y no hay un motivo *a priori* de por qué uno de estos niveles debiera considerarse más fundamental que los otros¹⁰. Desde luego, todas las experiencias y conductas anormales posiblemente se implementarán a través de circuitos neurales, pero esto no significa que el nivel de circuitos neurales necesariamente será el más útil y eficiente desde el cual observar y explicar estas experiencias y conductas. Cuál es el nivel más útil y eficiente dependerá del propósito por el cual se necesita la observación y la explicación. Si nuestro propósito es el desarrollo de nuevos fármacos psicoactivos, el nivel de los circuitos neurales posiblemente será el más eficiente. Pero si nuestro propósito es desarrollar nuevas psicoterapias o intervenciones psicosociales, otros niveles de observación y explicación pueden ser más útiles y eficientes.

Una segunda advertencia relacionada pero más radical es que, si bien todos los fenómenos mentales anormales posiblemente se implementarán a través de circuitos neurales, esto no significa que estos circuitos necesariamente tendrán que estar “defectuosos” y necesitan “arreglarse”. Algunas formas de disfunción mental pueden implicar reglas de operación mal adaptadas adquiridas por aprendizaje¹¹, que pueden estar abarcadas por una reconfiguración de la actividad neural que en sí no es “disfuncional”, aunque es diferente de los patrones ordinarios. En otras palabras, el nivel de la disfunción puede ser superior al de los circuitos neurales, y la intervención en estos circuitos puede no ser una forma adecuada de actuar sobre esta disfunción.

La tercera advertencia fue externada por K. Jaspers hace un siglo: “el método del mosaico viviente, es decir, la idea de que las entidades patológicas son estructuras similares a mosaicos que constan de diversas piezas individuales e idénticas, convierte la investigación psicopatológica y el diagnóstico en un descubrimiento algo mecánico y lo petrifica”. En otras palabras, aún no se ha demostrado si realmente es posible descomponer los trastornos mentales actualmente identificados en “piezas” (variables o dimensiones) que se repiten exactamente con las mismas características y probablemente con las mismas correlaciones neurobiológicas en todos estos trastornos. Un determinado síntoma puede en cambio tener un significado diferente y procesos patogénicos subyacentes diferentes, que dependen del contexto psicopatológico global dentro del cual surge.

Una cuarta advertencia es que si bien en los últimos años se ha resaltado una y otra vez la cuestión problemática de la prueba-repetición de la prueba y la fiabilidad entre evaluadores de las variables psicopatológicas, no se ha resaltado en el mismo grado el aspecto posiblemente incluso más problemático de la prueba-repetición de la prueba y la fiabilidad de las medidas neurobiológicas en psiquiatría entre los laboratorios. Este es un problema a tomar en cuenta, si el objetivo es idear medidas para utilizarse en el ejercicio clínico ordinario.

Con base en todo esto, ¿qué conclusiones tentativas podemos trazar en torno tanto al ejercicio clínico como al avance del conocimiento?

Por lo que respecta al ejercicio clínico, será evidencia empírica demostrar si, o en qué grado, la caracterización de pacientes individuales en términos de variables conductuales y neurobiológicas puede aumentar (o como originalmente lo propuso el proyecto RDoC, incluso remplazar), nuestra caracterización psicopatológica actual en la consecución de lo que sigue siendo nuestro principal objetivo, es decir, la predicción eficiente de los desenlaces en respuesta específica a los tratamientos. Una cosa son las promesas y las declaraciones; otra cosa son los hechos y los datos. Lo que necesitamos de manera apremiante hoy día es lo último: una evidencia empírica que sea sólida, convincente, ampliamente reproducida y clínicamente relevante. La historia de la psiquiatría biológica no ha comenzado ayer. Hemos visto tantos hallazgos biológicos que simplemente se han olvidado después de algunos años, sin que se confirmaran o se descartaran, y que incluso nunca se han considerado para aplicación en el ejercicio clínico.

Por lo que respecta al avance del conocimiento, profesionales clínicos y psicopatólogos por un lado y neurocientíficos por el otro, todavía están “explorando desde direcciones opuestas”, como Jaspers lo estaba señalando, un continente que en gran parte es desconocido¹. Ningún equipo puede afirmar que su empeño es *a priori* más fundamental, valioso o científico que el otro, o sostener un control completo presente o futuro sobre el territorio. El mejor servicio que podemos ofrecer a nuestra profesión y a nuestros pacientes es esforzarnos activamente en avanzar desde nuestros puntos terminales respectivos en la cadena de causalidad, en un espíritu de colaboración y respeto mutuo.

Mario Maj

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

1. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer, 1913.
2. Cuthbert BN. World Psychiatry 2014;13:28-35.
3. Sanislow C. World Psychiatry 2016;15:222-3.
4. Parnas J, Møller P, Kircher T et al. Psychopathology 2005;38:236-58.
5. Clarke DE, Kuhl EA. World Psychiatry 2014;13:314-6.
6. Krueger RF, DeYoung CG. Psychophysiology 2016;53:351-4.
7. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S. World Psychiatry 2014;13:2011-23.
8. Borsboom D, Cramer AO. Annu Rev Clin Psychol 2013;9:91-121.
9. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
10. Berenbaum H. J Abnorm Psychol 2013;122:894-901.
11. Bolton D. What is mental disorder? Oxford: Oxford University Press, 2008.

DOI:10.1002/wps.20370

Marihuana tradicional, cannabis de gran potencia y cannabinoides sintéticos: incremento del riesgo de psicosis

ROBIN M. MURRAY, HARRIET QUIGLEY, DIEGO QUATTRONE, AMIR ENGLUND, MARTA DI FORTI

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

La evidencia epidemiológica demuestra que la utilización de cannabis conlleva un incremento en el riesgo de desenlaces psicóticos y confirma una relación dosis-respuesta entre el grado de uso y el riesgo de psicosis subsiguiente. La cannabis de gran potencia y los cannabinoides sintéticos conllevan el máximo riesgo. La administración experimental de tetrahidrocanabinol, el componente activo de cannabis, induce psicosis transitoria en sujetos normales, pero este efecto puede mitigarse con la administración concomitante de cannabidiol. Este último es un componente del hachís tradicional, pero en gran parte no lo contienen las formas modernas de cannabis de alta potencia. Continúa el debate en torno al grado en el cual la predisposición genética se correlaciona o interactúa con la utilización de cannabis y qué proporción de la psicosis se podría prevenir minimizando la utilización intensa. Hasta ahora, no se dispone de evidencia convincente que indique que la utilización de cannabis aumente el riesgo de otros trastornos psiquiátricos, pero no hay tales dudas en torno a su efecto perjudicial sobre la función cognitiva. Todos los aspectos negativos se amplifican si la utilización comienza en las primeras etapas de la adolescencia. Independientemente de si el uso de cannabis deja de ser delito o se legaliza, la evidencia de que es una causa componente de la psicosis ahora es suficiente para que los mensajes de salud pública describan el riesgo, sobre todo de la utilización de cannabis de gran potencia y cannabinoides sintéticos con regularidad.

Palabras clave: Cannabis, psicosis, marihuana, cannabinoides sintéticos, función cognitiva, estructura del cerebro, predisposición genética, adolescencia temprana.

(*World Psychiatry* 2016;14:195-204)

La utilización de cannabis ha sido ilegal en casi todos los países desde la década de 1930, pero esto no ha impedido su utilización¹. En la actualidad utilizan cannabis alrededor de 180 millones de personas en todo el mundo². Las tensiones producidas por esta situación insatisfactoria ha dado lugar a que se preste gran atención al estado legal de cannabis.

La posesión de la droga en pequeñas cantidades ha dejado de ser delito oficial en países como Portugal y Países Bajos y de manera no oficial en muchos más. En el 2013, Uruguay fue el primer país en legalizar la venta, el cultivo y la distribución de cannabis³. Cuatro estados de la Unión Americana también han legalizado el uso recreativo y otros 25 estados de este país, lo mismo que Canadá, permiten la llamada “marihuana medicinal”. Aunque Uruguay tiene estrictas reglas en torno al acceso, las leyes varían de un estado a otro en Estados Unidos, y las políticas están determinadas cada vez más por empresarios que buscan utilidad y autoridades que buscan impuestos.

Dada la situación anterior, es probable que el consumo de cannabis aumente, en vez de disminuir. Esto vuelve indispensable comprender las posibles consecuencias adversas de la utilización, incluso si sólo afectan a una minoría de usuarios. En este artículo comenzamos analizando los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Luego nos enfocamos en la utilización de cannabis y el riesgo de trastornos psiquiátricos, sobre todo la psicosis, antes de abordar los efectos sobre la cognición y la estructura cerebral.

CANABINOIDES Y EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Cannabis contiene más de un centenar de cannabinoides⁴, de los cuales el más importante es tetrahidrocanabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Estos son producidos en pequeñísimas formaciones de cristal alrededor de las copas florecientes. La cannabis recreativa tradicionalmente ha estado disponible como hierba

(marihuana, yerba) o resina (hachís, hash). En algunos países como Estados Unidos se fuma por sí sola, en tanto que en gran parte de Europa se fuma con tabaco. Cuando se fuma o se inhala, los efectos aparecen después de algunos minutos y perduran de dos a tres horas; si se ingiere, pueden transcurrir dos horas antes que se comience a sentir los efectos los cuales pueden durar hasta ocho horas.

Los cannabinoides ejercen sus efectos principalmente al interactuar con el sistema endocannabinoide, que comprende ligandos endógenos, sus receptores y las enzimas que los sintetizan y degradan⁵.

Existen dos receptores específicos: el receptor de cannabinoide de tipo 1 (CB1) y el receptor de cannabinoide de tipo 2 (CB2). El receptor CB1 está disperso en todo el cerebro y es alta su concentración en la neocorteza, los ganglios basales y el hipocampo⁶. Los receptores CB1 están localizados en puntos presinápticos en las terminales de las neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, donde actúan de manera homeostática para contrarrestar la hiperactividad o la hipoactividad de estos sistemas al modular la liberación presináptica de neurotransmisores⁷. El receptor CB2, que inicialmente se consideró que estaba confinado a las células inmunitarias y los tejidos periféricos⁸, recientemente se ha identificado en el cerebelo y en el tronco del encéfalo.

Los ligandos de receptor de cannabinoide endógeno mejor conocidos son la N-araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Estos son biosintetizados en las porciones postsinápticas de una manera dependiente de la actividad antes de ser despejados por un mecanismo de recaptación e hidrólisis enzimática.

El THC produce euforia y sentimientos de una mayor sociabilidad y esclarecimiento, el “high” que los usuarios disfrutan. Es un agonista parcial del receptor CB1⁹. Dado que el sistema endocannabinoide normalmente opera “a demanda” de una manera dependiente de la actividad¹⁰, el THC exógeno parece

abrumar al sistema endógeno¹¹⁻¹⁵, lo que da por resultado concentraciones más bajas, por ejemplo, de AEA¹⁶.

La administración de THC a voluntarios sanos altera el aprendizaje, la atención y la memoria de una manera dosis-respuesta¹⁷⁻²². Es probable que por tal alteración los conductores, bajo la influencia de cannabis, tengan el doble del riesgo de accidentes de tránsito²³. Estudios experimentales también han demostrado que una dosis intravenosa suficientemente alta de THC puede inducir a síntomas psicóticos breves, tales como paranoia y alucinaciones^{19,24,25}. También incrementa las ideas paranoides en un contexto de realidad virtual²⁶.

El canabidiol (CBD) carece de afinidad importante por el receptor CB1^{27,28}, pero puede desplazar al THC a concentraciones nanomolares bajas²⁹. Puede actuar de manera antagonista contra los agonistas de CB1 a través de un punto de unión no ortostérico³⁰. Al parecer bloquea o mitiga muchos de los efectos del THC. Por ejemplo, la administración concomitante de CBD reduce significativamente la taquicardia provocada por THC³¹, los efectos ansiógenos del THC³² y los efectos nocivos del THC sobre la percepción^{33,34} y la memoria³⁵.

LA NATURALEZA CAMBIANTE DE LOS CANABINOIDES RECREATIVOS

La proporción de THC en cannabis herbario (marihuana) y la resina (hachís) comúnmente utilizados era 3% o menos en la década de 1960, pero después comenzó a aumentar. Los productores efectuaron hibridación de plantas para aumentar la potencia. Luego, descubrieron que la prevención de la polinización aumentaba el THC, ya que en esta situación la planta femenina convierte su energía para producir más cannabinoides en vez de semillas³⁶. A este tipo de cannabis se le conoce como sinsemilla, lo que significa en español “sin semilla”, pero a veces coloquialmente se le denomina en inglés “skunk” (zorrillo) por su fuerte olor. Las plantas reproducidas para producir una alta concentración de THC no pueden producir simultáneamente mucho CBD, de manera que el producto contiene sólo trazas de este último³⁷.

En los primeros años del Siglo XXI, la proporción promedio de THC había aumentado a un 16% y un 20% en Inglaterra y Holanda, respectivamente, y la marihuana sinsemilla había superado a gran parte del comercio tradicional a partir de la resina^{37,38}. Asimismo, en Australia se observó un cambio hacia cannabis de gran potencia, con una media de THC de cerca del 15%³⁹, en tanto que la potencia en Estados Unidos alcanzó un promedio del 12% hacia 2014⁴⁰.

En los estados de la Unión Americana donde se ha legalizado el cannabis recreativo o “marihuana medicinal”, cada vez se cuenta con una variedad más amplia de productos, entre ellos aceite y “comestibles” como biscochos, chocolates y pasteles. Nuevas formas de extraer THC de la planta han producido aceite de resina con un contenido de THC de hasta un 80%, en tanto que otras innovaciones que descargan altas concentraciones de THC son “vapor” y “toques de cera” (wax dabbing).

J.W. Huffman invirtió más de 25 años tratando de sintetizar cannabinoides para uso terapéutico⁴¹. Sin embargo, a finales de la década de 2000, algunos de sus compuestos se comenzaron a utilizar como “highs legales”, a menudo denominados “Spice”. Ulteriormente, la utilización de tales cannabinoides sintéticos aumentó bastante, y a menudo se tomaban pulverizados en

mezclas herbarias. Si bien el THC es un agonista parcial con actividad débil por el receptor CB1, los cannabinoides sintéticos son agonistas completos y por lo general tienen más afinidad. No es de sorprender que planteen un mayor riesgo para la salud con la planta de cannabis⁴²⁻⁴⁴. Una encuesta de 80,000 usuarios de drogas demostró que los que utilizaban cannabinoides sintéticos tenían treinta veces más probabilidades de terminar en una unidad de urgencias, que los usuarios de cannabis habitual⁴⁵. Las reacciones físicas agudas comprenden náuseas y vómitos, disnea, hipertensión, taquicardia, dolor torácico y en ocasiones insuficiencia renal aguda.

Se ha comunicado que en Internet están disponibles más de 200 cannabinoides sintéticos⁴⁶. Dado que cada uno tiene una estructura molecular un poco diferente, pueden tener efectos secundarios imprevisibles. Por lo demás, no se pueden detectar mediante los análisis sistemáticos de drogas, por lo que son muy atractivos para las personas que están en prisión o en el ejército.

PSICOSIS

La preocupación de que el consumo de cannabis pueda inducir a psicosis no es algo nuevo. Por ejemplo, en 1896, el psiquiatra escocés T. Clouston visitó el manicomio de El Cairo y observó que 40 de 253 personas en el hospital tenían locura atribuida al uso de hachís⁴⁷. Sin embargo, hacia la década de 1960 este punto de vista se solía ridiculizar como “locura de chapetón”, con la implicación de que lo que estaban locos eran los que creían que el cannabis podía inducir a la psicosis, en vez de los que consumían la droga.

En el primer estudio prospectivo en explorar si cannabis desempeñaba un rol causal en la psicosis, Andréasson et al.⁴⁸ dieron seguimiento a 45.750 hombres jóvenes a los que se les había preguntado sobre su utilización de drogas cuando eran conscriptos en el ejército sueco. Los que habían utilizado cannabis más de 50 veces, tuvieron seis tantos más de probabilidades de presentar después esquizofrenia en los siguientes 15 años, que los que nunca la habían utilizado. Resulta sorprendente que los hallazgos en su mayor parte fuesen ignorados. Incluso The Lancet, que había publicado el artículo de Andréasson et al en 1987, publicó un comentario editorial en 1995 en que se señalaba el punto de vista prevaleciente de que “fumar cannabis, incluso a largo plazo, no era perjudicial para la salud”⁴⁹.

Sin embargo, en la actualidad hay un conjunto de estudios prospectivos longitudinales^{50,51}. Nueve de 12 revelaron que la utilización de cannabis se relacionaba con un incremento significativo en el riesgo de síntomas psicóticos o en general con enfermedad psicótica; los restantes tres mostraron una tendencia en la misma dirección⁵²⁻⁶⁴ (Tabla 1). Marconi et al.⁶⁵ llevaron a cabo un metanálisis y demostraron que cuanto más se utilizaba cannabis, tanto mayor era el riesgo de psicosis en todos los estudios incluidos. Hubo un cociente de probabilidades de casi cuatro para riesgo de desenlaces relacionados con la psicosis entre los que consumían más cantidad de la droga que entre los no usuarios.

¿Es la utilización de tipos de cannabis de mayor potencia más riesgosa que las formas habituales? Di Forti et al.⁶⁶ analizaron 410 pacientes con su primer episodio de trastorno psicótico y 390 testigos sanos. Las personas que utilizaban cannabis de gran potencia en forma cotidiana tuvieron cinco veces más probabili-

Tabla 1. Estudios longitudinales sobre el rol de cannabis como un factor de riesgo para psicosis

Estudio	País	Diseño	No. De participantes	Seguimiento (años)	OR (IC del 95%) (riesgo ajustado)
Tien & Anthony ⁵²	Estados Unidos	Basado en la población	4.494	1	2,4 (1,2-7,1)
Zammit et al. ⁵³	Suecia	Cohorte de conscriptos	50.053	27	3,1 (1,7-5,5)
Manrique-García et al. ⁵⁴				35	1,8 (1,3-2,3)
van Os et al. ⁵⁵	Países Bajos	Basado en la población	4.045	3	2,8 (1,2-6,5)
Weiser et al. ⁵⁶	Israel	Basado en la población	9.724	4-15	2,0 (1,3-3,1)
Fergusson et al. ⁵⁷	Nueva Zelanda	Cohorte de nacimiento	1.265	3	1,8 (1,2-2,6)
Arseneault et al. ⁵⁸	Nueva Zelanda	Cohorte de nacimiento	1.034	15	4,5 (1,1-18,2)
Ferdinand et al. ⁵⁹	Países Bajos	Basado en la población	1.580	14	2,8 (1,79-4,43)
Henquet et al. ⁶⁰	Alemania	Basado en la población	2.437	4	1,7 (1,1-1,5)
Wiles et al. ⁶¹	Reino Unido	Basado en la población	8.580	1.5	1,5 (0,55-3,94)
Rössler et al. ⁶²	Suiza	Encuesta en la comunidad	591	30	1,8 (0,96-3,2)
Gage et al. ⁶³	Reino Unido	Cohorte de nacimiento	1.756	2	1,1 (0,76-1,65)
Rognli et al. ⁶⁴	Suecia	Cohorte de prisioneros liberados	6.217	5	2,6 (1,40-5,0)

dades que los no usuarios de presentar un trastorno psicótico. La utilización de hachís no se relacionó con más riesgo de psicosis, posiblemente debido a su menor contenido de THC en combinación con el contenido de CBD⁶⁶⁻⁶⁸.

Asimismo, en una encuesta neerlandesa de 2000 usuarios de cannabis, los que preferían cannabis con el máximo contenido de CBD habían experimentado menos experiencias psicóticas⁶⁹. Morgan y Durran⁷⁰, que evaluaron el cabello en busca de cannabinoides, demostraron que los usuarios con THC y CBD detectables tenían menos síntomas psicóticos que los que sólo tenían THC. Por último, en un estudio experimental de 48 voluntarios sanos, el tratamiento con CBD oral antes de la administración de THC intravenoso redujo significativamente la presentación de síntomas psicóticos³⁵.

Han comenzado a surgir estudios de casos de psicosis tras el empleo de tipos de cannabis con mucho mayor contenido de THC, por ejemplo “wax dabs”⁷¹. Los síntomas psiquiátricos también se están comunicando cada vez con más frecuencia a consecuencia del empleo de cannabinoides sintéticos⁷². Papanti et al.⁷³ llevaron a cabo un análisis sistemático e informaron que podría producir agitación, ansiedad, paranoia y psicosis. Estas reacciones a veces se refieren como “spizofrenia”. Evidencia reciente señala que pueden presentarse más trastornos crónicos en usuarios persistentes de cannabinoides sintéticos⁷⁴.

La existencia de una psicosis por cannabis diferente a la esquizofrenia es dudosa. Es verdad que el gran consumo súbito puede inducir a un estado de intoxicación aguda que por lo general se resuelve con rapidez. Esto no es infrecuente con el consumo de comestibles, en cuyo caso es más difícil ajustar la ingestión que con cannabis fumada. La utilización de cannabinoides de planta o sintéticos durante un periodo relativamente breve puede inducir a una psicosis aguda de la cual las personas se restablecen en un periodo de días o semanas. Sin embargo, cuanto más tiempo continúe el uso, tantas más serán las probabilidades de que el cuadro clínico evolucione al de una psicosis esquizofrenóide^{54,64}.

No obstante, existen diferencias entre las personas con una psicosis asociada a cannabis y pacientes psicóticos que no lo utilizan. Los pacientes que utilizan cannabis por lo general tienen un inicio significativamente más temprano que los pacientes con psicosis que nunca utilizaron cannabis⁷⁵. Un estudio demostró una relación dosis-respuesta en la que los usuarios cotidianos

de cannabis de gran potencia experimentaban su primer episodio de psicosis en promedio seis años antes que los que nunca la habían utilizado⁶⁸.

Los pacientes psicóticos que utilizan cannabis también tienden a tener IQ más elevado y mejor neurocognición que los pacientes psicóticos que no la utilizan^{76,77}. Asimismo, tienen un IQ prepatológico más alto y mejor función social prepatológica⁷⁸ y tienen menos probabilidades de mostrar signos neurológicos blandos⁷⁹. La posible explicación es que muchos pacientes esquizofrénicos que nunca han utilizado drogas tienen alguna alteración en el desarrollo neurológico y en consecuencia una deficiencia en la cognición prepatológica y la función social. En cambio, los que han utilizado cannabis a menudo al principio son más inteligentes y sociables; al ser introducidos al cannabis por sus amigos tienen la suficiente habilidad social para poder ocultar su hábito a sus padres.

CRÍTICAS DE LA HIPÓTESIS CAUSAL

La mayoría de los expertos europeos y australasiáticos ahora están convencidos de que cannabis es una de una serie de causas contribuyentes a la esquizofrenia. Sin embargo, recientemente aparecieron tres artículos escépticos en Norteamérica⁸⁰⁻⁸². Señalaremos ahora las principales críticas.

Uno de los señalamientos ha sido que quienes utilizan cannabis pueden ser psicológicamente más vulnerables que quienes no lo utilizan. Sin embargo, el Estudio de Dunedin en Nueva Zelanda, en que se hizo el ajuste con respecto a síntomas psicóticos a los 11 años de edad, aún así reveló un vínculo entre el consumo de cannabis y los síntomas psicóticos subsiguientes⁵⁸.

¿Podrían algunas personas estar tomando cannabis para tratar de automedicar síntomas de psicosis o sus precursores? Existe escasa evidencia de esto. Un segundo estudio en Nueva Zelanda, esta vez de Christchurch, demostró que una vez que se presentaban los síntomas psicóticos leves, las personas por lo general fumaban menos⁸³. Además, cuando se les preguntó a los pacientes psicóticos por qué utilizan cannabis, informan los mismos motivos hedonistas que el resto de la población, es decir, por goce⁸⁴. De hecho, aun cuando muchos sepan que presentarán ideas paranoides, el “high” inmediato supera a esto.

Un señalamiento común ha sido que quienes utilizan cannabis y evolucionan a la psicosis también han estado utilizando otras drogas. Sin embargo, en una serie de estudios se ha abordado esta cuestión y no se ha observado el efecto suficiente para negar la repercusión de cannabis⁵⁸, aun cuando se tomó en cuenta el empleo del tabaco^{66,67}.

Otro argumento plantea que la utilización de cannabis se vuelve más común en la parte final del Siglo XX sin un cambio evidente en la frecuencia de esquizofrenia. De hecho, existe escasa información fiable sobre las tendencias temporales en la incidencia de la esquizofrenia, de manera que es difícil saber si esto es o no es verdad. A nuestro entender, el único estudio competente que abarca varias décadas y se utilizan los mismos criterios de investigación para la esquizofrenia, comunicó que la incidencia se incrementó al doble entre 1965 y 1999 y que la proporción de pacientes esquizofrénicos que utilizaban cannabis se incrementó en forma desproporcionada, en comparación con otros pacientes psiquiátricos.

¿PREDISPOSICIÓN GENÉTICA O INTERACCIÓN DE LOS GENES CON EL ENTORNO?

Una explicación difundida para la relación existente entre el uso de cannabis y la psicosis, es la vulnerabilidad genética compartida^{80,81,86}. Los pacientes psicóticos que utilizan cannabis no raras veces tienen a otros familiares que son psicóticos⁸⁷. Sin embargo, a menudo los otros familiares psicóticos también están utilizando cannabis.

Se podría ahora analizar la relación entre la predisposición a la psicosis, según se determina mediante la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia, y la utilización de cannabis. Power et al.⁸⁸ analizaron el efecto de la puntuación de riesgo poligénico sobre el consumo de cannabis en una extensa muestra de australianos. La puntuación fue la causa de sólo una proporción muy pequeña de consumo de cannabis. De una manera similar, Gage et al.⁸⁹ señalaron que quienes utilizaban cannabis de gran potencia podrían tener una especial predisposición genética a la psicosis. Sin embargo, Di Forti et al.⁹⁰, que analizaron la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia en usuarios de cannabis de baja y alta potencia, no descubrieron evidencia que respaldase este punto de vista.

Una posibilidad más probable es que algunos individuos sean más vulnerables que otros a los efectos psicotógenos de cannabis. En ningún estudio publicado se ha analizado todavía una posible interacción entre la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia y la utilización de cannabis como causa de psicosis. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia que tienen grandes delecciones infrecuentes, tienen menos probabilidades de haber consumido en exceso cannabis simultáneamente en el curso de su vida, que los que no tienen tales variantes en el número de copias⁹¹. Esto brinda apoyo a un modelo umbral de riesgo, en el cual quienes son portadores de una variante de número de copias necesitan menos exposiciones adversas al ambiente para volverse francamente psicóticos.

Otras investigaciones han analizado genes putativos que intervienen en el sistema dopaminérgico. Caspi et al.⁹² señalaron que la variación en el gen de catecol-O-metiltransferasa (COMT) podría moderar la susceptibilidad a la psicosis inducida por cannabis, pero ha sido incongruente la tentativa de replicación. En

tiempos más recientes, un estudio experimental⁹³ reveló que este polimorfismo de COMT no tenía ningún efecto sobre los síntomas psicóticos inducidos por THC, pero aquellos con el genotipo val/val tenían una mayor reducción en la memoria de trabajo.

En dos estudios de casos sucesivos se ha informado que una variante de AKT1 aumenta el riesgo de psicosis en usuarios de cannabis y un tercio ha demostrado que quienes son portadores de esta variante muestran una respuesta psicotógena mayor a la cannabis fumada⁹⁴⁻⁹⁶. Otro estudio indica que una variante en el gen de receptor D2 también puede aumentar el riesgo de psicosis y que el riesgo es incluso mayor en portadores, tanto de esta variante como del polimorfismo de AKT1 antes señalado⁹⁷.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN?

Bianconi et al.⁸⁴ demostraron que los pacientes psicóticos que utilizan cannabis al parecer son más sensibles a los efectos tanto positivos como negativos de la droga. Se han comunicado hallazgos similares en individuos con alto riesgo clínico de presentar psicosis⁹⁸. D'Souza et al.²⁴ demostraron que las personas con esquizofrenia tenían una reacción más intensa a los efectos psicotógenos y cognitivos del THC intravenoso, en comparación con los controles sanos.

En estudios realizados en animales, la administración de THC por lo general conduce a un aumento de la liberación de dopamina, pero los estudios humanos han sido más equívocos. Un estudio con tomografía por emisión de positrón (PET) informó un incremento en la liberación estriatal de dopamina, pero otro no halló ningún efecto significativo. Un reanálisis que combinó datos de los dos estudios informó un incremento pequeño pero importante en la liberación de dopamina inducida por THC⁹⁹.

Varios estudios con PET han demostrado que los usuarios de cannabis, al igual que otros toxicómanos, tienen escasa capacidad para sintetizar y liberar dopamina estriatal. Sin embargo, Volkow et al.¹⁰⁰ informaron que, a diferencia de otros toxicómanos, los usuarios de cannabis no muestran ninguna alteración en los receptores D2/D3 estriatales. Además, después de una prueba con amfetamina, los pacientes psicóticos que utilizan cannabis, pese a la falta de incremento notable en la liberación de dopamina, presentan mayor exacerbación de sus síntomas que los pacientes que nunca la utilizan. Estos hallazgos podrían explicarse por el hecho de que la utilización de cannabis induce a una supersensibilidad a la dopamina postsináptica¹⁰¹, como lo descubrieron Ginovart et al.¹⁰² en su estudio de animales a los que administraron THC por periodos crónicos. Esta hipótesis es fortalecida por la evidencia genética antes analizada de que la variación en los genes postsinápticos puede predisponer a la psicosis relacionada con cannabis.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Un metanálisis reciente demostró que los pacientes psicóticos que continuaban utilizando cannabis tenían tasas de recaída más altas, hospitalizaciones más prolongadas y síntomas positivos más graves que los ex usuarios que suspendían cannabis o que los que nunca la habían utilizado¹⁰³.

Lamentablemente, no es fácil persuadir a los usuarios de cannabis para que dejen de utilizarla. Se han intentado diversas

terapias, sobre todo psicoterapia cognitiva conductual y entrevista motivacional, pero hasta el momento sin gran éxito. En la actualidad se está poniendo a prueba los obsequios otorgados por pruebas de orina libres de cannabis. El único tratamiento farmacológico que ha tenido algún éxito ha sido la clozapina: un estudio a doble ciego demostró que tiene un efecto útil para disminuir la avidez por cannabis¹⁰⁴.

OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Dependencia de cannabis

Los síntomas de abstinencia suelen ser relativamente leves en virtud de que cannabis persiste en el cuerpo durante varias semanas. Sin embargo, puede presentarse ansiedad y avidez, irritabilidad, insomnio, alteración del apetito, disforia y depresión.

Casi 10% de los usuarios se volverán dependientes^{105,106} y algunos sostienen que la tasa llega hasta un 17% cuando comienza el uso en la adolescencia¹⁰⁷. Ciertamente, la dependencia de cannabis es una causa cada vez más frecuente de búsqueda de ayuda en Australia, Reino Unido, Europa continental y Norteamérica^{23,108}. Una encuesta en Internet¹⁰⁹ informó que la utilización de cannabis de gran potencia se relacionaba con un incremento considerable en la probabilidad de dependencia.

Depresión y trastornos por ansiedad

Estudios transversales informan una alta prevalencia de depresión y trastornos por ansiedad en usuarios de cannabis¹¹⁰⁻¹¹³, pero aún no se ha esclarecido la dirección del efecto^{112,114-116}.

La cohorte de conscriptos suecos no demostró alguna evidencia de aumento en el riesgo de depresión en usuarios de cannabis¹¹⁷, y análisis sistemáticos han proporcionado sólo evidencia débil de que la utilización de cannabis aumenta el riesgo de desenlaces afectivos^{118,119}. Sin embargo, en uno de esos análisis se concluyó que la utilización de cannabis se relacionaba con un incremento moderado del riesgo de depresión y el uso intenso contribuía a un riesgo ligeramente más intenso¹²⁰.

Por otra parte, un estudio prospectivo de una extensa cohorte estadounidense reveló que la utilización de cannabis se relacionaba con un aumento en las probabilidades de consumo de alcohol, nicotina y otras drogas, pero no de trastornos afectivos o por ansiedad¹²¹.

Trastorno por estrés postraumático

Las personas con trastorno por estrés postraumático (PTSD) tienen muchas probabilidades de utilizar cannabis¹²²⁻¹²⁴, pero de nuevo es dudosa la índole de esta relación. Algunos estudios demuestran que las experiencias traumáticas y el PTSD subsiguiente aumentan el riesgo de consumo excesivo de drogas^{125,126}.

Cannabis se ha vuelto popular en veteranos militares en Estados Unidos que padecen PTSD, y en varios estados de la Unión Americana se ha autorizado su utilización medicinal para tales síntomas. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia en torno a la tolerabilidad y eficacia de esta práctica.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Hay una alta prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) en adultos que buscan tratamien-

to por trastornos relacionados con el consumo de cannabis¹²⁷. Estudios prospectivos demuestran que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de ADHD en el adulto¹²⁸, en tanto que la hiperactividad y la impulsividad infantil pronostican el uso precoz de sustancias¹²⁹.

Aún es controvertible si la utilización medicinal de cannabis reduce el empleo de medicación estimulante. Se está llevando a cabo un estudio controlado con placebo a pequeña escala en adultos con ADHD¹³⁰.

Resumen

La evidencia de que el uso de cannabis aumenta el riesgo de depresión, trastornos por ansiedad, PTSD o ADHD es mucho menos convincente que la disponible para la psicosis. De hecho, sigue siendo posible, pero no está demostrado, que el cannabis pueda ser útil para personas con PTSD o ADHD.

EFFECTOS SOBRE EL CEREBRO Y LA COGNICIÓN

Existen muchos estudios que indican que la utilización de cannabis puede alterar la estructura del cerebro. Sin embargo, muchos de los estudios son pequeños, los grupos de control son inadecuados y en la mayoría no se ha efectuado un control completo con respecto a los efectos del consumo de alcohol (las personas con gran consumo de cannabis también por lo general también consumen grandes cantidades de alcohol)¹³¹.

Dos extensos estudios recientes no revelaron el efecto principal de cannabis en la estructura del cerebro^{132,133}. Sin embargo, el primer estudio¹³² destaca por cuanto los investigadores identificaron una interacción con la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia, de manera que los individuos con una puntuación de riesgo poligénico alta (pero no baja) que utilizaban cannabis, mostraron una disminución del espesor cortical. En consecuencia, las personas con vulnerabilidad a la esquizofrenia también pueden ser más vulnerables a los efectos adversos de cannabis sobre el cerebro.

La potencia en general no se ha tomado en cuenta en los estudios de diagnóstico por imágenes. Sin embargo, Yucel et al.¹³⁴ descubrieron que quienes consumían cannabis de gran potencia mostraban disminuciones del volumen del hipocampo, en tanto que los que habían utilizado preparados que contienen CBD no las presentaban. Asimismo, en otro estudio, usuarios de cannabis con muestras de cabello más altas en contenido de CBD mostraron menos disminución del volumen del hipocampo derecho que los usuarios con menos CBD¹³⁵. Otro estudio por imágenes de resonancia magnética reveló que la utilización de cannabis de gran potencia se relacionaba con alteraciones en las conexiones de la sustancia blanca en el cuerpo caloso, un efecto que no estuvo presente en los usuarios de hachis¹³⁶.

Los usuarios de cannabis tienen peor desempeño en las tareas de función ejecutiva, atención, capacidad verbal y de memoria, que los no usuarios^{137,138}. El seguimiento de la cohorte de Dunedin demostró una disminución en las puntuaciones de IQ en seis puntos entre los 13 y 38 años de edad, en aquellos que una y otra vez se les había diagnosticado trastorno por consumo de cannabis¹³⁹. Sin embargo, otros estudios más breves no han logrado reproducir este hallazgo^{140, 141}. En tiempos recientes, en un estudio en que se efectuó seguimiento a 5.115 hombres y mujeres jóvenes durante 25 años, la exposición pre-

via a marihuana se relacionó con una peor memoria verbal, pero no pareció afectar a la función ejecutiva o a la velocidad de procesamiento¹⁴².

Como lo resumieron recientemente Hall y Lynskey¹⁴³, “los estudios de casos y testigos por lo general han revelado deficiencias en el aprendizaje verbal, la memoria y la atención en personas que consumen con regularidad marihuana que en controles; la magnitud de estas diferencias por lo general se ha relacionado con la duración y la frecuencia de utilización de marihuana. Algunos estudios señalan que la cognición se puede restablecer por completo cuando se suspende el consumo de la droga¹⁴⁴, en tanto que otros indican que sólo es posible el restablecimiento parcial¹⁴².

Una vez más, CBD puede mitigar la repercusión negativa de THC. Un estudio naturalista con 134 usuarios reveló que los participantes que utilizaban cannabis con más contenido de CBD no mostraban alteraciones cognitivas¹⁴⁵. El mismo grupo exploró el funcionamiento de la memoria en 120 usuarios: los participantes cuyas pruebas de cabello resultaron positivas para CBD y THC mostraron significativamente mejor desempeño que aquellos con sólo THC¹⁴⁶.

¿SON ESPECIALMENTE VULNERABLES LOS ADOLESCENTES?

Algunos estudios por imágenes del cerebro han revelado más cambios cerebrales en personas que comenzaron el consumo intenso de cannabis en la adolescencia por contraposición a la adultez, entre ellos, una disminución del volumen en varias regiones corticales y subcorticales, además de evidencia de alteración de la sustancia blanca y respuestas de activación cerebral anormales a tareas cognitivas¹³⁸. Los resultados de estos estudios aún no se han confirmado.

Pope et al.¹⁴⁷ descubrieron que el inicio de utilización de cannabis antes de los 17 años de edad se relacionaba con puntuaciones de IQ verbal más bajas en personas con gran consumo de cannabis a largo plazo. Asimismo, hubo una mayor disminución del IQ en los miembros de la cohorte de Dunedin que comenzaron el consumo de la droga en la adolescencia¹⁴⁸, pero la declinación social no se relacionó con la edad de inicio¹⁴⁹.

Silins et al.¹⁵⁰ analizaron a 2.500 personas jóvenes en Australia y hallaron que la utilización diaria de cannabis antes de los 17 años de edad se relacionaba con “reducciones claras” en la probabilidad de completar la secundaria y obtener un grado universitario. Asimismo, un seguimiento a un año de 1.155 adolescentes reveló que la utilización semanal de cannabis se relacionaba con un peor desempeño en los exámenes de matemáticas e inglés¹⁵¹.

En el estudio original de la cohorte de Dunedin en torno a la psicosis, los que empezaron a utilizar cannabis a los 18 de edad o más tarde mostraron sólo un incremento pequeño no significativo en el riesgo de psicosis esquizofrenóide hacia los 26 años, pero el riesgo aumentó cuatro tantos en los que comenzaron a la edad de 15 o antes⁵⁸.

Una posible explicación de los informes anteriores es que el cerebro todavía está en desarrollo en quienes comienzan el consumo de cannabis en la adolescencia. Exponer al cerebro joven a la droga podría alterar permanente el sistema endocannabinoide y repercutir adversamente en la función cerebral y de neurotransmisores¹³⁸.

UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DE CANNABIS Y SUS COMPONENTES

Los problemas relacionados con la utilización recreativa de cannabis no debieran cegarnos a la posibilidad de que algunos de sus componentes pueden tener efectos terapéuticos útiles, por ejemplo como en el caso de los opiáceos.

Un estudio clínico alemán¹⁵² reveló que el CBD tenía acciones antipsicóticas equivalentes a un antipsicótico estándar, amisulprida, en pacientes con esquizofrenia. Por otra parte, en un estudio de pacientes psicóticos que sólo respondían parcialmente a los antipsicóticos, añadir CBD en vez de placebo condujo a una mejora significativa en la puntuación en una escala de psicosis¹⁵³.

Los receptores de cannabinoide modulan la percepción del dolor, de manera que no es sorprendente que existan informes de aplicación terapéutica de cannabinoides exógenos en el dolor humano. Se ha comunicado un efecto favorable del THC fumado sobre el dolor de la neuropatía relacionada con VIH¹⁵⁴, y se observó que el cannabis inhalado proporciona alivio a corto plazo del dolor neuropático crónico con un número necesario a tratar de 5,6¹⁵⁵.

Varias drogas cannabinoides ya están disponibles. Por ejemplo, por mucho tiempo se ha utilizado THC como un antiemético. El THC o un producto combinado de THC y CBD, comercializado en algunos países como una pulverización en la mucosa bucal (nabiximols) puede ser una opción útil para el dolor o los espasmos dolorosos en pacientes con esclerosis múltiple^{156,157}. El CBD puede ser eficaz para el tratamiento de algunos pacientes con epilepsia¹⁵⁸⁻¹⁶¹, pero los datos son insuficientes para proporcionar evidencia definitiva¹⁶².

CONCLUSIONES

Como no se cuenta con un buen modelo animal de psicosis, es difícil demostrar de manera concluyente alguna causa ambiental. En consecuencia, no está claro cuáles cambios necesitaría un cannabinoide exógeno provocar en un animal para proporcionar una prueba definitiva de que cannabis puede causar psicosis. Dada la falta de un equivalente al alquitrán de tabaco en los ratones para demostrar su carcinogenicidad, ¿es sensible esperar pruebas absolutas de que los cannabinoides exógenos son en parte causa de psicosis?

Gage et al.¹⁶³, quienes analizaron exhaustivamente la literatura epidemiológica para buscar posibles factores de confusión, sesgo, clasificación incorrecta, causalidad inversa y otras explicaciones de la interrelación, llegaron a la conclusión de que “estudios epidemiológicos proporcionan evidencia suficientemente sólida para justificar un mensaje de salud pública, en el sentido de que la utilización de cannabis puede aumentar el riesgo de trastornos psicóticos”.

Desde luego, es importante no exagerar nuestro conocimiento en cualquier campaña de salud pública. Por ejemplo, todavía hay incertidumbre en torno al grado en que la utilización de cannabis puede inducir a psicosis ante la falta de vulnerabilidad genética. Sigue habiendo un argumento en torno a la proporción de psicosis que se podría evitar si nadie utiliza cannabis; las estimaciones fluctúan de 8% a 24%⁶⁶. Los efectos de cannabis en el cerebro aún no se han esclarecido. Es más, necesitamos tener en cuenta que el aleccionamiento del público no se confunda con el debate tan cargado en pro y en contra de la despenalización o legalización¹⁶⁴.

Por otra parte, los cambios en la legislación en varios países proporcionan experimentos “naturales” en torno a los efectos de la exposición de la población a cannabis. ¿Dará lugar la legalización a un aumento en el consumo? Los primeros estudios son contradictorios^{165,166}.

¿Conducirá la liberalización de las leyes al empleo de formas más potentes de cannabis, o popularizará variantes más inocuas? ¿Serán eficaces las campañas educativas enfocadas en los riesgos de uso regular de cannabis de alta potencia o cannabinoides sintéticos? ¿Dará lugar la disminución de las limitantes legales al uso por adultos en mayor grado que por los adolescentes, quienes parecen ser más susceptibles a los efectos adversos? ¿Podrán hacer frente al problema los servicios de salud mental y de adicción? Es importante que los investigadores aprovechen la oportunidad para vigilar cambios en la situación legal de la utilización de cannabis y sus efectos en la salud mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Room R. Cannabis policy: moving beyond stalemate. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2015. New York: United Nations, 2015.
- Room R. Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction* 2014;109:345-51.
- Hanus LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo) cannabinoids. *Med Res Rev* 2009;29:213-71.
- Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21-47.
- Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA et al. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends Neurosci* 1990;13:420-3.
- Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:529-58.
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:873-84.
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199-215.
- Lutz B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1691-8.
- Bocker KB, Gerritsen J, Hunault CC et al. Cannabis with high delta9-THC contents affects perception and visual selective attention acutely: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96:67-74.
- D'Souza DC, Fridberg DJ, Skosnik PD et al. Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous Delta(9)-THC in humans. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1632-46.
- Ilan AB, Gevins A, Coleman M et al. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol* 2005;16:487-96.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C et al. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:885-95.
- Morrison PD, Nottage J, Stone JM et al. Disruption of frontal theta coherence by Delta9-tetrahydrocannabinol is associated with positive psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:827-36.
- Morgan CJ, Page E, Schaefer C et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry* 2013;202:381-2.
- Miller LL, Cornett TL. Marijuana: dose effects on pulse rate, subjective estimates of intoxication, free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;9:573-7.
- Tinklenberg J, Melges F, Hollister L et al. Marijuana and immediate memory. *Nature* 1970;226:1171-2.
- Morrison PD, Zois V, McKeown DA et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009;39:1607-16.
- Hart CL, Ilan AB, Gevins A et al. Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96:333-41.
- Nordstrom BR, Hart CL. Assessing cognitive functioning in cannabis users: cannabis use history an important consideration. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2798-9.
- Schoeler T, Bhattacharyya S. The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst Abuse Rehabil* 2013;4:11-27.
- Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015;110:19-35.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.
- D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G et al. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2505-16.
- Freeman D, Dunn G, Murray RM et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:391-9.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001;134:845-52.
- Thomas A, Ross RA, Saha B et al. 6'-Azidohept-2'-yne-cannabidiol: a potential neutral, competitive cannabinoid CB1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2004;487:213-21.
- Thomas A, Baillie GL, Phillips AM et al. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 2007;150:613-23.
- McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V et al. Are cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737-53.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974;28:172-7.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982;76:245-50.
- Hindocha C, Freeman TP, Schafer G et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:325-34.
- Leweke FM, Schneider U, Radwan M et al. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:175-81.
- Englund A, Morrison PD, Nottage J et al. Cannabidiol inhibits TH-Celicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013;27:19-27.
- Potter DJ. A review of the cultivation and processing of cannabis (*Cannabis sativa* L.) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Test Anal* 2014;6:31-8.
- Hardwick S, King LA. Home Office cannabis potency study 2008. St. Albans: Home Office Scientific Development Branch, 2008.
- Pijlman FT, Rigtter SM, Hoek J et al. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict Biol* 2005;10:171-80.

39. Swift W, Wong A, Li KM et al. Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One* 2013;8:e70052.
40. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 2016;79:613-9.
41. Seely KA, Lapoint J, Moran JH et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:234-43.
42. Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 2013;228:525-40.
43. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2016. Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2016.
44. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D et al. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol* 2016;54:1-13.
45. Winstock A, Lynskey M, Borschmann R, et al. Risk of emergency medical treatment following consumption of cannabis or synthetic cannabinoids in a large global sample. *J Psychopharmacol* 2015;29:698-703.
46. Schifano F, Orsolini L, Duccio Papanti G et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 2015;14:15-26.
47. Clouston TS. The Cairo Asylum – Dr. Warnock on hasheesh insanity. *Br J Psychiatry* 1896;42:790-5.
48. Andreasson S, Engström A, Allebeck P et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;330:1483-6.
49. Anonymous. Deglamorising cannabis. *Lancet* 1995;346:1241.
50. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549-56.
51. Murray RM, Di Forti M. Cannabis and psychosis: what degree of proof do we require? *Biol Psychiatry* 2016;79:514-5.
52. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:473-80.
53. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
54. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C et al. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a populationbased cohort. *Psychol Med* 2012;42:1321-8.
55. van Os J, Bak M, Hanssen M et al. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
56. Weiser M, Knobler HY, Noy S et al. Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002;114:949-55.
57. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15-21.
58. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.
59. Ferdinand RF, Sondejker F, van der Ende J et al. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005;100:612-8.
60. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11.
61. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P et al. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry* 2006;188:519-26.
62. Rössler W, Hengartner MP, Angst J et al. Linking substance use with symptoms of subclinical psychosis in a community cohort over 30 years. *Addiction* 2012;107:1174-84.
63. Gage SH, Hickman M, Heron J et al. Associations of cannabis and cigarette use with psychotic experiences at age 18: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Psychol Med* 2014;44:3435-44.
64. Rognli EB, Berge J, Håkansson A et al. Long-term risk factors for substance-induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users. *Schizophr Res* 2015;168:185-90.
65. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
66. Di Forti M, Marconi A, Carra E et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233-8.
67. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195:488-91.
68. Di Forti M, Sallis H, Allegri F et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull* 2014;40:1509-17.
69. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011;130:216-21.
70. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008;192:306-7.
71. Pierre JM, Gandal M, Son M. Cannabis-induced psychosis associated with high potency “wax dabs”. *Schizophr Res* 2016;172:211-2.
72. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:12-41.
73. Papanti D, Schifano F, Botteon G et al. “Spiceophrenia”: a systematic overview of “spice”-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:379-89.
74. Fattore L. Synthetic cannabinoids: further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79:539-48.
75. Large M, Sharma S, Compton MT et al. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:555-61.
76. Loberg EM, Helle S, Nygard M et al. The cannabis pathway to nonaffective psychosis may reflect less neurobiological vulnerability. *Front Psychiatry* 2014;5:159.
77. Arnold C, Allott K, Farhall J et al. Neurocognitive and social cognitive predictors of cannabis use in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2015;168:231-7.
78. Ferraro L, Russo M, O'Connor J et al. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res* 2013;150:129-35.
79. Ruiz-Veguilla M, Callado LF, Ferrin M. Neurological soft signs in patients with psychosis and cannabis abuse: a systematic review and metaanalysis of paradox. *Curr Pharm Des* 2012;18:5156-64.
80. Ksir C, Hart CL. Cannabis and psychosis: a critical overview of the relationship. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:12.
81. Hill M. Perspective: Be clear about the real risks. *Nature* 2015;525: S14.
82. Haney M, Evins AE. Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:393-401.
83. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1317-26.
84. Bianconi F, Bonomo M, Marconi A et al. Differences in cannabis-related experiences between patients with a first episode of psychosis and controls. *Psychol Med* 2016;46:995-1003.

85. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 2006;36:1441-6.
86. Ksir C, Hart CL. Correlation still does not imply causation. *Lancet Psychiatry* 2016;3:401.
87. McGuire PK, Jones P, Harvey I et al. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995;15:277-81.
88. Power RA, Verweij KJ, Zuhair M et al. Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 2014;19:1201-4.
89. Gage SH, Munafo MR, MacLeod J et al. Cannabis and psychosis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:380.
90. Di Forti M, Vassos E, Lynskey M et al. Cannabis and psychosis - Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2015;2:382.
91. Martin AK, Robinson G, Reutens D et al. Cannabis abuse and age at onset in schizophrenia patients with large, rare copy number variants. *Schizophr Res* 2014;155:21-5.
92. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
93. Tunbridge EM, Dunn G, Murray RM et al. Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. *J Psychopharmacol* 2015;29:1146-51.
94. van Winkel R, van Beveren NJ, Simons C. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2529-37.
95. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012;72:811-6.
96. Morgan CJ, Freeman TP, Powell J et al. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e738.
97. Colizzi M, Iyegbe C, Powell J et al. Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1171-82.
98. Gill KE, Poe L, Azimov N et al. Reasons for cannabis use among youths at ultra high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:207-10.
99. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN et al. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology* 2015;232:2723-9.
100. Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E3149-56.
101. Murray RM, Mehta M, Di Forti M. Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis-induced psychosis. *Biol Psychiatry* 2014;75:430-1.
102. Ginovart N, Tournier BB, Moulin-Sallanon M, et al. Chronic Delta(9)-tetrahydrocannabinol exposure induces a sensitization of dopamine D(2)/(3) receptors in the mesoaccumbens and nigrostriatal systems. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2355-67.
103. Schoeler T, Monk A, Sami MB et al. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:215-25.
104. Brunette MF, Dawson R, O'Keefe CD et al. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn* 2011;7:50-63.
105. Budney AJ, Roffman R, Stephens RS et al. Marijuana dependence and its treatment. *Addict Sci Clin Pract* 2007;4:4-16.
106. Lopez-Quintero C, Perez de los Cobos J, Hasin DS et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115:120-30.
107. Anthony J. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS (eds). *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006:58-105.
108. Health & Social Care Information Centre. *Statistics on drug misuse*. England 2014. London: Health & Social Care Information Centre, 2014.
109. Freeman T, Winstock A. Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol Med* 2015;45:3181-9.
110. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:129-40.
111. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:219-27.
112. Feingold D, Weiser M, Rehm J et al. The association between cannabis use and anxiety disorders: results from a population-based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:493-505.
113. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population – a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:1-22.
114. Chen C-Y, Wagner AF, Anthony CJ. Marijuana use and the risk of major depressive episode. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:199-206.
115. Feingold D, Weiser M, Rehm J et al. The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2015;172:211-8.
116. Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:515-23.
117. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C et al. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry* 2012;12:112.
118. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003;98:1493-504.
119. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
120. Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med* 2014;44:797-810.
121. Blanco C, Hasin DS, Wall MM et al. Cannabis use and risk of psychiatric disorders: prospective evidence from a US national longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2016;73:388-95.
122. Cougle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA et al. Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol Addict Behav* 2011;25:554-8.
123. Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K et al. Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol Addict Behav* 2015;29:633-8.
124. Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B et al. Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:19-30.
125. Chilcoat HD, Breslau N. Posttraumatic stress disorder and drug disorders: testing causal pathways. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:913-7.
126. Vlahov D, Galea S, Resnick H et al. Increased use of cigarettes, alcohol, and marijuana among Manhattan, New York, residents after the September 11th terrorist attacks. *Am J Epidemiol* 2002;155:988-96.

127. Notzon DP, Pavlicova M, Glass A et al. ADHD is highly prevalent in patients seeking treatment for cannabis use disorders. *J Atten Disord* (in press).
128. Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:90-6.
129. Chang Z, Lichtenstein P, Larsson H. The effects of childhood ADHD symptoms on early-onset substance use: a Swedish twin study. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:425-35.
130. Experimental Medicine in ADHD2Cannabinoids (EMA-C). <https://clinicaltrials.gov/>.
131. Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE et al. Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. *J Neurosci* 2015;35:1505-12.
132. French L, Gray C, Leonard G et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1002-11.
133. Pagliaccio D, Barch DM, Bogdan R et al. Shared predisposition in the association between cannabis use and subcortical brain structure. *JAMA Psychiatry* 2015;72:994-1001.
134. Yucel M, Lorenzetti V, Suo C et al. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry* 2016;6:e710.
135. Demirakca T, Sartorius A, Ende G et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend* 2011;114:242-5.
136. Rigucci S, Marques TR, Di Forti M et al. Effect of high-potency cannabis on corpus callosum microstructure. *Psychol Med* 2016;46:841-54.
137. Schoeler T, Kambeitz J, Behlke I et al. The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta-analysis. *Psychol Med* 2016;46:177-88.
138. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry* 2016;73:292-7.
139. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:E2657-64.
140. Mokrysz C, Landy R, Gage SH et al. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol* 2016;30:159-68.
141. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:E500-8.
142. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K et al. association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med* 2016;176:352-61.
143. Hall W, Lynskey M. Long-term marijuana use and cognitive impairment in middle age. *JAMA Intern Med* 2016;176:362-3.
144. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012;20:420-9.
145. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP et al. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010;197:285-90.
146. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G et al. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med* 2012;42:391-400.
147. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI et al. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303-10.
148. Meier MH, Hill ML, Small PJ et al. Associations of adolescent cannabis use with academic performance and mental health: a longitudinal study of upper middle class youth. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:207-12.
149. Cerda M, Moffitt TE, Meier MH et al. Persistent cannabis dependence and alcohol dependence represent risks for midlife economic and social problems: a longitudinal cohort study. *Clin Psychol Sci* (in press).
150. Silins E, Horwood LJ, Patton GC et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:286-93.
151. Stiby AI, Hickman M, Munafo MR et al. Adolescent cannabis and tobacco use and educational outcomes at age 16: birth cohort study. *Addiction* 2015;110:658-68.
152. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
153. McGuire P. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial of cannabidiol as adjunctive therapy in the first line treatment of schizophrenia or related psychotic disorder. Presented at the 5th Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, April 2016.
154. Abrams DI, Jay C, Shade S et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy. A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
155. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N et al. Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *J Pain* 2015;16:1221-32.
156. Patti F, Messina S, Solaro C et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:944-51.
157. Koppel BS, Brust JCM, Fife T et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556-63.
158. Brust JC, Ng SK, Hauser AW et al. Marijuana use and the risk of new onset seizures. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 1992;103:176-81.
159. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6.
160. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:574-7.
161. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;45:49-52.
162. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* 2015;373:1048-58.
163. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549-56.
164. Large M. The need for health warnings about cannabis and psychosis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:188-9.
165. Hasin DS, Wall M, Keyes KM et al. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry* 2015;2:601-8.
166. Shi Y, Lenzi M, An R. Cannabis liberalization and adolescent cannabis use: a cross-national study in 38 countries. *PLoS One* 2015;10:e0143562.

DOI:10.1002/wps.20341

Trastornos relacionados con la sexualidad y la identidad de género en la ICD-11: revisión de la clasificación de la ICD-10 con base en la evidencia científica actual, los mejores procedimientos clínicos y consideraciones de derechos humanos

GEOFFREY M. REED^{1,2}, JACK DRESCHER³, RICHARD B. KRUEGER⁴, ELHAM ATALLA⁵, SUSAN D. COCHRAN⁶, MICHAEL B. FIRST⁴, PEGGY T. COHEN-KETTENIS⁷, IVAN ARANGO-DE MONTIS⁸, SHARON J. PARISH⁹, SARA COTTLER¹⁰, PEER BRIKEN¹¹, SHEKHAR SAXENA¹

¹Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²School of Psychology, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ³Department of Psychiatry, New York Medical College, New York, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York State Psychiatric Institute and New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; ⁵Primary Care and Public Health Directorate, Ministry of Health, Manama, Bahrain; ⁶Fielding School of Public Health, University of California, Los Angeles, CA, USA; ⁷Department of Medical Psychology, VU University Medical Centre, and Center of Expertise on Gender Dysphoria, Amsterdam, The Netherlands; ⁸Instituto Nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México; ⁹Departments of Medicine and Psychiatry, Weill Cornell Medical College and New York Presbyterian Hospital/Westchester Division, White Plains, NY, USA; ¹⁰Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ¹¹Institute for Sex Research and Forensic Psychiatry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

En la próxima undécima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-11) de la Organización Mundial de la Salud, se han propuesto cambios sustanciales a la clasificación de los trastornos mentales y conductuales relacionados con la sexualidad y la identidad de género de la ICD-10. Estos conciernen a los siguientes agrupamientos de trastornos de la ICD-10: F52 Disfunciones sexuales no causadas por enfermedades o trastornos orgánicos; F64 Trastornos de identidad de género; F65 Trastornos de preferencia sexual; y F66 Trastornos psicológicos y conductuales asociados al desarrollo y orientación sexual. Se han propuestos cambios con base en los avances en la investigación y en el ejercicio clínico, y cambios importantes en las actitudes sociales y en la normativa, leyes y normas de derechos humanos relevantes. Este artículo describe los principales cambios recomendados, la fundamentación y evidencia considerada y diferencias importantes con respecto al DSM-5. Se ha propuesto una clasificación integrada de disfunciones sexuales para un nuevo capítulo sobre Trastornos Relacionados con la Salud Sexual, que supera la separación mente/cuerpo inherente a la ICD-10. Se han reconceptuado los trastornos de identidad de género en la ICD-10 como incongruencia de género y también se ha propuesto que se cambien a un nuevo capítulo sobre salud sexual. La clasificación propuesta de los trastornos parafilicos distingue entre trastornos que son relevantes para la salud pública y la psicopatología clínica y los que simplemente reflejan conductas privadas. Se ha recomendado que se eliminen de la ICD-11 las categorías de la ICD-10 relacionadas con la orientación sexual.

Palabras clave: Clasificación Internacional de las Enfermedades, ICD-11, salud sexual, disfunciones sexuales, transgénero, disforia de género, incongruencia de género, trastornos parafilicos, orientación sexual, DSM-5

(World Psychiatry 2016;14:205-221)

La Organización Mundial de la Salud (WHO) se halla en el proceso de desarrollar la undécima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-11). Se espera que la ICD-11 sea aprobada por la Asamblea de la Salud Mundial en mayo de 2018. La ICD-10 fue aprobada en 1990 por lo que el periodo actual entre las revisiones ha sido el más prolongado en la historia de la ICD.

En el 2007, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la WHO asignó al Grupo Asesor Internacional para la Revisión de los Trastornos Mentales y Conductuales de la ICD-10 para que proporcionara una guía normativa y consulta durante todo el desarrollo de la clasificación de los trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11¹. A medida que avanzó el proceso de revisión también se asignó una serie de Grupos de Trabajo en diferentes campos de contenido del trastorno para analizar la evidencia disponible y establecer recomendaciones relacionadas con las revisiones necesarias en agrupamientos diagnósticos específicos².

Desde las primeras etapas del proceso de revisión resultó claro que había una serie de aspectos complejos y potencialmente con-

trovertibles asociados a las categorías de la ICD-10 relacionadas con la sexualidad y la identidad de género, lo que comprende los siguientes agrupamientos de trastornos: F52 Disfunciones sexuales no causadas por enfermedades o trastornos orgánicos, F64 Trastornos de identidad de género; F65 Trastornos de preferencia sexual; y F66 Trastornos psicológicos y conductuales asociados a la orientación y el desarrollo sexual. Durante los más de 25 años transcurridos desde la aprobación de la ICD-10, ha habido avances sustanciales en la investigación relevante a estas categorías, así como cambios importantes en las actitudes sociales y en políticas, leyes y normas de derechos humanos relevantes.

Dada la complejidad de este contexto y la necesidad de adoptar una amplia perspectiva a fin de establecer recomendaciones científica y clínicamente adecuadas que faciliten el acceso a los servicios de salud, los departamentos de Salud Mental y de Abuso de Sustancias y de Salud e Investigación de la Reproducción de la WHO han trabajado en conjunto para proponer revisiones en estos campos. Los dos departamentos de la WHO asignaron un Grupo de Trabajo conjunto sobre Trastornos Sexuales y de la Salud Sexual para ayudar al desarrollo de recomendaciones específicas.

La primera tarea del Grupo de Trabajo fue analizar la evidencia científica disponible así como la información relevante sobre políticas de salud y experiencia de los profesionales de salud con las categorías diagnósticas de la ICD-10 antes identificadas. Estos aspectos se analizaron dentro de varios contextos, tales como atención primaria y atención a la salud especializada, así como los contextos de servicios sociales y forenses. También se consideraron aspectos de los derechos humanos pertinentes a la clasificación diagnóstica de cada una de las áreas de la incumbencia del Grupo de Trabajo. Al Grupo de Trabajo también se le pidió que analizara cuáles eran entonces propuestas para el DSM-5 de la American Psychiatric Association³, y que considerara la utilidad clínica de estas propuestas y su adecuación para la implementación global en diversos contextos. Por último, se le pidió al Grupo de Trabajo que preparase propuestas específicas, incluso la ubicación y la organización de categorías, y que bosquejase directrices diagnósticas para las categorías diagnósticas recomendadas para la ICD-11, en congruencia con las necesidades generales de revisión de la ICD².

En las siguientes secciones se describen los principales cambios recomendados para los cuatro campos antes mencionados en la ICD-11 en comparación con la ICD-10. Las Descripciones Clínicas y Directrices Diagnósticas para los Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-10⁴, la versión prevista para uso por los profesionales especializados en salud mental, se utiliza como el marco de referencia para esta comparación. También se proporciona la fundamentación para los cambios, la evidencia considerada y los comentarios específicos sobre las diferencias con respecto al DSM-5.

CAMBIOS PROPUESTOS A F52 DISFUNCIONES SEXUALES NO CAUSADAS POR ENFERMEDADES O TRASTORNOS ORGÁNICOS

La clasificación de las disfunciones sexuales (F52) de la ICD-10 está basada en una separación cartesiana de trastornos “orgánicos” y “no orgánicos”. Las disfunciones sexuales consideradas “no orgánicas” se clasifican en el capítulo sobre trastornos mentales y de la conducta de la ICD-10, y la mayor parte de las disfunciones sexuales “orgánicas” se clasifican en el capítulo sobre enfermedades del sistema genitourinario. Sin embargo, se ha acumulado evidencia sustancial desde la publicación de la ICD-10 que indica que el origen y el mantenimiento de las disfunciones sexuales a menudo implican la interacción de factores físicos y psicológicos⁵. Por consiguiente, la clasificación de las disfunciones sexuales de la ICD-10 no es congruente con los enfoques clínicos actuales, más integrados, en la salud sexual⁶⁻⁹.

El Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y la Salud Sexual ha propuesto una clasificación integrada de las disfunciones sexuales para la ICD-11 (Tabla 1) que está más cercanamente informada por la evidencia actual y los mejores procedimientos, para incluirse en un nuevo capítulo de la ICD-11 sobre Trastornos Relacionados con la Salud Sexual¹⁰. La clasificación integrada propuesta comprende las disfunciones sexuales enumeradas en el capítulo sobre Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-10 y muchos de los que actualmente se hallan en el capítulo sobre Enfermedades del Aparato Genitourinario¹¹.

En las directrices diagnósticas propuestas para la ICD-11, se describe la respuesta sexual como una interacción compleja de procesos psicológicos, interpersonales, sociales, culturales, fisiológicos e influenciados por el género. Cualquiera de estos factores puede contribuir a la aparición de las disfunciones sexuales⁸, las cuales se describen como síndromes que comprenden las diversas formas en las cuales las personas pueden tener dificultades para experimentar actividades sexuales personalmente satisfactorias no coercitivas.

Las directrices diagnósticas propuestas de la ICD-11 organizan las disfunciones sexuales en cuatro grupos principales: disfunciones del deseo y la excitación sexual; disfunciones orgásmicas, disfunciones de la eyaculación y otras disfunciones sexuales específicas. Además, se ha propuesto un agrupamiento separado del trastorno por dolor sexual. Cuando es posible, las categorías en la clasificación propuesta de las disfunciones sexuales se aplican tanto a hombres como a mujeres, resaltando las semejanzas en la respuesta sexual^{12,13} (por ejemplo, disfunción por deseo sexual hipoactivo, disfunción orgásmica) sin ignorar las diferencias sexuales establecidas en la naturaleza de estas experiencias¹⁴. Hombres y mujeres muestran vías de activación y desactivación en el sistema nervioso central similares y actividad de neurotransmisores similares en relación con el deseo sexual. Las alteraciones dinámicas de la respuesta sexual también son moduladas y reforzadas por la conducta, la experiencia y la neuroplasticidad. Se proporcionan categorías de disfunciones sexuales diferentes para hombres y mujeres en las que las diferencias sexuales están relacionadas con diferentes presentaciones clínicas (por ejemplo, disfunción de la excitación sexual en mujeres en comparación con la disfunción eréctil en los hombres).

Las directrices propuestas indican que para que se considere una disfunción sexual el problema o la dificultad en general debieran: a) haber persistido o recurrido durante un periodo de un mínimo de varios meses, b) ocurrir con frecuencia, aunque pueden tener una gravedad fluctuante y c) asociarse a ansiedad clínicamente significativa. Sin embargo, en casos en los que hay una causa aguda inmediata de la disfunción sexual (por ejemplo, una prostatectomía radical o lesión de la medula espinal en el caso de la disfunción eréctil; cáncer de mama y su tratamiento en la disfunción de la excitación sexual femenina), puede ser apropiado asignar el diagnóstico aun cuando no se haya cumplido el requisito de la duración, a fin de iniciar el tratamiento.

Las directrices diagnósticas propuestas ponen en claro que no hay una norma establecida para la actividad sexual. El funcionamiento sexual “satisfactorio” se define como aquel que es satisfactorio para el individuo, es decir, la persona puede participar en la actividad sexual y en una relación sexual según lo desee. Si el individuo está satisfecho con su patrón de experiencia y actividad sexual, aun cuando sea diferente de lo que puede ser satisfactorio para otras personas o que se considere normativo en una determinada cultura o subcultura, no se debiera diagnosticar una disfunción sexual. Las expectativas no realistas por parte de una pareja, una discrepancia en el deseo sexual entre las parejas o la estimulación sexual inadecuada no son bases válidas para un diagnóstico de disfunción sexual.

La clasificación de la ICD-11 propuesta utiliza un sistema de indicadores armonizados que pueden aplicarse a las diferentes categorías para identificar características clínicas importantes

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones sexuales en la ICD-11 (propuesta), ICD-10 y DSM-5

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios
<p>Capítulo: Trastornos relacionados con la salud sexual</p> <p>Agrupamiento: Disfunciones sexuales</p>	<p>Capítulo: Trastornos mentales y de la conducta</p> <p>Agrupamiento: Síndromes conductuales asociados a alteraciones fisiológicas y factores físicos</p> <p>Subagrupamiento: Disfunción sexual, no causada por trastorno o enfermedad orgánica</p> <p>Capítulo: Enfermedades del aparato genitourinario</p> <p>Agrupamiento: Enfermedades de los órganos genitales masculinos</p> <p>Subagrupamiento: Otros trastornos del pene</p> <p>Agrupamiento: Trastornos no inflamatorios del aparato genital femenino</p> <p>Subagrupamiento: Dolor y otros trastornos relacionados con los órganos genitales femeninos y el ciclo menstrual</p>	<p>Agrupamiento: Disfunciones sexuales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En ICD-11, las disfunciones sexuales se han incluido en un nuevo capítulo llamado trastornos relacionados con la salud sexual. • Las propuestas en la ICD-11 para las disfunciones sexuales representan una clasificación integrada que incluye trastornos enumerados en el capítulo de trastornos mentales y de la conducta en la ICD-10 y muchos de los que actualmente se encuentran en enfermedades del aparato genitourinario • En la ICD-11 hay cuatro agrupamientos principales de las disfunciones sexuales: las disfunciones del deseo sexual y la excitación; disfunciones orgásmicas, disfunciones eyaculatorias; y otras disfunciones sexuales especificadas. Hay otro agrupamiento separado de los trastornos por dolor sexual. • La clasificación del DSM-5 de las disfunciones sexuales excluye las causadas por trastorno médico no sexual, por los efectos de una sustancia o medicación, o por un trastorno médico. La clasificación de la ICD-11 permite un diagnóstico de disfunción sexual cuando representa un foco independiente de tratamiento; los factores contribuyentes pueden codificarse utilizando indicadores etiológicos
<p>Categoría: Disfunción de deseo sexual hipoactivo</p>	<p>Categoría: Carencia o pérdida del deseo sexual</p>	<p>Categoría: Trastorno de interés/excitación sexual femenino; trastorno por deseo sexual hipoactivo masculino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la ICD-11, la disfunción de deseo sexual hipoactivo se puede aplicar tanto a hombres como a mujeres; en el DSM-5, el trastorno de interés/excitación sexual en la mujer está separado del trastorno por deseo sexual hipoactivo masculino.
<p>Categoría: Recomendada para eliminarse</p>	<p>Categoría: Aversión sexual</p>	<p>Categoría: No se incluye</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la ICD-11, la categoría aversión sexual de la ICD-10 se clasificaría bajo trastorno por dolor sexual-penetración o bajo fobias específicas, dependiendo de las características específicas de los síntomas. • En el DSM-5, esta categoría también se clasificaría como trastorno por dolor-penetración genitopélvico o bajo fobia específica
<p>Categoría: Disfunción de la excitación sexual femenina</p>	<p>Categoría: Falta de respuesta genital; falta de disfrute sexual</p>	<p>Categoría: Trastorno de interés/excitación sexual femenina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la ICD-11, se proporcionan categorías diferentes para hombres y mujeres que reemplazan a la falla de la respuesta genital de la ICD-10, debido a diferencias anatómicas y fisiológicas que subyacen a los cuadros clínicos distintivos. • En la ICD-11, el componente psicológico de la excitación que está implícito en la falta de disfrute sexual de la ICD-10, también se incluye en las mujeres bajo disfunción de la excitación sexual femenina
<p>Categoría: Disfunción eréctil</p>	<p>Categoría: Falta de respuesta genital; impotencia de origen orgánico</p>	<p>Categoría: Trastorno eréctil</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la ICD-11, se proporcionan categorías diferentes para hombres y mujeres que reemplazan a la falta de respuesta genital en la ICD-10, debido a diferencias anatómicas y fisiológicas subyacentes a las presentaciones clínicas distintas. • La ICD-11 incluye disfunciones eréctiles “orgánicas”.
<p>Categoría: Disfunción orgásmica</p>	<p>Categoría: Disfunción orgásmica</p>	<p>Categoría: Trastorno orgásmico femenino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En la ICD-11, la disfunción orgásmica puede aplicarse tanto a hombres como a mujeres. • En la ICD-11, hay una diferenciación entre la experiencia subjetiva del orgasmo en hombres y la eyaculación.
<p>Categoría: Eyaculación precoz</p> <p>Categoría: Eyaculación tardía</p>	<p>Categoría: Eyaculación prematura</p> <p>Categoría: Disfunción orgásmica</p>	<p>Categoría: Eyaculación prematura (precoz)</p> <p>Categoría: Eyaculación tardía</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La terminología en la ICD-11 cambió desde eyaculación prematura hasta eyaculación precoz. • El DSM-5 no distingue entre la experiencia subjetiva de orgasmo y la eyaculación en los hombres

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones sexuales en la ICD-11 (propuesta), ICD-10 y DSM-5 (continuación)

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios
<i>Categoría:</i> Otras disfunciones sexuales específicas	<i>Categoría:</i> Disfunciones sexuales, no causadas por trastornos o enfermedades orgánicas; otros trastornos específicos del pene; otros trastornos especificados asociados a órganos genitales femeninos y ciclo menstrual.	<i>Categoría:</i> Otras disfunciones sexuales especificadas	<ul style="list-style-type: none"> La clasificación del DSM-5 de las disfunciones sexuales excluye las causadas por un trastorno médico no sexual, por los efectos de una sustancia o medicación, o por un trastorno médico. La clasificación de la ICD-11 permite un diagnóstico de disfunción sexual cuando representa un foco independiente de tratamiento; los factores contribuyentes pueden codificarse bajo indicadores etiológicos.
<i>Categoría:</i> Trastorno por dolor sexual-penetración (en agrupamiento separado de trastornos por dolor sexual)	<i>Categoría:</i> Vaginismo no orgánico; vaginismo (orgánico)	<i>Categoría:</i> Trastorno por dolor génito-pélvico/penetración	<ul style="list-style-type: none"> En la ICD-11, el trastorno sexual por penetración dolorosa comprende vaginismo y excluye dispareunia y vulvodinia, que se clasifican en el capítulo genitourinario. En el DSM-5 los grupos de trastorno de dolor génito-pélvico/penetración comprenden dispareunia y vulvodinia si ocurren durante los intentos de penetración o el coito vaginal

de las disfunciones sexuales. Un *indicador temporal* indica si la disfunción sexual es *de por vida*, es decir, la persona siempre ha experimentado la disfunción desde el tiempo del inicio de la actividad sexual relevante, o adquirida, es decir, el inicio de la disfunción sexual ha seguido un período durante el cual la persona no lo experimentó. Se utiliza un *indicador circunstancial* para indicar si la disfunción es *generalizada*, es decir, la respuesta deseada está ausente o reducida en todas las circunstancias, incluso durante la masturbación, o *situacional*, es decir, la respuesta deseada está ausente o reducida en algunas circunstancias pero no en otras (por ejemplo, con algunas parejas o en respuesta a algunos estímulos).

Una característica innovadora de la clasificación de las disfunciones sexuales y los trastornos por dolor sexual que se proponen para la ICD-11, y que es importante para un sistema que no trata de dividir las disfunciones “orgánicas” y “no orgánicas”, es un sistema de *indicadores etiológicos* que se puede aplicar a estar categorías. Estos indicadores no son mutuamente exclusivos, ya que muchos pueden aplicarse porque se consideren relevantes y contribuyentes a un caso específico. Los indicadores propuestos son los siguientes:

- *Asociado a un trastorno o enfermedad clasificados en otra parte, lesión o tratamiento quirúrgico* (por ejemplo, diabetes mellitus, trastornos depresivos, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, mutilación genital femenina, prostatectomía radical)¹⁵⁻¹⁹.
- *Asociados a una medicación o sustancia* (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antagonistas de receptor de histamina-2, alcohol, opiáceos y anfetaminas)^{20,21}.
- *Asociados a la falta de conocimiento* (por ejemplo, sobre el propio cuerpo del individuo, el funcionamiento sexual y la respuesta sexual)²².
- *Asociados a factores psicológicos o relacionados con la conducta* (por ejemplo, actitudes negativas hacia la actividad sexual, experiencias sexuales previas adversas, higiene del sueño deficiente, trabajo excesivo)^{22,24}.
- *Asociados a factores de relaciones* (por ejemplo, conflicto en las relaciones, falta de apego romántico)^{25,26}.
- *Asociado a factores culturales* (por ejemplo, inhibiciones basadas en la cultura sobre la expresión del placer sexual,

la creencia de que la pérdida del semen puede dar lugar a debilidad, enfermedad o muerte)^{27,28}.

Otros cambios que se han propuesto son la eliminación de la categoría F52.7 Impulso sexual excesivo de la clasificación de disfunciones sexuales de la ICD-10. La categoría de la ICD-10 F52.0 Pérdida o falta de deseo sexual es clasificada más específicamente en la ICD-11 como disfunción de deseo sexual hipactivo en mujeres y hombres, disfunción de excitación sexual femenina en las mujeres o disfunción eréctil en los hombres. La categoría de la ICD-10 F52.10 Aversión sexual se clasifica en la ICD-11 bajo trastorno sexual por penetración dolorosa o bajo los agrupamientos de trastornos por ansiedad y relacionados con temor si se utiliza para describir una respuesta fóbica. La categoría de la ICD-10 F52.11 Falta de disfrute sexual que la ICD-10 indica es más frecuente en las mujeres, es captada principalmente en la ICD-11 bajo disfunción de la excitación sexual femenina. Otros posibles motivos de la falta de disfrute sexual, como el orgasmo hipohedónico o el orgasmo doloroso²⁹, se clasificarían bajo otras disfunciones sexuales específicas. La categoría de la ICD-10 F52.2 Falta de respuesta genital está separada en dos categorías: disfunción de la excitación sexual femenina en las mujeres y disfunción eréctil en los hombres.

Comparación con el DSM-5

La clasificación propuesta de las disfunciones sexuales en la ICD-11 es diferente del DSM-5 por cuanto trata de integrar las disfunciones que pueden tener un rango de dimensiones etiológicas o contribuyentes. El DSM-5 reconoce que una serie de factores pueden ser relevantes para la causa y el tratamiento y pueden contribuir a las disfunciones sexuales; estos comprenden factores relacionados con la pareja, la relación, vulnerabilidad individual, culturales, religiosos y médicos. Al mismo tiempo, el DSM-5 indica que si una disfunción sexual es causada por un trastorno médico no sexual, los efectos de una sustancia o medicación, o un trastorno médico, no se asignaría un diagnóstico de disfunción sexual. Esto es lógico dado el propósito del DSM-5 como una clasificación de los trastornos mentales y de la conducta (aun cuando difiera del enfoque que el DSM-5 ha

adoptado para los trastornos del sueño y la vigilia y los trastornos neurocognitivos). Dado que la ICD-11 es una clasificación de todos los trastornos relacionados con la salud, proporciona la posibilidad de una mayor integración. La clasificación propuesta para la ICD-11 permite la asignación de un diagnóstico de disfunción sexual en situaciones en las cuales este es un foco independiente de tratamiento, no importa cuál sea la supuesta causa. La presentación de diversos factores contribuyentes puede registrarse utilizando los indicadores etiológicos.

El DSM-5 tiene disfunciones combinadas de deseo sexual y excitación sexual en mujeres en la categoría trastorno de interés/excitación sexual femenina³⁰, que ha resultado ser muy controvertible³¹⁻³⁵. En contraste, la categoría propuesta para la ICD-11 Disfunción por deseo sexual hipoactivo se puede aplicar tanto a hombres como a mujeres, en tanto que la disfunción de la excitación sexual femenina se clasifica por separado. La separación de deseo y la excitación en las mujeres en disfunciones diferentes está respaldada por varios tipos de evidencia, incluida la evidencia genética derivada de estudios en gemelos³⁶, estudios específicos de polimorfismos de un solo nucleótido y la utilización de medicamentos antidepressivos serotoninérgicos^{37,38}, así como estudios con neuroimágenes³⁹. Así mismo, hay evidencia de que el trastorno por deseo hipoactivo en las mujeres y los hombres responden a tratamientos similares⁴⁰, y que estos son diferentes de los tratamientos que son eficaces para el trastorno de la excitación sexual femenina⁴¹⁻⁴³. Aunque existe una comorbilidad importante entre la disfunción del deseo y la excitación, la imbricación de estos trastornos no significa que sean uno y el mismo; la investigación señala que el tratamiento se debiera dirigir específicamente a sus características distintivas⁴⁴.

La clasificación propuesta del dolor sexual en la ICD-11 proporciona la posibilidad de identificar tipos específicos de síndromes dolorosos sin descartar aquellos en los cuales se considera otro trastorno médico que es contribuyente. La categoría del DSM-5 Trastorno por dolor genitopélvico y con la penetración comprende vaginismo, dispareunia y vulvodinia no completamente atribuibles a otros trastornos médicos. Una categoría similar de trastorno doloroso con la penetración sexual se ha propuesto para la ICD-11, pero no incluye dispareunia y vulvodinia, que se han conservado como categorías separadas en el capítulo genitourinario de la ICD-11. Estos síndromes se caracterizan por diferentes causas, ocurren en diferentes poblaciones y tienen diferentes enfoques de tratamiento⁴⁵⁻⁴⁷.

Por último, la categoría del DCM-IV-TR Trastorno orgásmico masculino ha sido reemplazada en el DCM-5 por Eyacuación tardía. Esta decisión parece en gran parte basarse en una búsqueda en Medline que indicó la utilización infrecuente de terminología que incluye orgasmo por contraposición a la terminología que especifica la eyacuación para los trastornos masculinos⁴⁸. Otra fundamentación para que el DCM-5 modifique el término fue el pequeño número de casos de trastorno orgásmico masculino observado en el ejercicio clínico⁴⁹. Sin embargo, esta fue no solo una modificación de la terminología sino más bien el agrupamiento de dos fenómenos diferentes en una sola categoría. La clasificación de las disfunciones sexuales propuesta para la ICD-11 resalta la experiencia subjetiva de orgasmo y la separa del fenómeno eyaculador, lo cual es congruente con la investigación disponible⁵⁰.

CAMBIOS PROPUESTOS A F64 TRASTORNOS DE IDENTIDAD DE GÉNERO

En los últimos años, una serie de organizaciones de sociedades civiles así como los gobiernos de varios estados integrantes y del Parlamento de la Unión Europea han instado a la Organización Mundial de la Salud para que retire las categorías relacionadas con la identidad transgénero de su clasificación de los trastornos mentales en la ICD-11⁵¹⁻⁵³.

Uno de los motivos para esta recomendación ha sido una objeción a la estigmatización que acompaña a la designación de cualquier estado como un trastorno mental en muchas culturas y países. El Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud está comprometido a diversos esfuerzos para reducir la estigmatización de los trastornos mentales⁵⁴. Sin embargo, la estigmatización de los trastornos mentales en sí no se consideraría un motivo suficiente para eliminar o mover una categoría de trastorno mental. Los trastornos enumerados en el capítulo de Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD tienen como propósito ayudar a la identificación de personas que necesitan servicios de salud mental y a la selección de tratamientos adecuados¹, en cumplimiento con los objetivos de salud pública de la WHO.

No obstante, hay evidencia substancial de que el nexo actual de la estigmatización de las personas transgénero y de los trastornos mentales ha contribuido a una situación doblemente problemática para esta población, lo que plantea preguntas legítimas en torno al grado en el cual la conceptualización de la identidad transgénero como un trastorno mental respalda el objetivo constitucional de la OMS de “el logro del mayor nivel posible de salud por todas las personas”⁵⁵. El estigma relacionado con la intersección del estado transgénero y los trastornos mentales parece haber contribuido al estado legal precario, las violaciones de los derechos humanos y los obstáculos para la atención médica adecuada en esta población⁵⁶⁻⁵⁸.

El informe de 2015 de la WHO sobre *Salud sexual, derechos humanos y la ley*⁵⁸ indica que pese a los avances recientes todavía hay muy pocos servicios de salud no discriminatorios y adecuados disponibles y accesibles a las personas transgénero. Los profesionales de la salud a menudo no tienen la capacidad necesaria para proporcionar servicios a esta población, debido a una falta de capacitación profesional adecuada y normas del sistema de salud relevantes⁵⁹⁻⁶¹. El acceso limitado a la población exacta y los servicios de salud adecuados puede contribuir a diversos resultados negativos en la conducta y en la salud mental en personas transgénero, tales como un aumento de la conducta de riesgo relacionada con VIH, ansiedad, depresión, abuso de sustancias y suicidio⁶²⁻⁶⁵. Además, muchas personas transgénero se autoadministran sin supervisión médica hormonas de calidad dudosa obtenidas a través de mercados ilícitos o en internet^{66,67} con las posibles consecuencias graves para la salud⁶⁶⁻⁷⁰. En un estudio reciente de 250 personas transgénero en la Ciudad de México, casi tres cuartas partes de los participantes habían utilizado hormonas y casi la mitad de ellos había comenzado a utilizarlas sin supervisión médica⁷¹.

Pese a la defensa concertada de la WHO por la paridad en la salud mental⁵⁴, un diagnóstico de trastorno mental primario puede exacerbar problemas para las personas transgénero en el

Tabla 2. Clasificación de trastornos relacionados con la identidad de género en la ICD-11 (propuesta), la ICD-10 y el DSM-5

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios ^{71, 72}
<p>Capítulo: Trastornos relacionados con la salud sexual</p> <p>Agrupamiento: Incongruencia de género</p>	<p>Capítulo: Trastornos mentales y de la conducta</p> <p>Agrupamiento: Trastornos de la personalidad y la conducta del adulto</p> <p>Subagrupamiento: Trastornos de identidad de género</p>	<p>Agrupamiento: Disforia de género</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La ICD-11 no clasifica la incongruencia de género como un trastorno mental y de la conducta; la disforia de género se enumera como un trastorno mental en el DSM-5. • El foco primario de la ICD-11 es la experiencia de la incongruencia entre el género experimentado y el sexo asignado; el DSM-5 resalta la ansiedad relacionada con la identidad de género a través del nombre de categoría y criterios.
<p>Categoría: Incongruencia de género de la adolescencia y la edad adulta</p>	<p>Categoría: Transexualismo</p>	<p>Categoría: Disforia de género en adolescentes y adultos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La ICD-11 contiene cuatro características esenciales generales y dos son necesarias para el diagnóstico; el DSM-5 contiene seis criterios y se necesitan dos para el diagnóstico. • En la ICD-11, la ansiedad y la alteración funcional se describen como manifestaciones asociadas frecuentes, sobre todo en entornos sociales desaprobadores, pero no son necesarias; el DSM-5 exige ansiedad clínicamente significativa o alteración para el diagnóstico. • La ICD-11 exige una duración de varios meses; el DSM-5 exige 6 meses.
<p><i>Recomendada para eliminación</i></p> <p>Categoría: Incongruencia de género de la infancia</p>	<p>Categoría: Travestismo</p> <p>Categoría: Trastorno de la identidad de género de la infancia</p>	<p>No incluido</p> <p>Categoría: Disforia de género en los niños</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para eliminación de la ICD-11 debido a la falta de relevancia para la salud pública o clínica (no en el DSM-5). • La ICD-11 contiene tres manifestaciones esenciales, todas las cuales son obligatorias para el diagnóstico; el DSM-5 contiene ocho criterios diagnósticos, seis de los cuales deben estar presentes. • En la ICD-11, la ansiedad y la alteración funcional se describen como manifestaciones asociadas comunes, sobre todo en entornos sociales desaprobadores, pero no son obligatorias; el DSM-5 exige ansiedad clínicamente significativa o alteración para el diagnóstico. • La ICD-11 exige una duración de dos años, lo que indica que el diagnóstico no se puede establecer antes de los 5 años de edad, aproximadamente; el DSM-5 exige seis meses y no establece un límite de edad inferior.
<p><i>Recomendada para eliminación</i></p>	<p>Categoría: Otros trastornos de identidad de género</p>	<p>Categoría: Otra disforia de género especificada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para eliminación en la ICD-11 para evitar el mal uso de presentaciones clínicas que implican solo varianza de género.
<p><i>Recomendada para eliminación</i></p>	<p>Categoría: Trastorno por identidad de género, no especificado</p>	<p>Categoría: Disforia de género no especificada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendada para eliminación en la ICD-11 a fin de evitar el mal uso para presentaciones clínicas que implican solo varianza de género

acceso a los servicios de salud, sobre todo los que no se consideran servicios de salud mental. Incluso en países que reconocen la necesidad de servicios de salud relacionados con transgénero y en los que están relativamente disponibles los profesionales con experiencia relevante, las aseguradoras privadas y públicas a menudo específicamente excluyen la cobertura por estos servicios⁵⁸. La clasificación como un trastorno mental también ha contribuido a la percepción de que las personas transgénero deben tratarse por especialistas psiquiátricos, lo que restringe más el acceso a servicios que podrían ser proporcionados adecuadamente en otros niveles de atención.

En muchos países, la prestación de servicios de salud precisa el diagnóstico de un trastorno de salud que esté específicamente relacionado con estos servicios. Si no se contara con un diagnóstico para identificar a las personas transgénero que estaban buscando servicios de salud relacionados, estos servicios probablemente estarían menos accesibles que lo que están ahora^{72,73}. En consecuencia, el Grupo de Trabajo sobre trastornos sexuales y salud sexual ha recomendado retener los diagnósticos de in-

congruencia de género en la ICD-11 para conservar el acceso a los servicios de salud, pero mover estas categorías fuera del capítulo de Trastornos Mentales y de la Conducta en la ICD-11 (véase tabla 2). Después de considerar diversas opciones de ubicación⁷², estas categorías provisionalmente se han incluido en el nuevo capítulo sobre Trastorno Relacionados con la Salud Sexual propuesto para la ICD-11.

El Grupo de Trabajo ha recomendado reconceptuar la categoría de la ICD-11 F64.0 Transexualismo como incongruencia de género de la adolescencia y la adultos⁷² y la categoría F64.2 Trastorno de identidad de género de la infancia de la ICD-10 como Incongruencia de género en la infancia⁷³. Los requisitos diagnósticos propuestos para la Incongruencia de género de la adolescencia y la adultez comprenden la presentación de continua durante al menos varios meses de por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: a) una aversión importante o incomodidad con las características sexuales primarias o secundarias debido a su incongruencia con el género experimentado; b) un fuerte deseo de eliminar parte o todas las características sexuales

primarias o secundarias de la persona (o, en la adolescencia, las características de sexo secundarias previstas); c) un fuerte deseo de tener las características primarias o secundarias del género experimentado; y d) un fuerte deseo de ser tratado (vivir y ser aceptado como) una persona del género experimentado. Al igual que en la ICD-10, el diagnóstico de Incongruencia de género de la adolescencia y la adultez no se puede asignar antes del inicio de la pubertad. El requisito de duración se reduce de 2 años en la ICD-10 a varios meses en la ICD-11.

La ICD-11 abandona los términos de la ICD-10 como “sexo opuesto” y “sexo anatómico” para definir el trastorno, utilizando términos más contemporáneos y menos binarios, como “género experimentado” y “sexo asignado”. A diferencia de la ICD-10, las directrices diagnósticas propuestas para la ICD-11 no presuponen implícitamente que todos los individuos busquen o deseen servicios de transición completa al género “opuesto”. Las directrices propuestas también explícitamente prestan atención al desarrollo previsto de las características sexuales secundarias en adolescentes jóvenes que aún no han llegado a las últimas etapas físicas de la pubertad, un problema que no se aborda en la ICD-10.

Los requisitos diagnósticos propuestos de la ICD-11 para la incongruencia de género de la infancia son bastantes más estrictos que los de la ICD-10, a fin de evitar en la medida de lo posible el diagnóstico de niños que simplemente tienen variante de género. Deben estar presente las tres de las siguientes características esenciales: a) un fuerte deseo de ser, o una insistencia de que el niño es, de un género diferente; b) una fuerte aversión a la anatomía sexual o a las características sexuales secundarias previstas del niño, o un fuerte deseo de tener la anatomía sexual o las características sexuales secundarias previstas del género deseado; y c) juego de hacer creer o de fantasía, juguetes, juegos o actividades y compañeros que son típicos del género experimentado más que del sexo asignado. La tercera característica esencial no es significativa si no están presentes las otras dos; en su ausencia es solo una descripción de conducta variante de género. Estas características deben haber estado presentes durante un mínimo de 2 años en un niño prepúber, lo que efectivamente significa que el diagnóstico no se puede asignar antes de los 5 años de edad, aproximadamente. La ICD-10 no menciona un requisito de duración específica o un mínimo de edad a la cual es apropiado asignar el diagnóstico.

Las directrices diagnósticas propuestas tanto para la Incongruencia de género de la adolescencia y la adultez como para la Incongruencia de género de la infancia indican explícitamente que la conducta variante de género y las preferencias por sí solas no son suficientes para establecer un diagnóstico; también es necesaria alguna forma de incongruencia anatómica experimentada. Es importante señalar que las directrices diagnósticas para las dos categorías indican que la incongruencia de género puede asociarse a ansiedad clínicamente significativa o alteración en los dominios social, laboral u otros importantes del funcionamiento, sobre todo en entornos sociales rechazadores y donde se carece de leyes y políticas protectoras, pero que ni la ansiedad ni la alteración funcional son un requisito diagnóstico.

El campo de la salud transgénero se caracteriza por exhortaciones al cambio en las respuestas del sistema de salud^{58,74,75}, por el cambio rápido en las actitudes sociales en algunos países y por la controversia. Como una parte de este trabajo, el Grupo

de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud sexual recibió propuestas y opiniones de una amplia gama de sociedades civiles, organizaciones profesionales y otras partes interesadas^{72,73}. El aspecto más controvertible ha sido la interrogante de si debería retenerse la categoría diagnóstica de la infancia⁷³. El principal argumento planteado para no retener la categoría es que la estigmatización asociada al diagnóstico de algún trastorno de la salud –no solo un diagnóstico de trastorno mental– puede ser perjudicial para los niños que en todo caso no recibirán intervenciones médicas antes de la pubertad⁷⁶. Una crítica más sustantiva es que, si es el caso de que los problemas de niños con variantes de género extremas se originan principalmente en las reacciones sociales hostiles y la victimización, asignar un diagnóstico al niño representa culpar a la víctima⁷⁷. Esta última inquietud parece indicar una necesidad de más investigación así como una conversación social más amplia. El grupo de trabajo ha recomendado retener la categoría con base en la justificación de que conservará el acceso al tratamiento para este grupo vulnerable y ya estigmatizado. El tratamiento muy a menudo consiste en servicios de salud mental de apoyo especializados así como intervenciones en la familia y sociales (por ejemplo, escuelas)⁷³, en tanto que los tratamientos dirigidos a suprimir las conductas de variante de género en los niños cada vez se consideran más como no éticos.

El diagnóstico también sirve para alertar a los profesionales de la salud de que una identidad transgénero en la infancia a menudo no evoluciona sin obstáculos hacia una identidad transgénero en el adulto. En cambio, la investigación disponible indica que la mayoría de los niños con diagnóstico de trastorno de identidad de género de la infancia según la definición del DSM-4, que no fue tan estricta en sus requisitos como los propuestos para la ICD-11, creció para convertirse adultos cisgénero (no transgénero) con una orientación homosexual⁷⁸⁻⁸⁰. A pesar de las afirmaciones de que algunos profesionales clínicos pueden distinguir entre niños cuya identidad transgénero probablemente persista en la adolescencia y la adultez y aquellos que probablemente serán homosexuales o lesbianas, hay una considerable imbricación entre estos grupos en todos los factores predictores analizados⁸⁰ y no se ha publicado ningún método válido para hacer una predicción a un nivel individual en la literatura científica. Por consiguiente, si bien las intervenciones médicas en la actualidad no se recomiendan para los niños prepúberes con género incongruente, las intervenciones psicosociales deben llevarse a cabo con cautela y basarse en la habilidad considerable para no limitar las opciones subsiguientes^{59,81,82}. La inclusión de la categoría en la ICD-11 tiene como propósito proporcionar mejores oportunidades para la educación tan necesaria de los profesionales de la salud, el desarrollo de normas y vías de atención para ayudar a guiar a los profesionales clínicos y los familiares, lo que comprende procedimientos de consentimiento informado adecuados y los futuros esfuerzos de investigación.

Por último, se ha recomendado que se elimine de la ICD-11 la categoría de la ICD-10 F64.1 Travestismo de rol doble –vestirse esporádicamente con ropa que es típica de otro género a fin de “disfrutar la experiencia temporal de ser miembro del sexo opuesto, pero sin algún deseo por un cambio de sexo más permanente”⁸⁴ o que acompaña a la excitación sexual–, debido a su falta de relevancia para la salud pública o clínica.

Comparación con el DSM-5

La diferencia más importante entre las propuestas para la ICD-11 y el DSM-5 es que el último ha retenido las categorías relacionadas con la identidad de género como parte de su clasificación de los trastornos mentales. Las dos formas de Trastorno de identidad de género en la infancia y en el adulto en el DSM-IV se han renombrado en el DSM-5 como Disforia de género, definida por “incongruencia notable entre el género experimentado y expresado por una persona y el género asignado de al menos 6 meses de duración” y “la ansiedad clínicamente significativa o la alteración en los dominios sociales, escolares u otros importantes del funcionamiento”⁷³. Por consiguiente, tanto el nombre del trastorno en el DSM-5 –disforia– como los criterios diagnósticos resaltan la ansiedad y la disfunción como aspectos integrales del trastorno. Así mismo, está la fundamentación central para clasificar estos estados como trastornos mentales; sin ansiedad o disfunción, la disforia de género no cumpliría los requisitos de la definición de un trastorno mental del propio DSM-5.

En contraste, la propuesta para la ICD-11 consiste en incluir las categorías Incongruencia de género en el niño y en el adulto en otro capítulo que explícitamente integre las perspectivas médicas y psicológicas: Trastornos relacionados con la salud sexual. Las directrices diagnósticas propuestas para la ICD-11 indican que la ansiedad y la disfunción, aunque no son necesarias para un diagnóstico de incongruencia de género, pueden ocurrir al desaprobado los ambientes sociales y que los individuos con incongruencia de género tienen más riesgo de ansiedad psíquica, síntomas psiquiátricos, aislamiento social, deserción escolar, pérdida de empleo, desamparo, alteraciones de las relaciones interpersonales, lesiones físicas, rechazo social, estigmatización, victimización y violencia. Al mismo tiempo, sobre todo en países con leyes y políticas progresistas, las personas transgénero jóvenes que viven en entornos de apoyo buscarán de todas formas los servicios de salud, aún ante la falta de estrés o alteración. El enfoque de la ICD-11 prevé esto.

Por consiguiente, un reto para la conceptualización de la disforia de género en el DSM-5 es la cuestión de si la ansiedad y la disfunción relacionadas con las consecuencias sociales de la varianza de género (por ejemplo, estigmatización y violencia) pueden distinguirse de la ansiedad relacionada con la propia identidad transgénero^{63,84}. Un estudio reciente de 250 adultos transgénero que recibieron servicios en la única clínica públicamente financiada en la Ciudad de México que proporciona servicios integrales para las personas transgénero⁷¹ reveló que la ansiedad y la disfunción asociadas a la identidad transgénero emergente eran muy frecuentes, pero no generales. Sin embargo, más de tres cuartas partes de los participantes informaron haber experimentado rechazo social y casi dos tercios han experimentado violencia relacionada con su identidad de género durante la infancia o la adolescencia. La ansiedad y la disfunción fueron previstas con más intensidad por las experiencias de rechazo social y violencia que por las características relacionadas con la incongruencia de género. Estos datos proporcionan más apoyo a la conceptualización de la ICD-11 y a la eliminación de la incongruencia de género de la clasificación de los trastornos mentales.

Por último, existen varias diferencias técnicas entre las propuestas para la ICD-11 y el DSM-5 en relación con estas cate-

gorías. La más fundamental es la del diagnóstico de disforia del género de la infancia del DSM-5 que exige una duración de solo seis meses, en contraste con los dos años en la propuesta de la ICD-11, y no especifica un menor límite de edad en el cual se pueda aplicar el diagnóstico.

CAMBIOS PROPUESTOS A F65 TRASTORNOS DE LA PREFERENCIA SEXUAL

Desde la perspectiva de la OMS, hay una diferenciación importante entre los trastornos que son relevantes para la salud pública e indican la necesidad de servicios de salud por contraposición a los que son simplemente descripciones de conducta privada sin una repercusión ostensible en la salud pública y para los cuales no está indicado ni se busca el tratamiento. Esta diferenciación se basa en la función central de la ICD como un instrumento de salud pública global que proporciona el marco de referencia para la vigilancia internacional de la salud pública y la notificación de la salud. También está relacionada con el uso creciente de la ICD en las últimas varias décadas por los países integrantes de la WHO para estructurar la atención clínica y definir la elegibilidad para los servicios de salud subsidiados¹. La regulación de la conducta privada sin consecuencias en la salud para el individuo o para otros puede considerarse en sociedades diferentes que es una cuestión de ley penal, proscripción religiosa o moralidad pública, pero no un foco legítimo de salud pública o de clasificación de la salud. Este requisito es muy pertinente para la clasificación de las preferencias sexuales atípicas que suelen designarse como parafilias. El Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud Sexual señaló que las directrices diagnósticas proporcionadas para la clasificación de los Trastornos de preferencia sexual de la ICD-10 a menudo simplemente describen la conducta sexual implícita. Por ejemplo, las directrices diagnósticas de la ICD-10 definen F65.1 Travestismo fetichista como “vestirse con prendas del sexo opuesto principalmente para obtener excitación sexual”⁷⁴, sin establecer como requisito algún tipo de ansiedad o disfunción y sin referencia a la salud pública o relevancia clínica de esta conducta. Esto se contrapone a la guía general de la ICD-10 para lo que constituye un trastorno mental y contradice la propia declaración de la ICD-10 de que “la desviación social o el conflicto en forma aislada, sin disfunción personal, no debiera incluirse en el trastorno mental”⁷⁴. De acuerdo con este principio, los patrones específicos de excitación sexual que simplemente son relativamente inusuales^{85,86}, pero que no se asocian a ansiedad, disfunción o daño para los individuos o para otros^{87,88}, no son trastornos mentales. Etiquetarlos como tales no contribuye significativamente a la vigilancia de la salud pública o a la concepción de servicios de salud, y puede crear daño para los individuos etiquetados de esta manera⁸⁹. En consecuencia, un aspecto importante a considerar en las revisiones recomendadas para la ICD-11 en este campo fue si un patrón de excitación sexual atípico representaba un trastorno de significancia para la salud pública y de importancia clínica.

El Grupo de Trabajo recomendó que los Trastornos de la preferencia sexual se renombraran como Trastornos parafilicos para reflejar la terminología utilizada en la literatura científica actual y en el ejercicio clínico⁹⁰. El grupo propuso que los trastornos para-

fílicos incluidos en la ICD-11 consistan principalmente en patrones de excitación sexual atípica que se enfocan en otros que no dan su consentimiento, ya que podría considerarse que estos trastornos tienen implicaciones en la salud pública (Tabla 3). Los requisitos diagnósticos centrales propuestos para un trastorno parafilico en la ICD-11 son: a) un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual —que se manifiesta por pensamientos sexuales persistentes, fantasías, deseos o conductas— que afecta a otros cuya edad o condición los vuelve no dispuestos o incapaces para consentir (por ejemplo, niños prepúberes, un individuo inocente que es mirado a través de una ventana, un animal); y b) que el individuo haya llevado a la práctica estos pensamientos, fantasías o deseos o esté notablemente angustiado por ellos. No hay un requisito en las directrices diagnósticas propuestas por la ICD-11 de que el patrón de excitación relevante sea exclusivo o preferencial.

Esta conceptualización ha dado lugar a la recomendación de retener tres categorías de la ICD-10 en esta sección, cada una etiquetada específicamente como un trastorno más que simplemente nombramiento o descripción de la conducta implícita. Estos incluyen Trastorno exhibicionista, Trastorno voyerista y Trastorno pedófilo. Además, se han propuestos dos nuevas categorías denominadas: Trastorno por sadismo sexual coercitivo y Trastorno froteurista.

El trastorno de sadismo sexual coercitivo se define por un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual que implica infligir sufrimiento físico o psicológico a una persona que no da su consentimiento. Este patrón de excitación ha prevalecido en agresores sexuales tratados en instituciones forenses⁹²⁻⁹⁶ y en individuos que han cometido homicidios motivados por cuestiones sexuales⁹⁷. La nueva nomenclatura propuesta del trastorno por sadismo sexual coercitivo fue seleccionada para distinguir claramente este trastorno de las conductas sadomasoquistas consensuales que no implican daño o riesgo sustancial.

El trastorno froteurista se define por un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual que implica tocar o frotarse en lugares públicos con una persona que no da su consentimiento. Se ha observado que el froteurismo es uno de los trastornos parafilicos más frecuentes⁹⁸⁻¹⁰² y es un problema importante en algunos países¹⁰³. También se incluyó en el DSM-IV y se ha retenido en el DSM-5.

Además, la categoría otros trastornos parafilicos que implican individuos no consentidores se propone para utilizar cuando se cumplen otros requisitos diagnósticos de un trastorno parafilico pero el patrón específico de excitación sexual no encaja en alguna de las categorías nombradas disponibles y no tiene la suficiente frecuencia ni está bien investigado para incluirse como una categoría denominada (por ejemplo, patrones de excitación que implican cadáveres o animales).

Con base en las inquietudes antes descritas, el Grupo de Trabajo propuso que las tres categorías nominadas de la ICD-10 —F65.0 Fetichismo, F65.1 Travestismo fetichista y F65.5 Sadomasoquismo— se eliminen de la clasificación. De hecho, en respuesta a inquietudes similares varios países (Dinamarca, Suecia, Noruega y Finlandia) ya han eliminado estas categorías de sus listas nacionales de diagnósticos de la ICD-10 aceptados¹⁰⁴. En cambio, la categoría adicional propuesta otro trastorno parafilico que implica conducta solitaria o individuos que dan su consentimiento se puede utilizar cuando el patrón de excitación

sexual no se enfoca en individuos que no dan su consentimiento pero se asocia a ansiedad notable o riesgo importante de lesión o muerte (por ejemplo, asfixiofilia o lograr la excitación sexual mediante la restricción de la respiración).

Un requisito adicional en las directrices diagnósticas propuestas es cuando un diagnóstico de otro trastorno parafilico que implica otra conducta solitaria o individuos que dan su consentimiento se asigna basado en la ansiedad, la ansiedad no debiera ser del todo atribuible al rechazo o al rechazo temido del patrón de excitación por otros (por ejemplo, una pareja, la familia, la sociedad). En estos casos, pueden considerarse códigos relacionados con intervenciones de asesoramiento del capítulo de la ICD-11 sobre Factores que influyen en el estado de salud y el contacto con los servicios de salud. Estas son categorías no patológicas que indican motivos para encuentros clínicos y comprenden asesoramiento relacionado con el conocimiento sexual y la actitud sexual, asesoramiento relacionado con la conducta sexual y las relaciones sexuales del paciente y asesoramiento relacionado con la conducta sexual y la relación sexual de la pareja. Estas categorías reconocen la necesidad de servicios de salud, lo que comprende servicios de salud mentales que pueden ser legítimamente proporcionados ante la falta de trastornos mentales diagnosticables¹¹.

Las directrices diagnósticas propuestas ponen en claro que la simple presentación o un antecedente de conductas sexuales específicas es insuficiente para establecer un diagnóstico de un trastorno parafilico. Más bien, estas conductas sexuales deben reflejar un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual parafilica. Cuando no es así, es necesario tomar en cuenta otras causas de la conducta sexual. Por ejemplo, muchos delitos sexuales que afectan a individuos que no dan su consentimiento reflejan acciones o conductas que pueden ser transitorias o que ocurren en forma impulsiva u oportunista en vez de reflejar un patrón persistente de excitación sexual o algún trastorno mental subyacente. Sin embargo, las conductas sexuales que afectan a individuos que no dan su consentimiento también pueden ocurrir en el contexto de algunos trastornos mentales y conductuales, como episodios maníacos o de demencia, o en el contexto de intoxicación por sustancias. Estos no satisfacen los requisitos definitorios de un trastorno parafilico.

El grupo de trabajo sobre trastornos sexuales y salud sexual también ha recomendado que el agrupamiento de trastornos parafilicos propuesto para la ICD-11 se retenga dentro del capítulo sobre Trastornos mentales y de la conducta en vez de moverse al nuevo capítulo propuesto sobre trastornos relacionados con la salud sexual por dos motivos principales. En primer lugar, la evaluación y el tratamiento de los trastornos parafilicos, que a menudo tiene lugar en contextos forenses, exige un conocimiento de la salud mentas especializado. Los tratamientos basados en evidencia para los trastornos parafilicos son de índole casi por completo psicológica y psiquiátrica y para administrarse precisan conocimiento sustancial de la salud mental. Cuando se utilizan tratamientos somáticos adyuvantes (por ejemplo, fármacos antiandrógenos) son controvertibles y legal y clínicamente complejos y se deben administrar dentro de un marco de referencia psiquiátrico.

En segundo lugar, una porción considerable de la evaluación y el tratamiento de los trastornos parafilicos tiene que ver con el compromiso civil, la mitigación y el tratamiento de clases específicas de agresores sexuales. Este es un aspecto legal complejo y controvertible que se debe considerar al definir cómo clasificar

Tabla 3. Clasificación de los trastornos parafilicos en la ICD-11 (propuesta), la ICD-10 y el DSM-5

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios ⁹⁰
<p>Capítulo: Trastornos mentales y de la conducta</p> <p>Agrupamiento: Trastornos parafilicos</p>	<p>Capítulo: Trastornos mentales y de la conducta</p> <p>Agrupamiento: Trastornos de la personalidad y la conducta del adulto</p> <p>Subagrupamiento: Trastornos de la preferencia sexual</p>	<p>Agrupamiento: Trastornos parafilicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El nombre en la ICD-11 cambio para ser congruente con la literatura científica actual y el ejercicio clínico; lo vuelve más congruente con el DSM-5. • La ICD-11 distingue entre los trastornos que son relevantes para la salud pública y la psicopatología clínica por una parte y las conductas privadas que no son un foco legítimo de clasificación de la salud por otra parte. • Requisitos para los trastornos parafilicos denominados en la ICD-11 son: a) un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual que afecta a otros cuya edad o estado los vuelve no dispuestos o incapaces de dar consentimiento y; b) que el individuo ha llevado a la práctica los patrones de excitación o está intensamente ansioso por los mismos.
<p>Categoría: Trastorno exhibicionista</p>	<p>Categoría: Exhibicionismo</p>	<p>Categoría: Trastorno exhibicionista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico en el DSM-5 puede asignarse con base en la alteración funcional, aunque sin la especificación de cómo se evalúa la alteración o con base en la perspectiva de quién. Las directrices de la ICD-11 exigen acción o ansiedad; el no incluir alteración funcional es congruente con la guía general para los trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11
<p>Categoría: Trastorno voyerista</p>	<p>Categoría: Voyerismo</p>	<p>Categoría: Trastorno voyerista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico de DSM-5 puede asignarse con base en alteración funcional, aunque sin especificación de cómo se va a evaluar la alteración o con base en la perspectiva de quién. Las directrices de la ICD-11 exigen acción o ansiedad; no incluir la alteración funcional es congruente con la directriz global para los Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-11.
<p>Categoría: Trastorno pedófilo</p>	<p>Categoría: Trastorno pedófilo</p>	<p>Categoría: Trastorno pedófilo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico en el DSM-5 puede asignarse con base en alteración funcional aunque sin especificación de cómo se evaluará la alteración o con base en la perspectiva de quién. Las directrices de la ICD-11 exigen acción o ansiedad; no incluir la alteración funcional es congruente con la guía general para los trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11. • En el DSM-5, el diagnóstico puede asignarse con base en la presencia de “dificultad interpersonal” debido a un patrón de excitación, ante la falta de acción, ansiedad o alteración funcional. • El DSM-5 incluye diversos especificadores, los que se han criticado por la falta de congruencia y por su validez cuestionable⁹¹
<p>Categoría: Trastorno de sadismo sexual coercitivo</p>	<p>No incluido</p>	<p>No incluido</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Definido por un patrón sostenido, enfocado e intenso de excitación sexual, que implica infligir sufrimiento físico o psicológico a una persona que no da su consentimiento. • No equivalente al trastorno de sadismo sexual del DSM-5 o el sadomasoquismo de la ICD-10, que no distinguen entre los patrones de excitación que implican consentimiento y otros sin consentimiento
<p>Categoría: Trastorno froturista</p>	<p>No incluido</p>	<p>Categoría: Trastorno froturista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico del DSM-5 puede asignarse con base en alteración funcional, aunque sin especificación de cómo se va a evaluar la alteración o con base en la perspectiva de quién. Las directrices de la ICD-11 exigen como característica obligatoria la acción o la ansiedad; no incluir la alteración funcional es congruente con la guía general para los Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-11.
<p>Recomendada para eliminación</p>	<p>Categoría: Sadomasoquismo</p>	<p>Categoría: Trastorno por masoquismo sexual</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si la conducta consensual está implícita, puede clasificarse como en la ICD-11 como Otros trastornos parafilicos que implican conducta solitaria o individuos que dan su consentimiento, si se acompaña de ansiedad notable que no es del todo atribuible a rechazo o a rechazo temido del patrón de excitación por otros (por ejemplo, una pareja, familia, sociedad) o por riesgo significativo de lesión o muerte. • Si el patrón de excitación se enfoca en infligir sufrimiento a individuos que no dan su consentimiento, puede clasificarse en la ICD-11 como trastorno por sadismo sexual coercitivo.

Tabla 3. Clasificación de los trastornos parafilicos en la ICD-11 (propuesta), la ICD-10 y el DSM-5 (*continuación*)

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios ⁹⁰
<i>No incluida</i>	<i>Combinado con masoquismo sexual</i>	Categoría: Trastorno por sadismo sexual	<ul style="list-style-type: none"> En la ICD-11 se puede clasificar como otro trastorno parafilico que implica conducta solitaria o individuos que dan su consentimiento, si se acompaña de ansiedad notable que es del todo atribuible a rechazo o al rechazo temido del patrón de excitación por otros (por ejemplo, una pareja, familia, sociedad) o por un riesgo importante de lesión o muerte
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: fetichismo	Categoría: trastorno fetichista	<ul style="list-style-type: none"> En la ICD-11 puede clasificarse como otro trastorno parafilico que implica conducta solitaria o individuos que consienten, si se acompaña de ansiedad notable que no es del todo atribuible a rechazo o al rechazo temido del patrón de excitación por otros (por ejemplo, una pareja, la familia, la sociedad) o por un riesgo significativo de lesión o muerte.
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: Travestismo fetichista	Categoría: Trastorno travestista	<ul style="list-style-type: none"> En la ICD-11, puede clasificarse como otro trastorno parafilico que implica conducta solitaria o individuos que consienten, si se acompaña de ansiedad notable que no es del todo atribuible a rechazo o a rechazo temido del patrón de excitación por otros (por ejemplo, una pareja, la familia, la sociedad) o por el riesgo significativo de lesión o muerte
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: Múltiples trastornos de preferencia sexual	No incluida	<ul style="list-style-type: none"> Esta categoría de la ICD-10 no se consideró clínicamente informativa. Múltiples diagnósticos de trastorno parafilico pueden asignarse tanto en la ICD-11 como en el DSM-5
Categoría: otro trastorno parafilico que implica a individuos que no consienten	No incluida	No incluida	<ul style="list-style-type: none"> Se puede utilizar cuando se cumplen los requisitos diagnósticos de un trastorno parafilico pero el patrón específico de excitación sexual no encaja en la categorías nombradas disponibles (por ejemplo, patrones de excitación que implican cadáveres o animales)
Categoría: otro trastorno parafilico que implica conducta solitaria o individuos que consienten	No incluida	No incluida	<ul style="list-style-type: none"> Se puede utilizar cuando el patrón de excitación sexual no se enfoca en individuos que no consienten pero se asocia a ansiedad notable o riesgo importante de lesión o muerte
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: Otros trastornos de la preferencia sexual	Categoría: Otro trastorno parafilico específico	<ul style="list-style-type: none"> Reemplazo en la ICD-11 por las dos categorías anteriores de “otro trastorno parafilico”, que especifica si el patrón de excitación implica: a) individuos que no dan su consentimiento; o b) individuos que dan su consentimiento o conducta solitaria
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: Trastorno de preferencia sexual no especificado	Categoría: Trastorno parafilico no especificado	<ul style="list-style-type: none"> Recomendado para eliminación en la ICD-11 para evitar el mal uso para presentaciones clínicas que implican solo patrones relativamente inusuales de excitación sexual que no se relacionan con ansiedad, disfunción o daño al individuo o a otros.

los trastornos parafilicos. En muchos países, tales como Estados Unidos, Alemania, Reino Unido, Canadá y otros cuyos sistemas legales están basados en los sistemas británico o alemán, existen leyes que permiten el compromiso civil y la detección preventiva de determinados agresores sexuales que a veces son denominados depredadores sexualmente violentos. Estas leyes permiten el confinamiento involuntario de tales individuos a centros psiquiátricos después que han cumplido sentencias de prisión obligatorias, para permitir el tratamiento continuado y la minimización del riesgo para la población donde se liberan a estos agresores.

En países donde se ha cuestionado la constitucionalidad de tales leyes se han mantenido detenidos¹⁰⁵. Sin embargo, crucial para el hallazgo de la constitucionalidad ha sido la determinación por juzgados relevantes de que un riesgo de peligrosidad en sí no es una base suficiente para el confinamiento civil según tales estatutos. Más bien, el requisito constitucional específicamente se basa en un hallazgo de la existencia de un trastorno

mental como la base para el confinamiento civil ya que “reduce la clase de personas elegibles para confinamiento a las que no pueden controlar su peligrosidad”¹⁰⁶.

Aunque existen controversias continuas sobre la aplicación de estas leyes en muchos países^{107,108}, el Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud Sexual no consideró que mover los Trastornos parafilicos fuera del capítulo de Trastornos Mentales y de la Conducta sería una forma apropiada o útil de abordar estas inquietudes.

Comparación con el DSM-5

Los cambios propuestos en los trastornos parafilicos en la ICD-11 representan una desviación importante de la ICD-10 que se desarrolló a finales de la década de 1980. En muchas formas, estos cambios son congruentes con la ICD-11 de manera más estrecha que con el DSM-5. Al mismo tiempo, existen diferencias

substantivas entre los dos sistemas. El Trastorno de masoquismo sexual, el Trastorno fetichista y el Trastorno travestista se incluyen como trastornos mentales denominados en el DSM-5, en tanto que en la ICD-11 estos fenómenos pueden diagnosticarse bajo otros trastornos parafilicos que implican conducta solitaria o individuos que dan su consentimiento solo si se asocian a ansiedad importante o a un riesgo significativo de lesión o muerte.

El requisito de duración propuesto para los trastornos parafilicos en la ICD-11 es más flexible que el requisito de seis meses en el DSM-5, que no parece tener apoyo empírico específico¹⁰⁹. Las directrices de la ICD-11 exigen como criterio clínico que el patrón de excitación sea sostenido, enfocado e intenso, poniendo en claro que un solo caso de conducta o acto delictivo no cumple este requisito. La alteración funcional se incluye en forma relativamente automática en los criterios diagnósticos para el DSM-5, pero no se ha incluido como parte de las directrices diagnósticas en los trastornos parafilicos propuestas para la ICD-11, lo cual es congruente con el principio general para los trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11 en el sentido de que la alteración debiera solo utilizarse cuando es necesario para distinguir un trastorno de la normalidad¹.

CAMBIOS PROPUESTOS A F66 TRASTORNOS PSICOLÓGICOS Y DE LA CONDUCTA ASOCIADOS AL DESARROLLO Y LA ORIENTACIÓN SEXUAL

La ICD-10 explícitamente señala que “la orientación sexual por sí misma no se considera un trastorno”⁷⁴. No obstante, el agrupamiento de los trastornos psicológicos y de la conducta asociados al desarrollo y orientación sexual en la ICD-10 indica que existen trastornos mentales singularmente vinculados a la orientación sexual. Estas categorías consisten en F66.0 Trastorno de maduración sexual, F66.1 Orientación sexual egodistónica y F66.2 Trastorno de la relación sexual (véase tabla 4).

El Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud Sexual resaltó que si bien las categorías F66 de la ICD-10 mencionan la identidad de género en sus definiciones, históricamente surgieron de inquietudes relacionadas con la orientación sexual⁸⁹. Durante el último medio siglo, los sistemas de clasificación internacional de los trastornos mentales, entre ellos la ICD y el DSM, pero también diversas clasificaciones nacionales y regionales, han eliminado gradualmente categorías diagnósticas que definían la homosexualidad en sí como un trastorno mental. Esto refleja las normas de derechos humanos emergentes^{56,110}, el reconocimiento de que la conducta homosexual es un aspecto ampliamente frecuente de la conducta humana¹¹¹ y la falta de evidencia empírica que respalde la patologización y medicalización de variaciones en la expresión de la orientación sexual^{112,113}.

Como se señaló antes, la ICD-10 también indica que “la desviación social o conflicto por sí solo, sin disfunción personal no debiera incluirse en el trastorno mental”⁷⁴. El Grupo de Trabajo consideró esta exclusión como esencial para tomar en cuenta las categorías diagnósticas vinculadas a la orientación sexual⁸⁹. Dada la expresión de la orientación al mismo sexo sigue siendo intensamente estigmatizada en partes del mundo^{56,110}, los síntomas psicológicos y conductuales observados en individuos no heterosexuales pueden ser productos de respuestas sociales

persistentemente hostiles más que expresiones de un trastorno mental inherente. Esta perspectiva es respaldada por evidencia empírica robusta derivada de estudios internacionales¹¹⁴⁻¹¹⁶. La violencia, el estigma, la exclusión y la discriminación vinculados a las orientaciones del mismo sexo es un fenómeno mundial y se ha documentado como especialmente atroz y a menudo muestra un alto grado de brutalidad¹¹⁷. En algunos países, las leyes penales todavía son aplicables a la actividad sexual del mismo sexo consensuada, aunque los organismos de derechos humanos internacionales, regionales y nacionales han pedido explícitamente a los países que terminen con esta práctica⁵⁶. En consecuencia, el grupo de trabajo llegó a la conclusión de que si se va a asignar una etiqueta a una enfermedad de un trastorno social, es esencial que el trastorno tenga utilidad para la salud pública y clínica, por ejemplo al identificar una necesidad de salud mental legítima.

Las características diagnósticas centrales de F66.0 Trastorno de la maduración sexual en la ICD-10 son: a) incertidumbre sobre la identidad del propio género u orientación sexual y b) ansiedad *en torno a la incertidumbre* más que en torno a la identidad de género específica u orientación sexual. La investigación ha demostrado una y otra vez que la orientación sexual al mismo sexo surge con el tiempo¹¹⁸, y el proceso típicamente comienza en las etapas tardías de la infancia o al principio de la adolescencia. A menudo hay un grado sustancial de estigma antihomosexual en el entorno social del individuo que lo estresa. Dado que el estrés que se origina por el estigma no se puede considerar como indicativo de un trastorno mental según la exclusión de conflicto social de la ICD-10, el grupo de trabajo consideró que esta categoría mezcla patrones de desarrollo normativo observados en personas homosexuales, lesbianas, bisexuales y transgénero con procesos psicopatológicos.

El concepto de la homosexualidad egodistónica (F66.1 Orientación sexual egodistónica en la ICD-10) se ingresó primero en las clasificaciones de los trastornos mentales del DSM-III como parte de una negociación relacionada con la eliminación de la homosexualidad en sí del sistema diagnóstico¹¹⁹. La concertación fue, que si bien la homosexualidad por sí sola podría no ser un trastorno, la homosexualidad todavía podría proporcionar la base para un diagnóstico psiquiátrico, pero solo si el individuo se mostraba angustiado en torno a la misma. Esta construcción fue descartada de la clasificación de la American Psychiatric Association en 1987¹¹³. En lo que parece haber sido un proceso paralelo en las revisiones subsiguientes que culminaron en la ICD-10, el concepto de orientación sexual egodistónica se incorporó en la ICD-10, se aprobó en 1990, cuando se eliminó la categoría diagnóstica para la homosexualidad en sí en la ICD-9. De acuerdo con la ICD-10, es teóricamente posible aplicar esta categoría a individuos con una orientación heterosexual que desearían fuese lo contrario, pero es difícil ver esto como algo más que un intento por desviar las críticas en relación al propósito de la categoría¹²⁰.

Los individuos lesbianos, homosexuales y bisexuales a menudo refieren grados más altos de angustia que sus contrapartes heterosexuales en encuestas internacionales, pero esto se ha vinculado fuertemente a las experiencias de rechazo social y estigmatización¹¹⁴⁻¹¹⁶. Dado que la ansiedad relacionada con la adversidad social no se puede considerar como indicativa de un trastorno mental, más que la ansiedad relacionada con otros trastornos estigmatizados socialmente como la pobreza o la en-

Tabla 4. Clasificación de trastornos relacionados con la orientación sexual en la ICD-11 (propuesta), la ICD-10 y el DSM-5

ICD-11 propuesta	ICD-10	DSM-5	Comentarios ⁹⁰
<i>Recomendada para eliminación</i>	Capítulo: Trastornos mentales y de la conducta Agrupamientos: Trastornos de la personalidad y la conducta del adulto Subagrupamiento: Trastornos psicológicos y de la conducta asociados al desarrollo y la orientación sexual	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las categorías en este agrupamiento de la ICD-10 se han recomendado para eliminación • Estas categorías o sus equivalentes no están incluidas en el DSM-5 y no se incluyeron en el DSM-IV • No se publicó interés científico en estos trastornos desde la ICD-10 • No hay tratamientos basados en evidencia • El grupo de trabajo determinó que estas categorías confundían las respuestas a las circunstancias sociales adversas, los patrones de desarrollo normales y la fisiopatología • Si se cumplen los requisitos para depresión, ansiedad u otro trastorno, se debe utilizar ese diagnóstico. Estos diagnósticos no dependen del contenido temático de problemas asociados. • Por lo demás, son más apropiados el asesoramiento relacionado con los códigos de sexualidad del capítulo sobre factores que influyen en el estado de salud y el contacto con los servicios de salud de la ICD-11
<i>Recomendado para eliminación</i>	Categoría: Trastorno de la maduración sexual	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • La ICD-10 define la categoría con base en la incertidumbre sobre la identidad de género o la orientación sexual, que produce ansiedad o depresión
<i>Recomendado para eliminación</i>	Categoría: Orientación sexual egodistónica	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • De acuerdo con la ICD-10, se debiera utilizar cuando no hay duda sobre la identidad de género o la preferencia sexual, pero el individuo desea que fuese diferente debido a trastornos psicológicos y de la conducta asociados.
<i>Recomendado para eliminación</i>	Categoría: Trastorno en la relación sexual	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • De acuerdo con la ICD-10, se debe utilizar cuando la identidad de género o la anomalía en la preferencia sexual es la causa de dificultades en la formación o el mantenimiento de una relación con una pareja sexual • Las dificultades en las relaciones íntimas son frecuentes, ocurren por múltiples motivos y son diádicas. El Grupo de Trabajo concluyó que había justificación para la categoría con base en la presentación concomitante de un problema relacionado con la orientación sexual o la identidad de género y un problema de relación.
<i>Recomendado para eliminación</i>	Categoría: Otro trastorno del desarrollo psicosexual	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • Está es una categoría residual para el agrupamiento de la ICD-10, que se recomienda para eliminación en la ICD-11
<i>Recomendada para eliminación</i>	Categoría: Trastorno del desarrollo psicosexual no especificado	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • Está es una categoría residual para el agrupamiento de la ICD-10, que se recomienda para eliminación en la ICD-11
<i>Recomendado para eliminación</i>	Indicadores: (Puede ser aplicable a todas las categorías en el agrupamiento) <ul style="list-style-type: none"> • Heterosexual • Homosexual • Bisexual • Otros, incluidos prepúberes 	No incluido	<ul style="list-style-type: none"> • Estas categorías especifican la orientación sexual de un individuo que recibe cualquiera de los diagnósticos de ICD-10 anteriores, los cuales se recomiendan para eliminación

fermedad física, el Grupo de Trabajo consideró la existencia de esta ansiedad como carente de evidencia de valor.

F66.2 Trastorno de la relación sexual en la ICD-10 describe una situación en la cual la orientación sexual del individuo (o identidad de género) ha creado una perturbación en una relación sexual primaria. Las dificultades en las relaciones íntimas son comunes, ocurren por muchos motivos y por su naturaleza son diádicas. El Grupo de Trabajo concluyó que no había justifi-

cación para crear una categoría de trastorno mental específicamente basada en la presentación simultánea de un problema relacionado con la orientación sexual o identidad de género y un problema de relación.

La revisión del Grupo de Trabajo llegó a la conclusión de que las personas homosexuales, lesbianas y bisexuales reciben servicios de salud mental por los mismos motivos que las personas heterosexuales, y tampoco pudo hallar evidencia de que

las inquietudes en torno a la orientación sexual que acompañan a otros trastornos mentales como la depresión o la ansiedad precisan diferentes métodos de tratamiento¹²¹. Además, no hay prácticas basadas en la evidencia basadas en las categorías F66 y las tentativas terapéuticas para modificar la orientación sexual se consideran fuera del ámbito de la práctica ética¹²². Así mismo, también hay un riesgo de que atribuir incorrectamente síntomas de otros trastornos mentales a conflictos sobre la orientación sexual pueda interferir con la selección de tratamiento apropiado⁸⁹.

Además, las categorías de F66 no han atraído el interés científico desde que se publicó la ICD-10. El Grupo de Trabajo llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de Medline, Web of Science y PsycINFO y no encontró una sola cita bibliográfica sobre el trastorno de maduración sexual o trastorno en la relación sexual. La última cita indexada especializada en relación con la “homosexualidad egodistónica” fue publicada hace más de dos décadas. Las categorías F66 no contribuyen en grado significativo a la vigilancia de salud pública, no son comunicadas en forma sistemática en ningún país y no se utilizan en el cálculo de la morbilidad de las enfermedades por la Organización Mundial de la Salud. Al mismo tiempo, se dirigen selectivamente a individuos con orientación al mismo sexo o inconformidad de género, sin una justificación evidente. Los individuos con necesidades de información o que experimentan ansiedad específicamente relacionada con la orientación sexual que no es diagnosticable como otro trastorno (por ejemplo, trastorno de adaptación) todavía pueden recibir servicios a través del empleo de códigos relacionados con las intervenciones de asesoría del capítulo de la ICD-11 sobre factores que influyen en el estado de salud y en el contacto con los servicios de salud descritos antes en este artículo.

Por consiguiente, el Grupo de Trabajo ha propuesto que se elimine todo el agrupamiento de los trastornos F66 de la ICD-11.

Comparación con el DSM-5

Los cambios propuestos para la ICD-11 en este campo lo acercan al DSM-5. En el DSM-5 no se incluyó equivalente a algunas de las categorías F66 de la ICD-10 y tampoco se incluyó en el DSM-IV.

En más un cuarto de siglo desde la aprobación de ICD-10, ha habido ganancias sustanciales en la comprensión científica, social y de derechos humanos, relevante a las categorías diagnósticas relacionadas con la sexualidad y la identidad de género. Se han considerado estos diferentes flujos de evidencia en el desarrollo de una propuesta para la ICD-11 que se desvía notablemente de las descripciones de categorías relacionadas con la sexualidad y la identidad de género en la ICD-10. La inclusión de trastornos mentales y de la conducta junto con otras entidades diagnósticas en la atención sanitaria es una característica central de la ICD y ha posicionado singularmente el esfuerzo de revisión actual para contemplar una serie más amplia y más integrada de opciones de clasificación con respecto a estas categorías.

La clasificación de las disfunciones sexuales de la ICD-10 estaba sustancialmente obsoleta en su perspectiva de las causas psicológicas y físicas de la disfunción sexual como separable y separada, por lo que era incongruente con la evidencia actual en torno a la etiología y el tratamiento de estos trastornos. Para la

ICD-11, se ha propuesto un sistema innovador e integrado que incluye una serie de indicadores para señalar el rango de factores que el profesional clínico considera contribuyentes. Se debe hacer hincapié en que la OMS no considera que los capítulos de la ICD-11 constituya el alcance de los límites del ejercicio clínico entre las especialidades médicas, pero pretende y espera que psiquiatras y otros profesionales de la salud mental con capacitación adecuada continúen involucrándose en el tratamiento de estos trastornos frecuentes y costosos y que la clasificación reformulada de estos trastornos fomente una disponibilidad más amplia del tratamiento.

Es probable que el rol de la psiquiatría en muchos países evolucione en formas sustantivas con respecto a la evaluación y al tratamiento de la incongruencia de género, que se propone reemplazará a los trastornos de la identidad de género en la ICD-10. Los mejores servicios de atención a la salud para personas transgénero son por definición multidisciplinarios⁵⁹. Sin embargo, los psiquiatras en algunos países se han posicionado lamentablemente como vigilantes para reforzar requisitos elaborados y onerosos a fin de dar acceso a estos servicios⁸³, ostensiblemente con el fin de verificar que las personas transgénero estén seguras de su decisión de buscar servicios de salud para lograr que sus cuerpos se alineen con la identidad experimentada. Sin embargo, en el estudio mexicano reciente señalado antes⁷¹, el retraso promedio entre la percatación notificada de la identidad transgénero y el inicio de hormonas –con mucho el tratamiento más frecuente recibido– resultó ser de más de 12 años y casi la mitad de los participantes había iniciado hormonas sin supervisión médica, exponiéndose a riesgos de salud importantes. Si bien estas cifras no son ampliamente generalizables, es probable que reflejen más la situación en la mayor parte del mundo que las comunicadas en los estudios disponibles de Estados Unidos o de Europa Occidental, dado que más de 80% de la población mundial vive en los países con ingresos bajos y medianos. Los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental desempeñan un rol importante en mejorar el estado de salud de esta población a menudo tratada incorrectamente^{58,74,75}.

Por lo que respecta a la clasificación de los trastornos parafilicos, el Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud Sexual ha tratado de lidiar con aspectos espinosos relacionados con la mejor manera de distinguir entre trastornos que son relevantes para la salud pública y la psicopatología clínica por una parte y las conductas privadas que no son un foco legítimo de la clasificación de la salud por otra. Al mismo tiempo, las propuestas en este campo afirman el estado de los patrones de excitación sexual persistente e intensa enfocados en individuos que no dan su consentimiento o no pueden consentir como de naturaleza psiquiátrica y su tratamiento⁹⁰. En cambio, el Grupo de Trabajo llegó a la conclusión de que no sirven a ningún objetivo de salud pública o clínico legítimo las categorías de trastorno mental singularmente vinculadas a la orientación sexual⁸⁹.

En resumen, el Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y Salud Sexual ha propuesto cambios en la clasificación de estos trastornos que considera que son: a) más reflejo de la evidencia científica actual y de los mejores procedimientos; b) más reactivo a las necesidades, experiencia y derechos humanos de poblaciones vulnerables; y c) más respaldador de la prestación de servicios de atención a la salud accesibles y de gran calidad. Las directrices diagnósticas propuestas para los trastornos descritos en este artí-

culo estarán disponibles para análisis y comentario por los miembros de la Red de Práctica Clínica Global de la WHO (<http://gcp.network>)¹²³, y ulteriormente para el análisis por el público antes de la finalización de la ICD-11. Esperamos que este artículo sirva para alentar más el debate científico y profesional.

AGRADECIMIENTOS

La mayoría de los autores de este artículo fueron miembros o consultores del Grupo de Trabajo sobre Trastornos Sexuales y de Salud Sexual de la ICD-11 de la WHO. G.M. Reed, S. Cottler y S. Saxena son miembros de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud. S.J. Parish fue copresidente de un congreso de consulta sobre la clasificación de las disfunciones sexuales patrocinado por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de las Mujeres y la Asociación Mundial de la Salud Sexual. Los autores agradecen a los otros miembros del Grupo de Trabajo, a los otros miembros de la secretaria de la Organización Mundial de la Salud y a los participantes en los congresos de consulta sobre la clasificación de las disfunciones sexuales que contribuyeron al debate de los problemas abordados en este artículo. El trabajo de P. Briken en este artículo fue respaldado por un apoyo económico del Centro Federal para la Educación de la Salud, Alemania. A menos que se especifique de otra manera, los puntos de vista expresados en este artículo son los de los autores y no representan las políticas o posturas oficiales de la Organización Mundial de la Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
2. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
4. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
5. Perelman MA. The sexual tipping point: a mind/body model for sexual medicine. *J Sex Med* 2009;6:629-32.
6. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-607.
7. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E et al. Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:135-43.
8. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R et al. Risk factors for sexual dysfunction among women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13:153-67.
9. Carvalho J, Nobre P. Biopsychosocial determinants of men's sexual desire: testing an integrative model. *J Sex Med* 2011;8:754-63.
10. Chou D, Cottler S, Khosla R et al. Sexual health in the International Classification of Diseases (ICD): implications for measurement and beyond. *Reprod Health Matters* 2015;23:185-92.
11. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization, 1992.
12. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506-33.
13. Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The female sexual response: current models, neurobiological underpinnings and agents currently approved or under investigation for the treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder. *CNS Drugs* 2015;29:915-33.
14. Basson R. The female sexual response: a different model. *J Sex Marital Ther* 2000;26:51-65.
15. Hackett G, Krychman M, Baldwin D et al. Coronary heart disease, diabetes, and sexuality in men. *J Sex Med* 2016;13:887-904.
16. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:1497-507.
17. El Miedany Y, El Gaafary M, El Aroussy N et al. Sexual dysfunction in rheumatoid arthritis patients: arthritis and beyond. *Clin Rheumatol* 2012; 31:601-6.
18. Mohammadi K, Rahnema P, Mohseni SM et al. Determinants of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2013;13:83.
19. Catania L, Abdulcadir O, Puppo V et al. Pleasure and orgasm in women with female genital mutilation/cutting (FGM/C). *J Sex Med* 2007;4:1666-78.
20. Johnson SD, Phelps D, Cottler LB. The association of sexual dysfunction and substance use among a community epidemiological sample. *Arch Sex Behav* 2004;33:55-63.
21. Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* 2014;126:91-9.
22. Nobre PJ, Pinto-Gouveia J. Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. *J Sex Res* 2006;43:68-75.
23. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional populations survey. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:144-8.
24. Öberg K, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. On sexual well being in sexually abused Swedish women: epidemiological aspects. *Sex Relation Ther* 2002;17:329-41.
25. Brotto LA, Atallah S, Johnson-Agbakwu C et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:538-71.
26. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-57.
27. Atallah S, Johnson-Agbakwu C, Rosenbaum T et al. Ethical and sociocultural aspects of sexual function and dysfunction in both sexes. *J Sex Med* 2016;13:591-606.
28. Oniz A, Keskinoglu P, Bezircioglu I. The prevalence and causes of sexual problems among premenopausal Turkish women. *J Sex Med* 2007;4:1575-81.
29. Laan E, Rellini AH, Barnes T. Standard operating procedures for female orgasmic disorder: consensus of the International Society for Sexual Medicine. *J Sex Med* 2013;10:74-82.
30. Brotto LA. The DSM diagnostic criteria for hypoactive sexual desire disorder in women. *Arch Sex Behav* 2010;39:221-39.
31. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive sexual desire disorder: a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. *Sex Med Rev* 2016;4:103-20.
32. DeRogatis LR, Clayton AH, Rosen RC et al. Should sexual desire and arousal disorders in women be merged? *Arch Sex Behav* 2011;40:217-9.
33. Sungur MZ, Gündüz A. A comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 definitions for sexual dysfunctions: critiques and challenges. *J Sex Med* 2014;11:364-73.

34. Sarin S, Amsel RM, Binik YM. Disentangling desire and arousal: a classificatory conundrum. *Arch Sex Behav* 2013;42:1079-100.
35. Balon R, Clayton AH. Female sexual interest/arousal disorder: a diagnosis out of thin air. *Arch Sex Behav* 2014;43:1227-9.
36. Burri A, Greven C, Leupi M et al. A multivariate twin study of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:2671-81.
37. Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL et al. Serotonin 2A-1438 G/A and Gprotein Beta3 subunit C825T polymorphisms in patients with depression and SSRI-associated sexual side-effects. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2281-8.
38. Bishop JR, Ellingrod VL, Akroush M et al. The association of serotonin transporter genotypes and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-associated sexual side effects: possible relationship to oral contraceptives. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:207-15.
39. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2009;158:484-502.
40. Pyke RE, Clayton AH. Psychological treatment trials for hypoactive sexual desire disorder: a sexual medicine critique and perspective. *J Sex Med* 2015;12:2451-8.
41. Berman JR, Berman LA, Toler SM et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a doubleblind, placebo controlled study. *J Urology* 2003;170:2333-8.
42. Brotto LA, Basson R, Luria M. A mindfulness-based group psychoeducational intervention targeting sexual arousal disorder in women. *J Sex Med* 2008;5:1646-59.
43. Brotto LA, Chivers ML, Millman RD et al. Mindfulness-based sex therapy improves genital-subjective arousal concordance in women with sexual desire/arousal difficulties. *Arch Sex Behav* (in press).
44. Maserejian NN, Shifren J, Parish SJ et al. Sexual arousal and lubrication problems in women with clinically diagnosed hypoactive sexual desire disorder: preliminary findings from the hypoactive sexual desire disorder registry for women. *J Sex Marital Ther* 2012;38:41-62.
45. Binik YM. Should dyspareunia be retained as a sexual dysfunction in DSM-V? A painful classification. *Arch Sex Behav* 2005;34:11-21.
46. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S et al. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. *J Sex Med* 2016;13:291-304.
47. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK et al. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J Sex Med* 2016;127:745-51.
48. Seigraves RT. Considerations for a better definition of male orgasmic disorder in DSM V. *J Sex Med* 2010;7:690-9.
49. Waldinger M. Male ejaculation and orgasm disorders. In: Balon R, Seigraves R (eds). *Handbook of sexual dysfunction*. Boca Raton: Taylor and Francis, 2005:215-48.
50. Wylie K, Ralph D, Levin RJ et al. Comments on "Considerations for a better definition of male orgasmic disorder in DSM V". *J Sex Med* 2010;7:695-9.
51. Global Action for Trans* Equality. It's time for reform. *Trans health issues in the International Classification of Diseases*. Report on the GATE Experts Meeting. The Hague, November 2011.
52. European Commission. *Trans and intersex people: discrimination on the grounds of sex, gender identity and gender expression*. Luxembourg: European Union, 2012.
53. European Parliament. *Resolution of 28 September 2011 on human rights, sexual orientation and gender identity at the United Nations*. Strasbourg: European Parliament, 2011.
54. World Health Organization. *Mental health action plan 2013-2020*. Geneva: World Health Organization, 2013.
55. World Health Organization. *Basic documents, 48th ed*. Geneva: World Health Organization, 2014.
56. United Nations High Commissioner for Human Rights. *Discriminatory laws and practices and acts of violence against individuals based on their sexual orientation and gender identity*. New York: United Nations General Assembly, 2011.
57. Council of Europe. *Discrimination on grounds of sexual orientation and gender identity in Europe, 2nd ed*. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 2011.
58. World Health Organization. *Sexual health, human rights and the law*. Geneva: World Health Organization, 2015.
59. World Professional Association for Transgender Health. *Standards of care for the health of transsexual, transgender and gender non-conforming people, version 7*. World Professional Association for Transgender Health, 2011.
60. United Nations Development Programme. *Discussion paper: Transgender health and human rights*. New York: United Nations Development Programme, 2013.
61. Sood N. *Transgender people's access to sexual health and rights: a study of law and policy in 12 Asian countries*. Kuala Lumpur: Asian-Pacific Resource and Research Centre for Women, 2009.
62. Nuttbrock L, Hwang S, Bockting W et al. Psychiatric impact of genderrelated abuse across the life course of male-to-female transgender persons. *J Sex Res* 2010;47:12-23.
63. Grossman AH, D'Augelli AR. Transgender youth: invisible and vulnerable. *J Homosex* 2006;51:111-28.
64. Sugano E, Nemoto T, Operario D. The impact of exposure to transphobia on HIV risk behavior in a sample of transgendered women of color in San Francisco. *AIDS Behav* 2006;10:217-25.
65. Grossman AH, D'Augelli AR, Salter NP. Male-to-female transgender youth: gender expression milestones, gender atypicality, victimization, and parents' responses. *J GLBT Fam Stud* 2006;2:71-92.
66. Rotondi NK, Bauer GR, Scanlon K et al. Nonprescribed hormone use and self-performed surgeries: "do-it-yourself" transitions in transgender communities in Ontario, Canada. *Am J Public Health* 2013;103:1830-6.
67. Sanchez NF, Sanchez JP, Danoff A. Health care utilization, barriers to care, and hormone usage among male-to-female transgender persons in New York City. *Am J Public Health* 2009;99:713-9.
68. Asscheman H, Giltay EJ, Megens JA et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164:635-42.
69. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3132-54.
70. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2008;159:197-202.
71. Robles R, Fresan A, Vega-Ramirez H et al. Removing transgender identity from the classification of mental disorders: a Mexican field study for CD-11. *Lancet Psychiatry* 2016;3:850-9.
72. Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S. Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:568-77.
73. Drescher J, Cohen-Kettenis PT, Reed GM. Gender incongruence of childhood in the ICD-11: controversies, proposal, and rationale. *Lancet Psychiatry* 2016;3:297-304.
74. Lo S, Horton R. Transgender health: an opportunity for global health equity. *Lancet* 2016;388:316-8.
75. Reisner SL, Poteat T, Keatley J et al. Global health burden and needs of transgender populations: a review. *Lancet* 2016;388:412-36.
76. Winter S, Settle E, Wylie K et al. Synergies in health and human rights: a call to action to improve transgender health. *Lancet* 2016;388:318-21.
77. Cabral M, Suess A, Ehrjt J et al. Removal of gender incongruence of childhood diagnostic category: a human rights perspective. *Lancet Psychiatry* 2016;3:405-6.
78. Drescher J, Byne W. Gender dysphoric/gender variant (GD/GV) children and adolescents: summarizing what we know and what we have yet to learn. *J Homosex* 2012;59:501-10.

79. Drescher J, Byne W. Treating transgender children and adolescents: an interdisciplinary discussion. New York: Routledge, 2013.
80. Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BP et al. Factors associated with desistance and persistence of childhood gender dysphoria: a quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:582-90.
81. Steensma TD, Biemond R, de Boer F et al. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2011;16:499-516.
82. Byne W, Bradley SJ, Coleman E, et al. Report of the APA Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav* 2012;41:759-96.
83. Bouman WP, Bauer GR, Richards C et al. World Professional Association for Transgender Health consensus statement on considerations of the role of distress (Criterion D) in the DSM diagnosis of gender identity disorder. *Int J Transgend* 2010;12:100-6.
84. Ehrbar RD, Witty MC, Ehrbar HG et al. Clinician judgment in the diagnosis of gender identity disorder in children. *J Sex Marital Ther* 2008;34:385-412.
85. Joyal CC. How anomalous are paraphilic interests? *Arch Sex Behav* 2014;43:1241-3.
86. Joyal CC. Defining “normophilic” and “paraphilic” sexual fantasies in a population-based sample: on the importance of considering subgroups. *Sex Med* 2015;3:321-30.
87. Richters J, de Visser RO, Rissel CE et al. Demographic and psychosocial features of participants in bondage and discipline, “sado-masochism” or dominance and submission (BDSM): data from a national survey. *J Sex Med* 2008;5:1660-8.
88. Reiersøl O, Skeid S. The ICD diagnoses of fetishism and sadomasochism. *J Homosex* 2006;50:243-62.
89. Cochran SD, Drescher J, Kismödi E et al. Proposed declassification of disease categories related to sexual orientation in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11). *Bull World Health Organ* 2014;92:672-9.
90. Krueger RB, Reed GM, First MB et al. Paraphilic disorders in the International Classification of Disease and Related Health Problems, Eleventh Revision (ICD-11). *Arch Sex Behav* (in press).
91. Briken P, Fedoroff JP, Bradford JW. Why can't pedophilic disorder remit? *Arch Sex Behav* 2014;43:1237-9.
92. Becker JV, Stinson J, Tromp S et al. Characteristics of individuals petitioned for civil commitment. *Int J Offend Ther* 2003;47:185-95.
93. Berner W, Berger P, Hill A. Sexual sadism. *Int J Offend Ther* 2003;47:383-95.
94. Briken P, Bourget D, Dufour M. Sexual sadism in sexual offenders and sexually motivated homicide. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37:215-30.
95. Elwood RW, Doren DM, Thornton D. Diagnostic and risk profiles of men detained under Wisconsin's sexually violent person law. *Int J Offend Ther* 2010;54:187-96.
96. Packard, RL, Levenson JL. Revisiting the reliability of diagnostic decisions in sex offender civil commitment. *Sexual Offender Treatment* 2006;1:1-15.
97. Krueger RB. The DSM diagnostic criteria for sexual sadism. *Arch Sex Behav* 2010;39:325-45.
98. Abel GG, Becker JV, Mittelman M et al. Self-reported sex crimes of nonincarcerated paraphiliacs. *J Interpers Violence* 1987;2:3-25.
99. Ahlers CJ, Schaefer GA, Mundt IA et al. How unusual are the contents of paraphilias? Paraphilia-associated sexual arousal patterns in a community-based sample of men. *J SexMed* 2011;8:1362-70.
100. Bradford JMW, Boulet J, Pawlak A. The paraphilias: a multiplicity of deviant behaviors. *Can J Psychiatry* 1992;37:104-8.
101. Långström N. The DSM diagnostic criteria for exhibitionism, voyeurism, and frotteurism. *Arch Sex Behav* 2010;39:317-24.
102. Templeman TL, Stinnett RD. Patterns of sexual arousal and history in a “normal” sample of young men. *Arch Sex Behav* 1991;20:137-50.
103. Johnson RS, Ostermeyer B, Sikes KA et al. Prevalence and treatment of frotteurism in the community: a systematic review. *J Am Acad Psychiatry Law* 2014;42:478-83.
104. Nordic Centre for Classifications in Health Care. Removed ICD-10 codes in categories F64 and F65 in the Nordic Countries. Helsinki: Nordic Centre for Classifications in Health Care, 2015.
105. First MB, Halon RL. Use of DSM paraphilia diagnoses in sexually violent predator commitment cases. *J Am Acad Psychiatry Law* 2008;36:443-54.
106. US Supreme Court. *Kansas v. Hendricks*, 521 U.S. 346 (1997).
107. Janus E. Sexually violent predator laws: psychiatry in service to a morally dubious enterprise. *Lancet* 2004;364:50-1.
108. Zonana H. The civil commitment of sex offenders. *Science* 1997;278:1248-9.
109. First MB. DSM-5 and paraphilic disorders. *J Am Acad Psychiatry Law* 2014;42:191-201.
110. O'Flaherty M, Fisher J. Sexual orientation, gender identity and international human rights law: contextualising the Yogyakarta Principles. *Human Rights Law Rev* 2008;8:207-48.
111. Caceres CF, Konda K, Segura ER et al. Epidemiology of male same-sex behaviour and associated sexual health indicators in low- and middle-income countries: 2003-2007 estimates. *Sex Transm Infect* 2008;84(Suppl. 1):i49-56.
112. Hooker E. Reflections of a 40-year exploration: a scientific view on homosexuality. *Am Psychol* 1993;48:450-3.
113. Drescher J. Queer diagnoses: parallels and contrasts in the history of homosexuality, gender variance, and the Diagnostic and Statistical Manual. *Arch Sex Behav* 2010;39:427-60.
114. King M, McKeown E, Warner J et al. Mental health and quality of life of gay men and lesbians in England and Wales: controlled, cross-sectional study. *Br J Psychiatry* 2003;183:552-8.
115. Mays VM, Cochran SD. Mental health correlates of perceived discrimination among lesbian, gay, and bisexual adults in the United States. *Am J Public Health* 2001;91:1869-76.
116. Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence. *Psychol Bull* 2003;129:674-97.
117. Organization for Security and Cooperation in Europe/Office for Democratic Institutions and Human Rights. Hate crimes in the OSCE region – incidents and responses. Annual report for 2006. Warsaw: Organization for Security and Cooperation in Europe/Office for Democratic Institutions and Human Rights, 2007.
118. Calzo JP, Antonucci TC, Mays VM et al. Retrospective recall of sexual orientation identity development among gay, lesbian, and bisexual adults. *Dev Psychol* 2011;47:1658-73.
119. Spitzer RL. The diagnostic status of homosexuality in DSM-III: a reformulation of the issues. *Am J Psychiatry* 1981;138:210-5.
120. van Drimmelen-Krabbe JJ, Ustun TB, Thompson DH et al. Homosexuality in the International Classification of Diseases: a clarification. *JAMA* 1994;272:1660.
121. American Psychological Association. Guidelines for psychological practice with lesbian, gay, and bisexual clients. *Am Psychol* 2012;67:10-42.
122. Pan American Health Organization. “Cures” for an illness that does not exist. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2012.
123. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.

DOI:10.1002/wps.20354

Actualización de los “Research Domain Criteria”

Hace dos años y medio, *World Psychiatry* publicó un Foro en torno a la iniciativa de los “Research Domain Criteria” (RDoC) del National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos¹. En él hubo comentarios enérgicos con puntos de vista divergentes sobre el diagnóstico y un análisis crítico de los RDoC. Algunas críticas se basaban en la comprensión parcial de RDoC², pero el debate captó las dificultades de cambiar el paradigma para la nosología psiquiátrica. Aquí proporciono una actualización sobre la iniciativa de los RDoC y a la vez explico algunos aspectos fundamentales.

La idea de los RDoC se introdujo en el Plan Estratégico del NIMH para 2008 con el fin de “desarrollar, para fines de investigación, nuevas formas de clasificar los trastornos mentales con base en dimensiones de conducta y medidas neurobiológicas observables”, dado que no se estaban alcanzando los avances de la neurociencia integradora en la atención a los pacientes. Décadas después que Robins y Guze³ propusieron criterios de validez que incluían pruebas de laboratorio, y años transcurridos desde que Wakefield⁴ enunció la definición de “disfunción nociva” del trastorno mental, todavía no hay una prueba de laboratorio válida –biológica o de otro tipo– que vincule cualquier diagnóstico psiquiátrico con un mecanismo interno. Los diagnósticos basados en el síndrome (DSM/ICD) no estaban representados en mecanismos neurales alterados⁵, y hubo una declinación acentuada en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos⁶. Se argumentaba que los síndromes clínicos eran demasiado distales de los mecanismos genéticos a las conexiones de investigación y se señalaba que sería más viable un enfoque en fenotipo intermedio⁷. No obstante, la financiación de la investigación en psicopatología en Estados Unidos se mantuvo dirigida al DSM. Se introdujeron los RDoC para permitir a los investigadores la obtención de financiación para investigación transferible, sin las limitaciones de las variables independientes del DSM.

La iniciativa de los RDoC difiere de la investigación basada en síndromes por cuanto incorpora un enfoque dimensional. En vez de comenzar con diagnósticos

basados en descripciones clínicas y luego tratar de conectarlos con mecanismos, la investigación de RDoC comienza con los mecanismos disfuncionales y opera hacia los síntomas clínicos. El proceso consiste en identificar un mecanismo utilizado para la conducta funcional y vincular su funcionamiento inadecuado con los problemas clínicos. El propósito es aportar información a la nosología, lo que comprende las revisiones futuras del DSM y la ICD, para finalmente ayudar a quienes padecen problemas clínicos al esclarecer dianas de tratamiento homogéneas. La iniciativa de los RDoC no es un manual clínico o un remplazo del DSM o la ICD. Es una estructura evolutiva cuyo propósito es facilitar la investigación transferible.

La matriz de los RDoC está organizada con dominios y constructos en las filas, y Unidades de Análisis en las columnas (véase www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc). Se desarrolló mediante interconsulta con la comunidad científica e incluyó seminarios en el NIMH en el que expertos en cada uno de los dominios respectivos refinó las definiciones de los constructos. Los constructos exigían validez para una unidad funcional de conducta y un vínculo a problemas clínicos. La conexión con un circuito neural se resaltó para llenar la brecha entre la investigación de neurociencia y psicopatología y no precisa de una filosofía reduccionista; de hecho, observaciones de diferentes sistemas proporcionan diferentes formas de evidencia importante⁸.

Hay en la actualidad cinco dominios de RDoC: Valencia Negativa, Valencia Positiva, Sistemas Cognitivos, Procesos Sociales, Sistemas de Activación y Reguladores. Dentro de cada dominio hay una serie de constructos. La evidencia para un nuevo dominio, Sistemas Motores, se está analizando con un seminario patrocinado por NIMH, y hay planes para la consideración anual, a fin de dar cabida a nuevos hallazgos que indiquen revisiones. En las columnas de la matriz están unidades de análisis, que incluyen genes, moléculas, células, circuitos, fisiología, conducta y autoinformes (los autoinformes incluyen síntomas comunicados por el paciente). Los elementos en cada célula tienen hallazgos que corresponden a constructos

respectivos dentro de una unidad de análisis específica.

Una columna única, Paradigmas, es para las tareas conductuales destinadas a la valoración válida y fiable de un mecanismo o circuito específico (por ejemplo, una tarea “n-back” para la memoria de trabajo). Tales tareas son sistemáticas en investigación experimental, pero en el caso de los RDoC, estos enfoques necesitan desarrollarse de manera más completa para cumplir normas psicométricas aceptables, tales como sensibilidad y especificidad. Se convocó a un grupo de trabajo del Consejo del National Advisory Mental Health y se evaluó el estado de la investigación en este campo y se formularon recomendaciones, comunicadas en su congreso de septiembre de 2016.

Desde el Foro de *World Psychiatry*, el impacto de la iniciativa de RDoC se ha acelerado. Los miembros del grupo de trabajo de RDoC ahora tienen más de 30 artículos publicados o en prensa, los que detallan la fundamentación, la descripción y el desarrollo de RDoC (véase www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc). Muchos de éstos fueron preparados en colaboración con científicos clínicos no afiliados a NIH. Los artículos originales publicados por el grupo de trabajo de RDoC se han citado en conjunto en más de 2.000 ocasiones. Además de *World Psychiatry*, varias revistas científicas han destinado secciones especiales a los RDoC (por ejemplo, *International Journal of Psychophysiology*, *JAMA Psychiatry*, *Journal of Abnormal Psychology*, *Neuropsychiatric Genetics* y *Psychophysiology*) y hay otras más en el horizonte. En la actualidad, existen 38 proyectos activos financiados por Solicitudes para Aplicaciones (RFA) de RDoC del NIMH, tres anuncios de programas activos. Una búsqueda con NIH Reporter (<https://projectreporter.nih.gov/reporter.cfm>) revela el término “RDoC” en 273 apoyos económicos financiados en la actualidad. La iniciativa RDoC figura prominentemente en el reciente Plan Estratégico del NIMH (www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports).

Los congresos regulares del grupo operativo interno de RDoC continúan solicitando e incorporando realimentación

del campo y a la vez guiando al desarrollo continuo. En el 2014, se creó la Unidad de RDoC en la oficina del Director de NIMH. La Unidad ha sido fundamental para codificar una serie de iniciativas relacionadas con RDoC, entre ellas, mejoras a la versión electrónica de la matriz, que ahora vincula constructos con definiciones, así como elementos comunes a través de las unidades de análisis. En esta forma, la matriz se puede utilizar para facilitar el diseño de investigación e identificar campos donde se necesita más conocimiento. También puede servir como una herramienta de enseñanza.

Las futuras posibilidades comprenden vincular los elementos de la matriz con la National Library of Medicine de Estados Unidos. La reserva de base de datos de RDoC (RDoC-db) recopila datos a nivel de sujeto, creando una serie de datos de uso común para la extracción futura de datos (<https://data-archive.nimh.nih.gov/rdocdb>). Otras herramientas basadas en la red comprenden un foro de debate y una serie continua de seminarios web, archivados en la página web. Se está realizando planificación para otra importante actualización de la página web de RDoC.

La iniciativa de RDoC no exige un método unitario para la investigación transferible. Más bien proporciona un andamio para organizar hallazgos y sobre el cual se pueda construir una red nomológica. Se necesitan teorías de desarrollo,

de influencias ambientales y de trastornos mentales para explicar las conexiones entre los constructos. Un ejemplar de la investigación es la Red Bipolar-Esquizofrenia en Fenotipos Intermedios (B-SNIP), que recientemente informó biotipos emergentes que se traslapaban en diferentes grados en pacientes con la gama de la psicosis, poniendo en evidencia niveles sistemáticamente variables de control cognitivo, así como diferencias en la sustancia gris⁹. Con RDoC, estos biotipos ofrecen nuevas posibilidades para variables independientes en estudios futuros¹⁰.

Como una herramienta de investigación, RDoC tiene el lujo de evolucionar cada vez más, con actualizaciones periódicas. Su formato basado en la red facilita el cambio a un ritmo más rápido y permite el acceso gratuito. En cambio, cualquier modificación a un diagnóstico de DSM o ICD puede tener consecuencias inmediatas en los pacientes (por ejemplo, decisiones de tratamiento, reembolso por servicios, alojamiento por discapacidad). Para un avance significativo, se valora la colaboración constante con los interesados (por ejemplo, organizaciones profesionales y sanitarias, organismos reguladores y grupos de defensa del paciente). Los esfuerzos combinados seguirán alentando nuevas formas de pensar en torno al diagnóstico para los profesionales clínicos, igual que para los investigadores.

Charles A. Sanislow

Department of Psychology and Program in Neuroscience and Behavior, Wesleyan University, Middletown, CT, USA

C.A. Sanislow es un miembro del grupo de trabajo interno de RDoC del NIMH. Las opiniones expresadas en este artículo son del autor y no necesariamente del NIMH, el NIH o el gobierno de Estados Unidos. Los miembros actuales de grupo de trabajo interno del RDoC del NIMH son: B. Cuthbert (Jefe), S. Morris (Jefe operativo), W. Carpenter, M. Chai, R. García, M. Garvey, D. Greenstein, A. Kadam, K. McLinden, J. Pacheco, D. Pine, M. Rudorfer, C. Sanislow, J. Simmons, U. Vaidyanathan y C. Zarate. D. Barch y M.B. First fungieron como consultores externos.

1. Cuthbert BN. *World Psychiatry* 2014; 13:28-35.
2. Cuthbert BN. *World Psychiatry* 2014; 13:196-7.
3. Robins E, Guze SB. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
4. Wakefield J. *Psychol Rev* 1992;99:232-47.
5. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631-9.
6. Pankevich DE, Altevogt BM, Dunlop J et al. *Neuron* 2014;84:546-53.
7. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:818-27.
8. Kozak MJ, Cuthbert BN. *Psychophysiology* 2016;53:286-97.
9. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.
10. Insel TR, Cuthbert BN. *Science* 2015; 348:499-500.

DOI:10.1002/wps.20374

Adopción de un modelo de mejora continua para las futuras revisiones del DSM

El enfoque utilizado para hacer cambios, tanto en el DSM como en la ICD hasta ahora ha sido revisar los manuales en su totalidad a intervalos fijos (aunque variables). Típicamente estos esfuerzos de revisión diagnóstica han sido asuntos de múltiples años que implican la asignación de comités de expertos encargados de hacer cambios, con el objetivo de mejorar la validez, la fiabilidad y la utilidad clínica de los sistemas diagnósticos^{1,2}.

Si bien este enfoque tiene la ventaja de facilitar la comunicación normalizada entre usuarios de las clasificaciones al garantizar la uniformidad y la estabilidad de las definiciones diagnósticas en el intervalo de tiempo durante el cual cada edición del manual surte efecto, impide la

incorporación de nuevos conocimientos científicos en el manual a medida que surge, una limitación que se ha vuelto muy problemática, dados los intervalos extendidos entre las revisiones, que han caracterizado a la mayor parte de las ediciones recientes del DSM y la ICD (19 años y 23 años, respectivamente).

Los avances en la publicación digital que permiten la difusión instantánea de cambios a un costo mínimo han allanado el camino hacia la adopción de un modelo de mejora continua del DSM por la American Psychiatric Association (APA) en la cual las revisiones están vinculadas a avances científicos específicos. En consecuencia, en vez de esperar hasta la siguiente revisión

completa para implementar un cambio de utilidad clínica (como incorporar un biomarcador sólidamente validado en la definición de un trastorno), tal cambio podría surtir efectos tan pronto como se haya determinado que tiene ventajas diagnósticas hacerlo. Pero por otra parte, la implementación de un enfoque basado en datos continuos tiene la ventaja añadida de desalentar cambios que no están bien respaldados por la evidencia empírica. Como lo describió Kendler en su descripción de la historia del Comité de Análisis Científico del DSM-5, hay una tendencia inherente a la integración de los cambios en el proceso de integración del DSM: “para los miembros del grupo de trabajo, es una fuente natural de or-

gullo ‘contribuir’ a ‘poner su marca’ en el documento”³.

La APA ha establecido un nuevo portal para el DSM (www.dsm5.org) en el que se reciben propuestas de campo para cambios de una manera continua. Las remisiones se hacen a través de internet y es necesario que quienes las propongan brinden información de apoyo en un formato estructurado, lo que comprende los motivos para el cambio, la magnitud del cambio, datos que documenten mejoras en la validez en una amplia gama de criterios de validación, evidencia de fiabilidad y utilidad clínica, y una consideración de consecuencias perjudiciales reales o potenciales asociadas al cambio propuesto. Cabe prever que la mayor parte de las remisiones provendrán de personas interesadas (por ejemplo, investigadores en psiquiatría, profesionales clínicos individuales) u organizaciones (por ejemplo, grupos de subespecialidad en psiquiatría, organizaciones de defensa, componentes de la APA) que son externos al comité de la APA que vigila el proceso de revisión del DSM. Esto contrasta notablemente con los esfuerzos de revisión del DSM previos, en los cuales las propuestas eran bosquejadas por los miembros del grupo de trabajo, quienes también eran responsables de proporcionar los análisis de la literatura de apoyo y llevar a cabo análisis repetido de los datos.

El proceso de revisión será supervisado por un Comité Directivo (análogo a la Comisión del DSM) cuyos miembros tienen experiencia en nosología psiquiátrica, investigación psiquiátrica, psiquiatría clínica y DSM. Cinco Comités de Análisis permanentes (análogos a los grupos de trabajo del DSM), que cubren amplios dominios del diagnóstico psiquiátrico, trabajarán con el Comité Directivo para analizar las propuestas y bosquejar las revisiones. Por ejemplo, un

solo comité de análisis abarcará las llamadas “enfermedades mentales graves”, que comprenden la gama de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos bipolares y trastornos neurodegenerativos. El análisis final de las propuestas (que se publicará para comentarios del público) para determinar que se han cumplido los criterios para su aprobación, será realizado por el Comité Directivo y, de ser así, serán remitidos a la Junta de Regentes de la APA para su aprobación oficial. Una vez aprobado, cada cambio será dado a conocer por la APA y se actualizarán las versiones digitales del manual para reflejar el cambio.

Se han identificado tres tipos de propuestas que exigen apoyo empírico sustancial, cada una con criterios explícitos relacionados con el tipo de evidencia que se espera se remita. Las propuestas de tipo 1 implican cambios a una serie de criterios diagnósticos existentes. La evidencia remitida debiera documentar que el cambio mejoraría notablemente validez, fiabilidad o utilidad clínica de una serie de criterios, o que reduciría sustancialmente las consecuencias nocivas identificadas que se asocian a una serie de criterios. Las propuestas de tipo 2 implican añadir una nueva categoría diagnóstica, subtipo o indicador, o la evidencia de apoyo debiera documentar que la nueva categoría: a) cumple los criterios para un trastorno mental proporcionado en el DSM-5; 1 b) tiene fuerte evidencia de validez; c) se puede aplicar de manera fiable; d) tiene un valor clínico sustancial (por ejemplo, identifica a un grupo de pacientes que ahora no están recibiendo atención clínica adecuada; e) evita la imbricación sustancial con los diagnósticos existentes; y f) tiene un cociente beneficio/daño positivo (por ejemplo, bajo riesgo de daño debido a consecuencias sociales o forenses). Las propuestas de tipo 3 comprenden eliminar una categoría existente

o subtipo/indicador y precisan evidencia de que el aspecto propuesto a eliminarse tenga sólo validez débil, utilidad mínima (por ejemplo, raras veces se utiliza en el ejercicio clínico o en la investigación) o se conceptúa mejor como un subtipo de un diagnóstico existente.

Las propuestas que implican correcciones y esclarecimientos de criterios existentes que no necesitan apoyo empírico serán evaluadas con prontitud por un subcomité del comité directivo. Se incluyen casos de falta de claridad o ambigüedad en el significado de la terminología de los criterios o el texto; incongruencias o contradicciones en el texto o los criterios (por ejemplo, criterios diagnósticos en conflicto con texto descriptivo) y errores de omisión o inclusión inadvertida (por ejemplo, omisión de un trastorno en la lista de “no mejor explicado por” en un criterio de exclusión).

En conclusión, cabe esperar que la implementación de un proceso de mejora continua empíricamente riguroso para el DSM facilitará la inclusión de los avances científicos en una manera oportuna que fue posible utilizando el proceso de revisión actual, el cual finalmente debiera dar lugar a una clasificación diagnóstica más válida y clínicamente útil.

Michael B. First

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

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
2. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. World Psychiatry 2011;10:86-93.
3. Kendler KS. Psychol Med 2013;43:1793-800.

DOI:10.1002/wps.20342

Prescripción de acuerdo con el diagnóstico: en qué sentido es diferente la psiquiatría

La mayoría de los países en el mundo moderno cuentan con un sistema formal de regulación de los medicamentos. Los compuestos medicinales, o más específicamente, su formulación y administración, están autorizados o tienen aprobada información para prescribir en determina-

das indicaciones específicas, en las cuales se ha demostrado que su aplicación en general es inocua y beneficiosa. En consecuencia, quienes prescriben tienen confianza en la suposición de que un fármaco autorizado para una enfermedad específica definida en forma precisa pro-

bablemente será eficaz en este trastorno. Fuera de este marco regulador, existe literatura que puede estar relacionada con otras aplicaciones no autorizadas o “extraoficiales”. A veces la base de evidencia extraoficial representa no más de un puñado de informes de casos, pero a me-

nudo se cuenta con estudios publicados y satisfactoriamente aleatorizados. En consecuencia, las aplicaciones autorizadas de un medicamento son solamente aquellas para las cuales el laboratorio productor ha buscado la aprobación formal y la ha obtenido. Las indicaciones autorizadas para un fármaco ciertamente no impiden otras aplicaciones beneficiosas.

Casi en todos los campos de la medicina, la prescripción se suele apegar a la información para prescribir el fármaco. Esto se debe a que los fármacos por lo general tienen un mecanismo de acción conocido que puede comprenderse en el contexto de lo que se sabe sobre el trastorno: la penicilina es bactericida para bacterias específicas; la insulina reemplaza lo que el cuerpo no logra producir; los antihipertensores disminuyen el gasto cardiaco o la resistencia vascular. Por consiguiente, la prescripción extraoficial es relativamente infrecuente en medicina física, pues quienes prescriben invariablemente establecen un diagnóstico firme y prescriben un fármaco precisamente indicado para este trastorno.

La psiquiatría es diferente. La base bioquímica o patológica de la mayor parte de los trastornos de la salud mental, en el mejor de los casos, no está bien dilucidada. Nuestro conocimiento de las acciones precisas de fármacos eficaces es, por tanto, incompleto. Los criterios diagnósticos cambian y oscilan como en ningún otro campo de la medicina y los trastornos de la salud mental denominados aparecen y desaparecen con una frecuencia perturbadora. Además de estos factores, está el problema de la imbricación frecuente de síntomas en las diferentes entidades diagnósticas formales. Parece trivial señalar, por ejemplo, que las personas con depresión a veces escuchan voces o que las personas con trastorno bipolar pueden padecer ansiedad.

Cuando comencé a trabajar en psiquiatría en la década de 1980, me impresionó el grado en el cual se prescribían fármacos de manera extraoficial. La prescripción más frecuente que vi fue para la amitriptilina en combinación con la clorpromazina; esta última prescrita para ansiedad e insomnio. El tratamiento de elección para la abstinencia de alcohol era la tioridazida, un fármaco que anteriormente según yo era sólo un antipsicótico. Esta también fue una época en que los antipsicóticos se prescribían a casi todas las personas con alteraciones de la conducta asociadas a la demencia.

Desde entonces, en el transcurso de los años, mi experiencia y observaciones de la toma de decisiones de prescripción han sido relativamente uniformes. Raras veces se llega a un diagnóstico firme antes de la prescripción y, tal vez, de manera más delatadora, raras veces quienes prescriben conocen las indicaciones autorizadas precisas para cada fármaco que prescriben. Así que los antipsicóticos tienden a prescribirse para síntomas psicóticos y maníacos, y los antidepresivos tienden a prescribirse para síntomas de estado afectivo deficiente. Se prescribe el litio para las fluctuaciones del estado de ánimo. Se prescriben benzodiazepinas prácticamente para todo. Nunca, en más de 25 años en psiquiatría, he observado que quienes prescriban hagan un intento notorio en equiparar un diagnóstico con la indicación autorizada de un fármaco. Por mi parte, ahora no pensaría en señalar a quien prescribe que, por decir un ejemplo, el valproato no tiene indicación para la profilaxis en el trastorno bipolar.

Estas observaciones informales están respaldadas por datos publicados. En Estados Unidos, la prescripción extraoficial de antipsicóticos ascendió a un 74% de todas las prescripciones en 1995 y al 60% (nueve millones de prescripciones) en el 2008¹. En el Reino Unido, un 63% de la prescripción de risperidona en atención primaria fue para trastornos no autorizados durante el periodo de 2007 a 2011². Incluso en la atención en un segundo nivel, donde la prescripción suele estar más íntimamente controlada por protocolos locales, la prescripción extraoficial es frecuente —en mi propia unidad registramos tasas de prescripción extraoficial del 11% para la inyección de risperidona de acción prolongada³, del 23% para el aripiprazol oral⁴ y de un 33% para la paliperidona de liberación prolongada⁵. En cada caso, estas cifras representan la prescripción extraoficial en pacientes consecutivos durante los primeros meses o años después de la introducción del fármaco o la formulación. La disponibilidad de los médicos a prescribir para una indicación no autorizada es por consiguiente no solo una consecuencia de las experiencias positivas de prescribir para indicaciones extraoficiales específicas —comienza de inmediato—.

Este no es necesariamente un mal procedimiento: algunos de los medicamentos más eficaces en un estado específico no tienen autorización para ese trastorno. La fluoxetina puede ser el inhibidor selectivo

de recaptación de serotonina más eficaz en el trastorno por ansiedad generalizada (GAD)⁶, pero no está aprobada para este trastorno. La sertralina se recomienda como tratamiento de primera opción para el tratamiento del GAD por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, pero tampoco tiene autorización para esta indicación. La quetiapina está autorizada en la mayoría de los países para esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, manía, depresión bipolar y unipolar, pero también es eficaz en otros trastornos como GAD⁷; su gama de acciones es tal que el diagnóstico resulta casi irrelevante.

El ejemplo de la quetiapina encapsula el problema en cuestión. Podemos llamarlo un antipsicótico pero es mucho más que eso, pues tiene múltiples acciones farmacológicas y numerosos metabolitos activos⁸. El sinsentido de la nomenclatura actual —que es muy paralela a la información para prescribir— está bien reconocido y se han recomendado otros sistemas. Por ejemplo la nomenclatura basada en neurociencia clasifica los fármacos de acuerdo con su perfil farmacológico más que su indicación terapéutica primaria o inicial⁹.

La clasificación de los trastornos de la salud mental nos da un falso sentido de orden y un sistema burdo por prescripción. Tiene escasa o nula relevancia para la acción de fármacos psicoactivos y en consecuencia no es necesario un diagnóstico exacto para la prescripción óptima.

David Taylor

South London and Maudsley NHS Foundation. Trust, Pharmacy Department, Maudsley Hospital, Denmark Hill, London, UK

1. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:177-84.
2. Marston L, Nazareth I, Petersen I et al. *BMJ Open* 2014;4:e006135.
3. Taylor DM, Fischetti C, Sparshatt A et al. *J Clin Psychiatry* 2009;70:196-200.
4. Taylor D, Atkinson J, Fischetti C et al. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:461-6.
5. Attard A, Olofinjana O, Cornelius V et al. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130: 46-51.
6. Baldwin D, Woods R, Lawson R et al. *BMJ* 2011;342:d1199.
7. Kreys TJ, Phan SV. *Pharmacotherapy* 2015;35:175-88.
8. Fisher DS, Handley SA, Flanagan RJ et al. *Ther Drug Monit* 2012;34:415-21.
9. Zohar J, Stahl S, Möller HJ et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:2318-25.

DOI:10.1002/wps.20343

Tasas de suicidio crecientes: ¿un rol mal reconocido de internet?

De acuerdo con datos recientes de Centers for Disease Control and Prevention, la tasa de suicidio ajustada con respecto a la edad se incrementó un 24% en Estados Unidos entre 1999 y 2014, luego de un periodo de disminución constante entre 1986 y 1999¹. El incremento, cuyo ritmo aumentó después de 2006, ocurrió en hombres, mujeres y todo el rango de edad de 10 a 74 años, pero fue más acentuado en mujeres de 10 a 14 años y en hombres de 45 a 64 años. Se han propuesto varias explicaciones en la amplia cobertura que recibieron los datos: el cuadro de advertencia emitido por la Food and Drug Administration en 2004 que vinculaba a los antidepresivos con la tendencia suicida; la edad creciente de la pubertad; la cobertura inadecuada de salud; los factores estresantes relacionados con la Gran Recesión; la tasa creciente de divorcio y el mayor empleo de heroína y drogas opioides. Otro posible factor que ha contribuido ha recibido mucha menos atención: la internet, que dominó el periodo cubierto por los datos, puede haber desempeñado un papel facilitador.

La internet se ha convertido en la primera parada de muchos individuos que contemplan el suicidio. Allí, los sitios pro-suicidio contribuyen con más de 11% a los resultados de la búsqueda relacionada con suicidio, de acuerdo con un estudio². Independientemente de que respalden la libertad para cometer suicidio de todas las personas o que se enfoquen en “muerte con dignidad” para la persona con una enfermedad terminal, los sitios pro-suicidio a menudo transmiten información sobre cómo cometer suicidio con éxito. Lo hacen “perfeccionando” medios bien conocidos que emplean componentes fácilmente procurables, o introducen nuevos métodos oscuros, que antes de la edad de los buscadores habrían precisado un conocimiento muy especializado y acceso (por ejemplo, suicidio mediante la inhalación de helio o éter, extracción e ingestión de nicotina, ingestión de cantidades excesivas de agua). Más allá del aspecto informativo, la actitud positiva de algunos sitios hacia el suicidio puede atraer a los sufridores solitarios desesperados que están en contacto con individuos que piensan de manera similar. Un efecto puede ser transformar la planeación suicida desde una opción solitaria ampliamente vista como patológica en una

experiencia compartida, normalizada por una comunidad de apoyo que fomenta la conducta. Algunos ejemplos extremos son los pactos de suicidio en internet, los suicidios en grupos y los suicidios “en vivo”, en los que la muerte se transmite como un espectáculo a una audiencia incitada.

¿Por qué un individuo con riesgo que afronta tal contenido en internet podría tener más probabilidades de pasar al acto? La respuesta puede radicar parcialmente en la interacción entre la impulsividad como un rasgo bien conocido en la autolesión y la impulsividad como una característica definitoria de la experiencia en internet.

Varios estudios han vinculado la impulsividad con el autodaño. En uno, llevado a cabo en 215 sujetos con trastorno bipolar, se demostró que la impulsividad aumentaba significativamente el riesgo de actos suicidas³. Datos de la conducta y de neuroimágenes respaldan el vínculo entre la tendencia suicida y la impulsividad. Las ideas suicidas se han relacionado con alteración en las pruebas de la conducta que captan la toma de decisiones impulsiva, como el juego de Iowa y las tareas de ir/no ir⁴. En estudios por neuroimágenes, el autodaño se ha vinculado a una disminución de la señal de recompensa en zonas que se han relacionado con el control de impulsos⁵.

Así pues, la impulsividad parece ser una característica importante del suicidio. También es una característica definitoria de la experiencia en internet. La conducta impulsiva y desinhibida en internet fue descrita en una etapa temprana de la era informática. Y, cuando el trastorno por utilización de internet se consideró un nuevo posible trastorno mental, en parte se conceptuó como un trastorno de control de impulsos y las definiciones de “uso problemático de internet” se obtuvieron prestadas de criterios diagnósticos para el trastorno por juego patológico, y luego se clasificaron como un trastorno de control de los impulsos en el DSM-IV⁶.

Un análisis de cómo otras conductas favorecidas por los impulsos se han visto afectadas por internet ayudan a explicar cómo el contenido de internet puede influir en un individuo suicida. El juego patológico y el consumismo compulsivo por mucho tiempo se han conceptuado como trastornos del control de impulsos y

los datos parecen indicar exacerbaciones de estas conductas mediadas por internet.

Las primeras exhortaciones para controlar el juego en internet se derivaron de preocupaciones en torno a la capacidad de un jugador en internet de pasar inadvertido e ininterrumpido durante periodos prolongados y la falta de las “prueba de fallas” que pueden proteger a los usuarios vulnerables fuera de internet. Los datos subsiguientes de la prevalencia del juego en internet parecen indicar que estas preocupaciones estaban justificadas. Si bien muchos estudios están limitados por su diseño virtual y su fiabilidad en muestras autoseleccionadas, en uno se utilizó un enfoque ponderado para analizar datos de una muestra internacional de 12.521 jugadores⁷. Entre los jugadores de internet, sólo 39,9% eran jugadores no problemáticos o con riesgo, en comparación con un 82,1% de los jugadores fuera de internet.

Asimismo, al principio se pensaba que internet disminuiría el consumismo compulsivo al facilitar comparaciones, proteger contra la comercialización en las tiendas y evitar la necesidad de ir a una tienda física y con ello ahorrar tiempo. En cambio, la investigación preliminar parece señalar un efecto negativo. Por ejemplo, en un estudio de 314 clientes de una tienda de venta por internet, un 17,7% cumplió los criterios para la conducta de consumismo compulsivo⁸. Esta tasa de prevalencia es considerablemente más alta que la observada en estudios que se realizaron antes de la llegada de las ventas por internet o que no se enfocaban exclusivamente en éstas.

Internet también puede hacer que el autodaño sea más impulsivo, automático y difícil de resistir, al reducir los “obstáculos” que se afrontan en el contexto no internético, instruir en torno a los métodos y proporcionar un entorno alentador. Los datos formales sobre la influencia de internet en la conducta suicida, incluida la impulsividad suicida, en su mayor parte consisten en informes de casos. De todas maneras, algunos estudios que compararon las tendencias de la investigación en internet con los datos a nivel de la población, han generado resultados problemáticos. Por ejemplo, en un estudio japonés, las búsquedas de “sulfuro de hidrógeno”, “suicidio con sulfuro de hidrógeno” y “sulfuro de hidrógeno para suicidio” se corre-

lacionaron con la frecuencia de suicidio 11 meses después de la búsqueda y el “suicidio mediante salto” se correlacionó con el suicidio seis meses más tarde⁹.

Tales datos convierten en una cuestión de salud pública importante la investigación formal sobre los efectos pro-suicidio potenciales de las nuevas tecnologías. Sin embargo, la investigación en internet como una herramienta de prevención no se puede ignorar. Si bien el control adecuado del contenido pro-suicidio, promotor de impulsos puede ser un poco no realista en el mundo internético difícil de gobernar, se puede hacer más para volver más atractivos y eficaces los sitios de educación, apoyo y prevención. Mientras tanto, la educación

de los profesionales de la salud mental en torno a la necesidad de incorporar la conducta internética relacionada con el suicidio en la evaluación de los pacientes con riesgo, parecería una estrategia bien justificada. “¿Ha buscado en Google el término suicidio últimamente?” se ha vuelto una pregunta necesaria en la valoración minuciosa del suicidio.

Elias Aboujaoude

OCD Clinic, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA. USA

1. Curtin SC, Warner M, Hedegaard H. Increase in suicide in the United States, 1999-2014. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2016.

2. Recupero PR, Harms SE, Noble JM. *J Clin Psychiatry* 2008;69:878-88.
3. Jimenez E, Arias B, Mitjans M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:266-76.
4. Westheide J, Quednow BB, Kuhn KU et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258:414-21.
5. Dombrowski AY, Szanko K, Clark L et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1.
6. Aboujaoude E, Koran LM, Gamel N et al. *CNS Spectr* 2006;11:750-5.
7. Wood RT, Williams RJ. *New Media and Society* 2011;13:1123-41.
8. Kukar-Kinney M, Ridgway NM, Monroe KB. *J Retailing* 2009;85:298-307.
9. Hagihara A, Miyazaki S, Abe T. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262:39-46.

DOI:10.1002/wps.20344

Abandonando la personalización para llegar a la precisión en la farmacoterapia de la depresión

ROY H. PERLIS

Center for Experimental Dugs and Diagnostics, Department of Psychiatry and Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Los estudios de eficacia y análisis de cohortes naturalistas demuestran que muchos pacientes con trastorno depresivo mayor no experimentan remisión sintomática con los tratamientos antidepresivos. Con el fin de determinar mejor cuáles son los tratamientos eficaces para pacientes específicos, en las últimas cinco décadas se han publicado múltiples investigaciones de factores predictores o moderadores de la respuesta al tratamiento, incluidas las manifestaciones clínicas, así como las medidas biológicas. Sin embargo, ninguno de estos ha entrado en el ejercicio clínico sistemático; más bien, los profesionales clínicos suelen personalizar el tratamiento basándose en las preferencias del paciente y en las propias. Aquí, analizamos los motivos por los cuales ha sido difícil identificar e implementar predictores de respuesta a tratamientos específicos y recomendamos estrategias que pueden ser necesarias para lograr una verdadera precisión en la farmacoterapia de la depresión. Resaltamos la necesidad de cambios en la forma en que se aplica, se mide y se utiliza el tratamiento de la depresión para informar al ejercicio clínico futuro.

Palabras clave: Antidepresivo, depresión mayor, medicina de precisión, estratificación de riesgo, medicina personalizada, biomarcadores, tratamiento personalizado

(World Psychiatry 2016;14:228-235)

Después de décadas de esfuerzo para identificar factores predictores de la respuesta al tratamiento antidepresivo, lo que incluye más de 100 publicaciones que notifican factores predictores genéticos, el enfoque para tratar el trastorno depresivo mayor sigue siendo uno de prueba y error. Las estrategias de tratamiento inicial varían ampliamente entre los proveedores y los sistemas de salud¹. El tratamiento de siguiente paso se caracteriza por una variación aún mayor². Una encuesta reciente entre psicofarmacólogos, por ejemplo, reveló una división aproximadamente igual entre el cambio de antidepresivos de una misma o diferente clase después de una falta de respuesta al tratamiento inicial³. Este método de prueba y error claramente es importante para los pacientes: una encuesta en pacientes daneses reveló que pagarían hasta 280 dólares para evitar un solo cambio en la medicación⁴.

La farmacogenómica ya ha logrado algunas incursiones clínicas en la prescripción de antidepresivos. Entre la información para prescribir más de 100 medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, misma que incluye información sobre variación genética, al menos 10 corresponden a antidepresivos o medicamentos que se suelen utilizar para

intensificar la acción de los antidepresivos⁵. Los múltiples ensayos comercializados tienen como propósito guiar el tratamiento antidepresivo; si bien ninguna ha logrado todavía la aprobación de la FDA, los laboratorios que desarrollaron tales pruebas diagnósticas las comercializan. Además, organismos estadounidenses e internacionales han puesto a disposición directrices clínicas para el uso de pruebas farmacogenómicas⁶. No obstante, muy pocos pacientes reciben tales pruebas y su utilidad aún no está clara, lo cual en parte se debe a la carencia relativa de estudios aleatorizados controlados que indiquen su utilidad.

En este estudio, nos enfocamos en las dificultades científicas que han contribuido a la persistencia de la prescripción artesanal de antidepresivos, aun ante el entusiasmo creciente por el concepto originalmente descrito como personalización, luego estratificación y muy recientemente, medicina de precisión⁷. También analizamos los obstáculos para la transferencia de las herramientas farmacogenómicas al ejercicio clínico común. Por último, abordamos estrategias que podrían ser útiles para garantizar que la próxima década traiga consigo avances importantes hacia el logro de la verdadera precisión en la farmacoterapia de la depresión.

¿CUÁLES SON LAS DIFICULTADES EN LA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO?

Personalización no es precisión

En oncología, está bien documentado el concepto de la coincidencia de los tratamientos con los pacientes para alcanzar y mantener la remisión: hay tumores con características específicas que responden de manera diferente a intervenciones específicas. Para el trastorno depresivo mayor, aunque la remisión ciertamente sigue siendo una meta clave, otras consideraciones también son importantes: además de la tolerabilidad, los médicos pueden tomar en cuenta síntomas clave que tratar y efectos adversos clave que evitar.

Para este fin, los psiquiatras (y los médicos de atención primaria) ya personalizan el tratamiento, aunque de una manera más artesanal y menos científica que los oncólogos. Un método sistemático para este proceso fue descrito por Preskorn⁸. Básicamente, algunos medicamentos se excluyen con base en los efectos adversos: por ejemplo, medicamentos como el bupropión, que disminuye el umbral epiléptico podrían evitarse en individuos con alto riesgo de convulsiones. Otros se evitan con base en los efectos adversos: en un paciente obeso, los medicamentos que

suelen incrementar el apetito, como la mirtazapina, se excluirían de la consideración inicial. Entre las opciones restantes, algunos profesionales clínicos simplemente seleccionan su favorito; otros siguen las directrices aprobadas por su empleador o pagadores, tal vez con base en cuáles medicamentos están disponibles a menor costo; y otros proporcionan a un paciente individual algunas opciones y les informan los efectos adversos de cada uno. La dificultad aquí radica en que, si bien la mayoría de los profesionales clínicos probablemente sigan alguna variante de estos métodos, no hay un marco de referencia acordado o basado en evidencia para tales procedimientos.

La base de evidencia para las intervenciones del siguiente paso es aún más moderada. Una dificultad específica es el énfasis en estudios controlados aleatorizados, que tiende a favorecer a los estudios más recientes apoyados por la industria. Considérese el caso de la aumentación: la base de evidencia más sólida respalda determinados antipsicóticos de segunda generación, simplemente porque las estrategias más antiguas (por ejemplo, bupropión, buspirona o pramipexol) implican la utilización extraoficial de medicamentos que desde hace mucho tiempo son genéricos. Así que, aun tomando en cuenta la personalización basada en evidencia, el profesional clínico no puede estar firmemente informado por las directrices de tratamiento que tienden a simplificar los estudios positivos a gran escala.

En resumen, los profesionales clínicos ya personalizan, pero de una manera riesgosa e inconstante. Lamentablemente, la resistencia a los enfoques de tratamiento más sistemáticos, como los algoritmos y las directrices, con base en la necesidad de personalizar, realmente dificultan los esfuerzos de personalización: no hay una norma acordada sobre la cual mejorar. Al vérselas ante un algoritmo, muchos profesionales clínicos insisten en la necesidad de ajustar el tratamiento dependiendo de las manifestaciones clínicas específicas, aun ante la falta de evidencia sólida de que tales características son verdaderamente predictivas. El componente faltante aquí puede ser la humildad: la mayoría de los profesionales clínicos probablemente se califican a sí mismos por arriba del promedio por lo que respecta a la capacidad para identificar tratamientos efi-

caces, pero claramente algunos no lo son. Es irónico que algunas de las ventajas de la selección del tratamiento con base en factores biológicos sería la capacidad para introducir métodos más sistemáticos y a la vez evitar la lesión narcisista a los profesionales clínicos.

Los efectos específicos del tratamiento son moderados

Más allá de una resistencia general a la guía externa sobre la prescripción está el problema más extenso de que las diferencias específicas del tratamiento y la eficacia parecen probablemente ser muy moderadas. Si bien los antidepresivos son más eficaces que el placebo, la magnitud de esta diferencia en general es pequeña, por lo menos en el contexto ambulatorio⁹. Esto no significa que la predicción no pueda ser útil, sólo que algunas de estas predicciones en realidad incumben a la respuesta placebo y en consecuencia, por definición, no son específicas de tratamiento. Como se señaló antes, tales factores predictores inespecíficos todavía pueden ser útiles para estratificar la intensidad del tratamiento, si no una opción de tratamiento específico.

Se carece de datos necesarios para comparar los tratamientos activos

La regulación de los medicamentos en Estados Unidos no exige estudios con un fármaco comparativo: no hay la obligación (o incluso la expectativa) de que un nuevo fármaco sea superior a uno existente. Así que, no es sorprendente que raras veces se realicen tales estudios, y cuando se llevan a cabo, probablemente están concebidos para generar resultados que son engañosos, en el mejor de los casos con un grupo de referencia, incluido sólo para la “sensibilidad del análisis”, que puede incluso no analizarse en comparación con la medicación que se estudia.

En los casos infrecuentes en los que se realizan los estudios de comparación directa por lo general han sido una inversión deficiente para el patrocinador: las diferencias de tratamiento probablemente son muy pequeñas en promedio y la respuesta al placebo considerable impone un efecto de suelo en el desempeño de los fármacos comparativos (a menos que éstos en realidad sean peores que el

placebo, un fenómeno que raras veces se observa en psicofarmacología)¹⁰.

Asimismo, cuando se realizan estudios comparativos extensos, los datos los suele conservar el laboratorio patrocinador. Hasta hace poco grandes compañías farmacéuticas se han mostrado renuentes a compartir datos de DNA o genotípicos junto con la respuesta al tratamiento, aun cuando acordaron compartir para los estudios de asociación de la enfermedad. Probablemente el riesgo de descubrir un factor predictor de una falta de respuesta, o tal vez la necesidad percibida de involucrar a la FDA en la notificación de datos genómicos correspondientes a los fármacos comercializados ha superado el interés científico de tal trabajo.

La potencia es correspondientemente deficiente para identificar los efectos reales

Combinar un efecto pequeño con una muestra pequeña representa una receta para un estudio con infrapotencia en el que es considerable el riesgo de los hallazgos positivos falsos y negativos falsos¹¹. Lo que es peor, dado el problema de la “maldición del ganador”, aun cuando se detecten efectos verdaderos, es probable que se sobreestimen y por tanto es muy conocido en farmacogenómica psiquiátrica el patrón en el que los hallazgos interesantes iniciales después resultaron positivos falsos o de menos importancia que lo previsto^{12,13}.

Los métodos estadísticos estándar para encontrar predictores de la respuesta diferencial entre dos o más intervenciones se basan en una prueba para una interacción de tratamiento según predictor, que sustancialmente es menos potente que las pruebas para el efecto principal. Notablemente, tal prueba tiene máxima potencia cuando un predictor tiene efectos opuestos en dos grupos: por ejemplo, el biomarcador A se asocia a una respuesta mayor que la promedio con fluoxetina, pero una respuesta peor que el promedio al bupropión. Desde el punto de vista biológico, este escenario parece implausible: es más probable que el biomarcador A conlleve una respuesta mayor que la promedio a la fluoxetina, pero sin diferencia con bupropión. En estas circunstancias, una prueba para la interacción es incluso menos potente.

LLEGANDO A LA PRECISIÓN

Comenzar a utilizar lo que conocemos más que buscar una bala de plata

Los esfuerzos para la personalización pueden haber sufrido por su ambición, con una falta de disposición para utilizar predictores sociodemográficos más básicos o mundanos en la consecución de un biomarcador potente aislado. En realidad, múltiples estudios señalan que las características disponibles a nivel del paciente pueden al menos ayudar a establecer la probabilidad previa de respuesta.

Fenomenología

Entre los primeros predictores putativos estaban los subtipos de depresión, la depresión melancólica y LA atípica. En una amplia literatura se exploraron estas series de síntomas por lo que respecta a fenomenología y marcadores periféricos asociados. Esta literatura ilustra algunas de las dificultades para identificar predictores en la respuesta.

La depresión melancólica en general está muy correlacionada con la gravedad de la depresión, de manera que si bien está relacionada con resultados más deficientes en general, estos resultados pueden explicarse mejor si se considera la gravedad total. Esto subraya la importancia de garantizar que los predictores putativos representen los medios más fáciles o más directos de medir un fenómeno. A continuación se describe con más detalle la utilidad de la gravedad total en este sentido.

La depresión atípica ha sido difícil de establecer como un predictor potente del desenlace, debido a problemas para distinguir los síntomas individuales de un subtipo verdadero. La evidencia empírica señaló que, si bien son frecuentes los signos neurovegetativos invertidos –hipersomnia más que insomnio, o hiperfagia más que pérdida del apetito–, no necesariamente representan un subgrupo distintivo. Es decir, muchos pacientes pueden experimentar uno o el otro. Lo que es peor, puesto que los síntomas pueden fluctuar con el tiempo y en los diferentes episodios, la determinación de que un paciente cumple los criterios para este subtipo probablemente dependa de en qué momento de la evolución del episodio se valore al paciente.

En tiempos más recientes, Fava et al.¹⁴ señalaron subtipos de depresión adicionales sobre la base de cuestionarios incluidos en la evaluación inicial para los participantes en el estudio clínico – en concreto, resaltando la noción de la depresión hostil (irritable) y ansiosa–. Estas dos pronostican firmemente resultados más deficientes en los múltiples estudios¹⁵. Sin embargo, además de la correlación entre sí, también se correlacionan con la gravedad total, y al igual que otros subtipos clínicos, pueden fluctuar en un mismo episodio.

La depresión ansiosa en particular recibió cierto apoyo del estudio STAR*D (Alternativas de Tratamientos Secuenciales para Aliviar la Depresión), en el que pronosticó una peor respuesta al tratamiento¹⁶. No obstante, un esfuerzo de replicación subsiguiente en el estudio GENDEP (Fármacos Terapéuticos para la Depresión Basados en el Genoma), no proporcionó más apoyo¹⁷. Esta falta de replicación puede señalar la importancia de tomar en cuenta poblaciones de referencia al tratar de derivar factores predictores.

Uno de los predictores de desenlace reciente más robustos fue el descrito por Uher et al.¹⁷ utilizando resultados de análisis de factores en lugar de los subtipos depresivos tradicionales. Determinaron que una dimensión sintomática de actividad de interés al inicio –que captaba un interés deficiente, menor actividad, indecisión y anhedonia– se relacionaba firmemente con un desenlace deficiente, tanto en el estudio GENDEP como en el más extenso STAR*D. Esta relación persistió pese al control con respecto a la gravedad general y el tipo de antidepresivo.

Como uno de los predictores de resultados mejor validados aparte de la gravedad total, parecería que el factor de actividad de interés representaría un buen punto de partida para la estratificación. El hecho de que esto no se ha aplicado se debe en parte a la falta de disposición de casi todos los consultorios clínicos de utilizar evaluación sistemática de síntomas, no obstante la imposición del Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) en contextos de atención primaria. Este obstáculo se analiza con más detalle adelante.

Notablemente, los esfuerzos para identificar predictores de la respuesta diferente al tratamiento (a menudo descritos como moderadores de respuesta)¹⁸

también datan de los albores de las psicoterapias estructuradas. Estas investigaciones a menudo se enfocan en escalas específicas que cuantifican la diana de una clase específica de intervención. Por ejemplo, la Escala de Auto-Eficacia en la Adaptación fue un predictor de respuesta a la psicoterapia cognitiva-conductual aplicada por teléfono o en persona¹⁹.

Otra estrategia trata de integrar características sociodemográficas y clínicas para prever la resistencia al tratamiento en el trastorno depresivo mayor. De entre un grupo más extenso de variables, los síntomas predictores de resistencia al tratamiento fueron insomnio y disminución de la energía, junto con elementos de los antecedentes como traumatismo, exposición, trastorno por estrés postraumático e incluso síntomas psicóticos leves. En una cohorte de validación independiente también obtenida del estudio STAR*D, pero de diferentes centros, la especificidad para la depresión resistente al tratamiento superó 0,91, aunque la sensibilidad fue más baja en 0,26²⁰. Este estudio también produjo una herramienta de visualización de riesgo (<http://trdrisk.mgh-edd.org>) cuyo propósito fue promover la implementación de esfuerzos similares que integran datos clínicos y genómicos.

El empleo de cualquiera de estos predictores sencillos de ninguna manera impediría el uso de predictores biológicos según se identifiquen. De hecho, incluso un modelo inicial simple sería una base valiosa para la comparación con modelos más nuevos, un punto de partida para mejorar, añadiendo predictores biológicos o de otra índole. En este contexto, los modelos como la mejora neta de la reclasificación²¹ pueden ser más útiles para comprender cómo el añadir un nuevo marcador mejora la predicción, en comparación con la métrica estándar como la curva de eficacia diagnóstica²².

Predictores genéticos y genómicos

Entre los posibles predictores biológicos de resultados, durante dos décadas o más se ha sabido que la variación en el citocromo P450 (CYP450) influye en las concentraciones sanguíneas de múltiples fármacos. A diferencia de la mayor parte de las relaciones genéticas, se han descrito las implicaciones funcionales de las variaciones clave, es decir, se conocen

alelos específicos que aumentan o disminuyen la actividad de la enzima de una manera previsible²³.

El reto central para el empleo de las pruebas de CYP450 para la prescripción de antidepresivo se deriva de la falta de una relación clara entre las concentraciones sanguíneas y la eficacia o los efectos adversos. En los extremos, alguna relación es intuitiva: individuos con concentraciones sanguíneas no detectables no responderán a los verdaderos efectos del fármaco (aunque todavía pueden responder al placebo); los individuos con concentraciones sanguíneas supraterapéuticas debieran tener más probabilidades de experimentar efectos adversos. Sin embargo, para la mayor parte de los antidepresivos, ha sido difícil documentar incluso una relación dosis-respuesta simple.

Dada la relación más clara de la eficacia (y toxicidad) de los tricíclicos con las concentraciones sanguíneas, no es sorprendente que esta sea la clase de antidepresivos con la evidencia más sólida de que las pruebas de CYP450 posiblemente aportarán información para la administración. Lamentablemente, pese a esfuerzos considerables invertidos en desarrollar y promover las directrices para la administración basada en CYP450, esta clase en gran parte ha sido superada por otros antidepresivos con base en la eficacia equivalente o el índice terapéutico más amplio (es decir, mayor margen de seguridad). Así que la intervención donde puede ser más factible la medicina de prescripción en el tratamiento de la depresión, es ahora también la menos clínicamente útil. El plazo en el análisis de decisión para esta situación es una opción dominante: en casi todas las circunstancias, la rentabilidad del tratamiento tricíclico guiado por CYP450 será menos que la de simplemente prescribir un genérico no tricíclico.

Para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), no se ha dilucidado del todo el efecto de la variación de CYP450. La mayor parte de los SSRI y los SNRI son sustratos para uno de los sistemas enzimáticos de CYP450 frecuentes, si es posible hacer predicciones en torno a los cambios en las concentraciones sanguíneas. No obstante, no está tan claro lo que estas concentraciones significan: con la posible excepción de datos

moderados en torno a la fluoxetina^{24,25} y la venlafaxina²⁶, las dosis más altas dentro del rango terapéutico en general no han demostrado más eficacia en las dosis más bajas. La evidencia de una deficiente tolerabilidad a dosis más altas raras veces se estudia directamente, sobre todo por lo que respecta a su relación con la CYP450: un estudio señaló que los metabolizadores del sustrato de CYP450 2C19 citalopram experimentaban una tolerabilidad más deficiente con este tratamiento²⁷.

Además, aun en las circunstancias en las que son importantes las concentraciones sanguíneas del fármaco, la variación en la CYP450 es sólo un factor que contribuye a tales concentraciones. Múltiples factores ambientales, como la dieta y otros medicamentos (al igual que otras variaciones genéticas no medidas) pueden ser importantes. Una ilustración de estos efectos fue un estudio de pacientes tratados con venlafaxina que analizó el cociente plasmático de venlafaxina con su metabolito desvenlafaxina a fin de definir a los individuos que eran metabolizadores “funcionalmente” deficientes. En general, un 27% de los individuos al parecer eran metabolizadores deficientes, aun cuando sólo el 4% eran metabolizadores deficientes de CYP450 2D6 desde el punto de vista genotípico²⁸.

Dado que la venlafaxina es el profármaco de la desvenlafaxina, podría plantearse que los individuos que son metabolizadores deficientes de CYP450 2D6 tienen menos probabilidades de responder al tratamiento (ya que tendrán concentraciones eficaces muy bajas del fármaco activo). De hecho, en los cuatro estudios sobre venlafaxina, los metabolizadores deficientes tuvieron menos probabilidades de lograr la remisión que los metabolizadores de tipo silvestre²⁹.

Otros biomarcadores

Los esfuerzos por identificar a predictores de la respuesta diferente al tratamiento antidepresivo basados en la sangre y en otras medidas periféricas, datan de los albores de la psicofarmacología. La prueba de supresión con dexametasona (que al principio se consideró para diagnosticar depresión, y más tarde se empleó como guía para el tratamiento) representa un caso precautorio útil de una herramienta diagnóstica desplegada en psiquiatría,

sin considerar suficientemente su utilidad, o incluso lo que exactamente predecía^{30,31}.

Un ejemplo de un predictor prototípico podría ser la proteína C-reactiva (CRP), un marcador de inflamación asociado a enfermedad cardiovascular. En el estudio GENDEP, se identificó una interacción tratamiento según predictor notable —exactamente del tipo que podría servir de información para la selección del tratamiento— con CRP. En concreto, la mejora sintomática fue mayor con el tratamiento mediante escitalopram en individuos con concentraciones de CRP inferiores a 1 mg/L, en tanto que fue mayor con el tratamiento mediante nortriptilina en individuos con concentraciones de CRP superiores a 1 mg/L. No obstante, dada la tolerabilidad más deficiente de los antidepresores tricíclicos, la diferencia moderada en la eficacia (tres puntos en la Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión) puede no ser suficiente para justificar la utilización preferente de nortriptilina, aun en el último subgrupo de pacientes. Si bien existen algunos modelos para definir la significación clínica —véase, por ejemplo, la calculadora en depressiontools.org³²— la magnitud de efecto necesaria para la utilidad de un determinado factor predictor depende decisivamente de su contexto.

Otros múltiples marcadores mínimamente invasivos se están investigando activamente para la predicción de la respuesta. Las neuroimágenes funcionales han sido tal vez las más estudiadas con resultados interesantes, pero no definitivos, lo cual no es sorprendente dadas las cohortes relativamente pequeñas que se han estudiado. Asimismo, la electroencefalografía cuantitativa se ha aplicado para predecir el resultado del tratamiento general o la respuesta diferencial. En un estudio pequeño representativo, una medida de los registros frontales al inicio y en la semana uno se asoció a la rapidez y probabilidad de respuesta al escitalopram en el curso de 13 semanas³³, lo cual es congruente con un estudio preliminar previo en que se utilizó fluoxetina³⁴. Es importante destacar que el estudio preliminar incluyó un grupo con placebo en el que no se identificó tal relación. No obstante, como se señaló antes, la falta de algún fármaco comparativo confunde la especificidad de este efecto. Otro aspecto notable de estos estudios es la inclusión

de un lapso de seguimiento después del inicio (semana 1) en el biomarcador. La predicción del resultado con base en la exposición al tratamiento a corto plazo, si bien no es una estrategia estándar en psicofarmacología, puede ser más fácil que basarse únicamente en medidas iniciales.

Aleccionamiento de profesionales clínicos y pacientes

Además del aleccionamiento al paciente, la experiencia preliminar con las pruebas genómicas parecen indicar la necesidad y la utilidad del aleccionamiento del profesional clínico³⁵, por lo que respecta a cómo presentar los resultados a los pacientes y a las familias. Estas pruebas suelen generar resultados probabilísticos, muy diferentes del resultado dicotómico que generan muchas otras pruebas en medicina, aunque frecuentes en otros campos como el cáncer, donde las estimaciones de la supervivencia son la moneda oficial. En un estudio farmacogenómico preliminar de la respuesta al antidepresivo, sólo un cuarto de los pacientes que dieron su consentimiento pudieron indicar una comprensión de tales pruebas³⁶.

Una inquietud específica en farmacología es la mala interpretación de los resultados de CYP450 como contraindicación para un medicamento o clase de medicamentos. En vista de la escasez relativa de buenas opciones terapéuticas, sobre todo para los pacientes que no remiten con tratamientos de primera opción, descartar una medicación innecesariamente puede tener grandes consecuencias. En realidad, los metabolizadores de tipo no silvestre simplemente necesitan un ajuste más cauteloso e informado: los que son metabolizadores resistentes necesitan dosis más bajas de fármacos-sustrato, en tanto que los que son metabolizadores ultrarrápidos pueden necesitar dosis que superan a la justificada en la información para prescribir, autorizada por la FDA, aunque todavía con ajuste cuidadoso. Si bien, el evitar simplemente fármacos-sustrato es un factor heurístico básico que puede ser adecuado cuando se seleccionan tratamientos iniciales, tal heurística en realidad puede ser perjudicial a medida que se reduce el rango de opciones aceptables. Para este fin, la tendencia a presentar los resultados de CYP450 con códigos de colores –enunciando sustratos

en rojo, o con un signo de suspensión, por ejemplo– puede no ser útil.

Tanto para los medicamentos como para las herramientas diagnósticas, el aleccionamiento del profesional clínico puede ser obligado por la FDA dentro del proceso de aprobación, como parte de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgo³⁷. Puede ser necesario un aleccionamiento similar para algunas intervenciones dirigidas a la personalización de la prescripción de antidepresivos, aunque sólo sea para limitar las consecuencias de la mala interpretación de los resultados de la prueba.

Procurar la estratificación, no la coincidencia del tratamiento

Aun cuando no podemos identificar predictores específicos de medicación, puede ser todavía extremadamente útil distinguir grupos con alto o bajo riesgo. Tres ejemplos comprenden una mayor gravedad de la depresión, el factor de energía de interés identificado por Uher et al¹⁷ y la puntuación del riesgo de resistencia al tratamiento antes descrita: hasta el momento, cada uno de éstos parece ser un predictor del resultado más deficiente en general, más que una característica que identifique un tratamiento óptimo. Así que si bien la existencia de un mayor riesgo puede no ayudar a la selección de un tratamiento individual –venlafaxina frente a fluoxetina, por ejemplo– puede en cambio indicar que un paciente específico necesita tratamiento más intensivo en general. Los individuos con alto riesgo de resistencia al tratamiento podrían seleccionarse para intervenciones más intensivas –tratamiento combinado o incorporación de psicoterapia cognitiva-conductual– o incluso evaluaciones más radicales, como la interconsulta al especialista o la aplicación de herramientas diagnósticas más intensivas.

Nuestro enfoque en la falta de respuesta inicial debe cambiar

Protocolos y distribución aleatoria

Irónicamente, moverse hacia la medicina más verdaderamente personalizada puede precisar alejarse de los medios habituales de personalización mediante la incorporación de pacientes a un tratamiento

basado en protocolo, de una manera muy parecida a como ocurre con las quimioterapias antineoplásicas en los centros médicos académicos. Aunque los profesionales clínicos sostienen la importancia de la personalización artesanal, desconocemos si existen datos empíricos que indiquen que tales estrategias mejoren con la selección de tratamiento uniforme o normalizado (selección mucho menos aleatoria en un pequeño número de opciones similares). Tanto como le duele al psicofarmacólogo experto reconocer este aspecto, en general el profesional clínico está en equilibrio entre las múltiples estrategias de siguiente paso. El resultado de encuestas recientes refuerzan este punto³. Sin embargo, si se reconociera y se revelara esta realidad incómoda (“Existen varios pasos siguientes aceptables, vamos a dejar que la computadora seleccione el primero que hay que tratar”), es posible que se pudieran investigar diferentes estrategias.

Medición sistemática de resultados

Un problema relacionado sigue siendo la renuencia de los profesionales clínicos a incorporar la medición sistemática de resultados –cualquier resultado– en sus ejercicios clínicos. Los motivos de esta resistencia son múltiples: las medidas pueden ser dilatadas, raras veces están bien integradas en el flujo del trabajo clínico y no logran capturar la amplitud de la sintomatología depresiva que los profesionales clínicos sienten que necesitan. Si bien se reconoce con menos frecuencia, tal medición probablemente también cree un sesgo para la acción: es decir, identificar síntomas crea más requisitos en los cuales basarse para tratar de resolver estos síntomas, o una potencial responsabilidad por no actuar con base en ellos.

Muchos sistemas de salud han elegido invertir en el PHQ-9, una herramienta de detección de la depresión, con escasa utilidad para medir el resultado (un rol que nunca pretendía desempeñar). En tiempos más recientes, dirigido en parte por movimientos destinados a una atención más centrada en el paciente seguida del apoyo económico del Instituto de Investigación de Resultados Centrado en el Paciente, ha crecido el entusiasmo por los resultados comunicados por el paciente, sobre todo medidas del estado funcional y la calidad de vida.

Parece razonable medir la mejoría lograda con intervenciones psiquiátricas de una manera sistemática. Para los médicos clínicos que argumentan que el PHQ-9 capta sólo una cantidad limitada del beneficio que proporcionan, una respuesta adecuada es que están de acuerdo y preguntar qué medidas mejores se pueden utilizar. No importa lo que hagan las intervenciones psicosociales y farmacológicas en la depresión, debiera ser posible medirlo. Es necesario descubrir medidas menos intrusivas y mejor integradas, o se necesitan proporcionar más recursos para los profesionales clínicos, a fin de incorporar tales medidas. No obstante, la exageración masiva actualmente apegada a los dispositivos de vigilancia ambulatoria, las herramientas de encuestas basadas en el teléfono celular pueden ayudar a llenar este vacío³⁸, siempre y cuando se puedan desarrollar mejores plataformas para integrar de manera segura y eficiente estos datos para uso por los profesionales clínicos.

Utilización de los registros médicos electrónicos y otras extensas series de datos

Sin embargo, otra oportunidad más para mejorar la precisión en el tratamiento antidepresivo proviene de la disponibilidad creciente de extensas series de datos clínicos, es decir, registros médicos electrónicos, con o sin enlaces a biobancos. Estas series de datos proporcionan un rico tesoro de detalles clínicos que típicamente superan con mucho a lo que está disponible en las series de datos de demandas de salud empleadas para estudios de farmacovigilancia e investigación de servicios de salud³⁹. En comparación con los estudios clínicos estándar, los pacientes y los resultados probablemente son más generalizables, ya que evitan los sesgos inherentes al reclutamiento de pacientes. Cuando se dispone de materiales biológicos –DNA o plasma, por ejemplo– estos recursos también permiten estudios de biomarcadores *in silico* muy eficientes.

Hemos demostrado previamente la utilidad de los registros médicos electrónicos para definir los resultados del tratamiento antidepresivo⁴⁰ y aplicado estas métricas para caracterizar predictores clínicos⁴¹ y genéticos⁴² de la falta de respuesta. Un beneficio menos bien apreciado de tales extensas cohortes es la

capacidad para estudiar efectos adversos relativamente infrecuentes pero graves, como la insuficiencia renal asociada al litio⁴³. Estos diseños también facilitan la investigación de efectos farmacológicos cuantitativos, como el aumento de peso relacionado con antidepresivos⁴⁴ o la prolongación del intervalo QT⁴⁵.

No obstante, algunas salvedades importantes se aplican a los enfoques que utilizan registros médicos electrónicos o registros de salud nacional. En primer lugar, la asignación de tratamiento no es aleatorizada, de manera que el riesgo de confusión –sobre todo confusión por la indicación, en la cual la indicación para un tratamiento específico confunde el resultado– es sustancial (para un ejemplo de la repercusión de tal factor de confusión, véase el estudio realizado por Gallagher et al⁴¹, en el cual el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides se asoció a un resultado más deficiente de tratamiento antidepresivo hasta que se controló la indicación –por ejemplo, el dolor–). Los métodos estadísticos pueden ayudar a controlar el sesgo, pero no se puede descartar enteramente el riesgo de factores de confusión. En segundo lugar, la atención clínica suele incluir medidas menos precisas del resultado, así como otras covariables clínicas relevantes. En algunos casos, las medidas sustitutivas pueden ser suficientes (hospitalización, cambios de tratamiento), pero los resultados tradicionales de los estudios clínicos, como la remisión y la respuesta son más difíciles de caracterizar. De hecho, una observación de estudios basados en registros médicos electrónicos⁴⁰ (y congruente con algunos estudios de cohortes de trastorno afectivo)⁴⁶ es el grado en el cual las definiciones episódicas de depresión posiblemente subestiman la cronicidad y la persistencia de síntomas residuales relativos a las cohortes clínicas.

¿Se necesitarán estudios aleatorizados de medicina de precisión?

Pese a la utilidad de los enfoques alternativos, los estudios aleatorizados controlados siguen siendo la norma de referencia para investigar nuevas intervenciones, farmacológicas o de otro tipo. Aun para la farmacoterapia, ha habido una innovación continuada en el diseño y la realización de tales estudios. Sin embargo, para las pruebas diagnósticas, el diseño óptimo de

los estudios aleatorizados sigue estando sujeto a debate. Por ejemplo, si los sujetos se van a distribuir de manera aleatoria al tratamiento guiado por análisis, en comparación con el tratamiento usual, ¿cuán limitado o algorítmico debiera ser el tratamiento habitual? ¿Debieran los profesionales clínicos permanecer sin enmascaramiento o debieran recibir un informe “simulado” o no informativo? En el último caso, es ético retrasar los resultados de la notificación (o incluso informar resultados engañosos) y ¿podrán los profesionales clínicos distinguir un estudio no informativo de un placebo? El diseño de un grupo con tratamiento habitual es muy difícil, ya que la tendencia es a reducir la heterogeneidad haciendo esta intervención más estructurada y algorítmica. Sin embargo, como lo hemos señalado, el patrón de tratamiento dista de ser algorítmico por el momento, de manera que esta clase de comparación es artificial y en sí posiblemente mejora los resultados⁴⁷.

Otro problema práctico adicional es decidir quién debiera pagar por este estudio. Si se desarrollan herramientas por una entidad lucrativa, es aceptable exigir que tal entidad financie tales estudios. Sin embargo, este obstáculo puede ser prohibitivo para las compañías más pequeñas o pruebas menos costosas. La estructura reguladora cambiante en Estados Unidos, en la cual la FDA ha permitido comercializar pruebas desarrolladas por el laboratorio sin un análisis previo a la comercialización, pero ha indicado que pretende aumentar la vigilancia de esta vía⁴⁸, es probable que aumenten las presiones para llevar a cabo tales estudios aleatorizados, si no los recursos disponibles.

Hasta el momento, se dispone de un estudio aleatorizado pequeño para la prescripción de antidepresivo, que se basa en un grupo de variantes de CYP450 (2D6, 2C19 y 1A2), así como algunas variantes farmacodinámicas comunes. Entre 51 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor, que fueron objeto de seguimiento durante ocho semanas, la magnitud de la mejoría fue numérica pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con tratamiento habitual (19%) y con tratamiento guiado por el ensayo (31%): $p = 0,3$. Uno de los dos estudios de cohortes sin enmascaramiento que utilizaron el mismo ensayo identificó una mejoría significati-

vamente mayor en el grupo de tratamiento guiado por el ensayo⁴⁹. Ante la falta de enmascaramiento o consideración de la repercusión de predictores individuales, las estimaciones de beneficio asociado a variantes específicas espera estudios aleatorizados.

Mientras tanto, los registros médicos electrónicos o los datos de reclamaciones pueden ayudar a comprender la repercusión potencial de los predictores putativos de la respuesta. Un método utiliza el análisis de rentabilidad para analizar el efecto de un predictor, con base en otras suposiciones sobre los costos de tratamiento y los resultados. En una ilustración de este enfoque, previamente desarrollamos un modelo basado en datos del estudio STAR*D⁵⁰, considerando un predictor de respuesta diferencial a los SSRI. Según algunas premisas, una diferencia incluso moderada entre los tratamientos no fue rentable simplemente porque el empleo de un antidepresivo alternativo fue una opción dominante (mejor). Por otra parte, para una prueba de bajo costo, cuando la probabilidad de una prueba informativa es alta, incluso las magnitudes de efecto relativamente moderadas podrían ser rentables.

Una limitación importante en todos estos modelos es la necesidad de hacer múltiples suposiciones en torno a costos, probabilidades y utilidades. Su valor radica principalmente en esclarecer las circunstancias en que la medicina de precisión probablemente sea más útil en la prescripción de antidepresivo, como un medio de diseñar futuras intervenciones.

Otra perspectiva sobre la rentabilidad proviene de la investigación de bases de datos de reclamaciones de seguro, en las cuales algunos pacientes ya han recibido pruebas farmacogenómicas. Para el ensayo con el estudio aleatorizado negativo antes descrito, esta investigación reveló que los individuos que reciben medicamentos señalados como “menos convenientes”, con base en un algoritmo que incorpora múltiples variantes, se incurrió en más costos de atención médica el año pasado⁵¹. El que tales individuos con alto costo representan una población óptima para el despliegue de la medicina de precisión es una hipótesis interesante, pero a la vez no probada.

Una valoración directa pero no aleatorizada de la rentabilidad proviene de

otro estudio de datos de reclamaciones de salud en que se comparó una cohorte de 111 individuos que habían recibido una prueba comercial que combina CYP450 y variantes farmacodinámicas con una cohorte equiparada en cuanto a puntuación de propensión que no recibió pruebas⁵². Si bien no hay un sustitutivo para la distribución aleatoria, este método permite cierto control de los factores de confusión, al igualar un grupo no expuesto (no probado) lo más cercanamente posible con el grupo evaluado. Este estudio reveló, después de la equiparación y el ajuste, que los costos de tratamiento ambulatorio fueron 9,5% más bajos en pacientes evaluados. También identificó la mejora en el cumplimiento de la medicación entre el grupo evaluado. No obstante, al igual que otros estudios de resultados de pruebas farmacogenómicas, la falta de análisis según variante individual, impide una comprensión de los elementos de ensayo más importantes para la predicción.

CONCLUSIONES

La medicina personalizada ya es una realidad en el tratamiento de la depresión, pero la medicina de precisión no lo es; es decir, si bien los profesionales clínicos suelen intentar la coincidencia de los tratamientos con los pacientes, estas estrategias no están ni sistemática ni empíricamente respaldadas. Hacer la transición a la medicina de precisión, en primer lugar, precisará comprometerse al ejercicio sistemático de la medicina: seguir algoritmos o directrices, y medir los resultados en el paciente como guía para la toma de decisiones. Si los médicos capacitados para basarse en el arte de la medicina no pueden hacer esta transición, es probable que los profesionales clínicos, las enfermeras y los farmacéuticos lo harán por ellos. En segundo lugar, precisarán una disponibilidad para comenzar a estudiar y desplegar instrumentos de estratificación del riesgo que pueden no ser perfectos, sino más bien mejores que el patrón de tratamiento actual. Otro beneficio de estos dos pasos será una aceleración de la capacidad para desarrollar e investigar nuevas estrategias en personalización, ya que se volverá más sencillo identificar biomarcadores y estudiarlos en esas cohortes clínicas.

La evidencia de estudios de eficacia y de cohortes clínicas indica que muchos pacientes no se benefician bien de los tratamientos antidepresivos existentes. Tratar de lograr una coincidencia con el tratamiento más preciso, ayudará a garantizar desenlaces óptimos, aun cuando en el campo se traten de lograr mejores opciones de tratamiento.

BIGLIOGRAFÍA

1. Johnson CF, Dougall NJ, Williams B et al. Patient factors associated with SSRI dose for depression treatment in general practice: a primary care cross sectional study. *BMC Family Pract* 2014;15:210.
2. von Wolff A, Meister R, Harter M et al. Treatment patterns in inpatient depression care. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016;25:55-67.
3. Goldberg JF, Freeman MP, Balon R et al. The American Society of Clinical Psychopharmacology Survey of Psychopharmacologists' Practice Patterns for the Treatment of Mood Disorders. *Depress Anxiety* 2015;32:605-13.
4. Herbild L, Bech M, Gyrd-Hansen D. Estimating the Danish populations' preferences for pharmacogenetic testing using a discrete choice experiment. The case of treating depression. *Value Health* 2009;12:560-7.
5. National Research Council of the National Academies. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington: National Academies Press, 2011.
6. US Food and Drug Administration. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling 2014. www.fda.gov.
7. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
8. Preskorn SH. *Outpatient management of depression: a guide for the primary-care practitioner*, 2nd ed. Caddo: Professional Communications, 1999.
9. Fountoulakis KN, Möller HJ. Antidepressant drugs and the response in the placebo group: the real problem lies in our understanding of the issue. *J Psychopharmacol* 2012;26:744-50.
10. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000;2:249-55.

11. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
12. Lee CS, Cheng AT. Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2014;370:1859-60.
13. Chen CH, Lee CS, Lee MT et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2014;370:119-28.
14. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42:568-76.
15. Perlis RH, Uher R, Ostacher M et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:351-60.
16. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
17. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
18. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A et al. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001;158:848-56.
19. Stiles-Shields C, Corden ME, Kwasny MJ et al. Predictors of outcome for telephone and faceto-face administered cognitive behavioral therapy for depression. *Psychol Med* 2015;45:3205-15.
20. Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:7-14.
21. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Demyer OV. Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models. *Stat Med* 2012;31:101-13.
22. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
23. De Gregori M, Allegri M, De Gregori S et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab* 2010;11: 276-82.
24. Fava M, Alpert J, Nierenberg A et al. Doubleblind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:379-87.
25. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a doubleblind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-4.
26. Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:249-62.
27. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:1-9.
28. Preskorn SH, Kane CP, Lobello K et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry* 2013;74:614-21.
29. Lobello KW, Preskorn SH, Guico-Pabia CJ et al. Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: a secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1482-7.
30. Baldessarini RJ, Arana GW. Does the dexamethasone suppression test have clinical utility in psychiatry? *J Clin Psychiatry* 1985;46:25-9.
31. Perlis RH. Translating biomarkers to clinical practice. *Mol Psychiatry* 2011;16:1076-87.
32. Uher R, Tansey KE, Malki K et al. Biomarkers predicting treatment outcome in depression: what is clinically significant? *Pharmacogenomics* 2012;13:233-40.
33. Cook IA, Hunter AM, Gilmer WS et al. Quantitative electroencephalogram biomarkers for predicting likelihood and speed of achieving sustained remission in major depression: a report from the biomarkers for rapid identification of treatment effectiveness in major depression (BRITE-MD) trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74:51-6.
34. Hunter AM, Cook IA, Greenwald SD et al. The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J Clin Neurophysiol* 2011;28: 478-82.
35. Roberts JS, Chen CA, Uhlmann WR et al. Effectiveness of a condensed protocol for disclosing APOE genotype and providing risk education for Alzheimer disease. *Genet Med* 2012;14:742-8.
36. Rose D, Russo J, Wykes T. Taking part in a pharmacogenetic clinical trial: assessment of trial participants understanding of information disclosed during the informed consent process. *BMC Med Ethics* 2013;14:34.
37. US Food and Drug Administration. Risk evaluation and mitigation strategies 2015. www.fda.gov.
38. Marcano Belisario JS, Jamsek J, Huckvale K et al. Comparison of self-administered survey questionnaire responses collected using mobile apps versus other methods. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:MR000042.
39. Kohane IS. Using electronic health records to drive discovery in disease genomics. *Nat Rev Genet* 2011;12:417-28.
40. Perlis RH, Iosifescu DV, Castro VM et al. Using electronic medical records to enable largescale studies in psychiatry: treatment resistant depression as a model. *Psychol Med* 2012;42:41-50.
41. Gallagher PJ, Castro V, Fava M et al. Antidepressant response in patients with major depression exposed to NSAIDs: a pharmacovigilance study. *Am J Psychiatry* 2012;169:1065-72.
42. O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM et al. Rare copy number variation in treatment-resistant major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:536-41.
43. Castro VM, Roberson AM, McCoy T et al. Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:1138-43.
44. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC et al. An electronic health records study of longterm weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
45. Castro VM, Clements CC, Murphy SN et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:f288.
46. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 2009;11:391-400.
47. Guo T, Xiang YT, Xiao L et al. Measurement-based care versus standard care for major depression: a randomized controlled trial with blind raters. *Am J Psychiatry* 2015;172:1004-13.
48. US Food and Drug Administration. Laboratory developed tests 2015. www.fda.gov.
49. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry* 2012;2:e172.
50. Perlis RH, Patrick A, Smoller JW et al. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A costeffectiveness analysis based on data from the STAR*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:2227-36.
51. Winner J, Allen JD, Altar CA et al. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry* 2013;3:e242.
52. Fagerness J, Fonseca E, Hess GP et al. Pharmacogenetic-guided psychiatric intervention associated with increased adherence and cost savings. *Am J Manag Care* 2014;20:e146-56.

DOI:10.1002/wps.20345

Tomando en cuenta a la “persona” deprimida antes de pasar a la medicina personalizada o de precisión

Los profesionales clínicos y los pacientes con depresión mayor afrontan la brecha entre las directrices producidas por la medicina basada en evidencia y los patrones de prescripción que surgen de la medicina basada en la experiencia, así como la brecha entre la prescripción artesanal y el canto de sirenas de la personalización, la estratificación y la medicina de precisión.

El refinado estudio de Perlis describe los múltiples retos que conlleva abandonar la personalización para lograr la precisión en la farmacoterapia de la depresión¹. En la actualidad, los médicos en realidad practican alguna forma de personalización al tomar en cuenta las características de los síntomas del paciente, así como la toxicidad y tolerabilidad de los diferentes antidepresivos, aunque tomar en cuenta el perfil sintomático no está apoyado empíricamente o bien, lo está en forma deficiente. De hecho, la elección de un antidepresivo específico se basa principalmente en la presentación de un síntoma específico (52%) o el deseo de evitar un efecto secundario específico (49%) y los síntomas específicos considerados son principalmente ansiedad (20%), insomnio (18%) y fatiga (14%)².

Antes que el tratamiento antidepresivo pueda comenzar a moverse desde la prescripción artesanal hasta la medicina de precisión, se deben abordar varios problemas. Tomar en cuenta el “alma” (el individuo, la persona real, así como la enfermedad) y no sólo la “persona” (máscara, carácter impuesto por nuestras herramientas diagnósticas y de evaluación) parece obligatorio.

Es dudoso que los estudios controlados aleatorizados (RCT) realmente representen la norma de referencia: “nunca antes han sido tan evidentes las inadecuaciones de las RCT para tantos; sin embargo, al mismo tiempo, nunca antes los que han estado en la posición de autoridad –desde los que establecen reglamentos hasta las autoridades y los médicos– se han basado tan ampliamente en la evidencia derivada de RCT”³. Las estimaciones de la eficacia se suelen basar en los RCT, pero sólo casi un 10% a un 20% de los pacientes del ejercicio clínico cotidiano “encajan” en los criterios de exclusión e inclusión.

Por otra parte, las estimaciones de la eficacia obtenidas de RCT dependen considerablemente del diseño del estudio: tasas de respuesta del 52% y el 34%

para el antidepresivo y el placebo, respectivamente, en estudios de dos grupos, del 58% y el 45% en estudios de tres grupos (dos grupos con antidepresivo, un grupo con placebo) y del 65% en estudios que comparan dos antidepresivos; estas diferencias sólo pueden ser explicables por la probabilidad cambiante de recibir placebo: 50%, 33% y 0%, respectivamente⁴.

También se demostró el rol de las expectativas de los pacientes mediante un estudio que compara sertralina, hipérico y placebo, que no reveló ningún efecto del tratamiento asignado sobre la mejora clínica, pero un efecto importante de la adivinación del paciente con respecto a cuál tratamiento se le asignó: los pacientes que adivinaron tomar sertralina o hipérico tuvieron tasas de respuesta significativamente más altas (56% y 68%, respectivamente) que los pacientes que adivinaron tomar placebo (24%)⁵.

Muchos pacientes tienen actitudes ambivalentes hacia los antidepresivos que influyen definitivamente en el resultado: pacientes con una actitud muy negativa, neutral o muy positiva hacia la utilización de antidepresivos al inicio, resultaron con tasas de respuesta al placebo de 34%, 36% y 56%, respectivamente, y tasas de respuesta a antidepresivo de 51%, 56% y 69%, respectivamente⁶.

Las características sociodemográficas raras veces se toman en cuenta, pero variables como vivir con otras personas (en comparación con vivir solo) o ser desempleado (por contraposición a ser empleado) influyó considerablemente en el resultado del tratamiento antidepresivo (OR: 2,81 y 0,27, respectivamente)⁷. Asimismo, hay un debate continuo con respecto a si tomar en cuenta la preferencia del paciente por la farmacoterapia o la psicoterapia influye en el pronóstico. Todos estos aspectos se deben considerar antes que tratemos de mejorar nuestros tratamientos de la depresión, sea personalización, estratificación o medicina de precisión.

Además, la “persona” de los criterios diagnósticos y de los instrumentos de evaluación sólo parcialmente representa el “ánima” del paciente y de la enfermedad depresiva. No se puede comprender cabalmente un episodio de depresión mayor mediante los nueve criterios del DSM o los diez de la ICD o mediante

los diez apartados de la Escala de Montgomery-Åsberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS), los 17 de la Escala de Hamilton para la Depresión (HAMD) o los treinta del Inventario de la Sintomatología Depresiva (IDS).

Una limitación importante de los criterios del DSM para el episodio de depresión mayor es la heterogeneidad masiva que producen: son posibles combinaciones casi interminables de criterios. De hecho, cuando se necesitan cinco de nueve criterios y, además, la mayor parte de estos criterios son compuestos (por ejemplo, retraso psicomotor o agitación), dos pacientes con episodio de depresión mayor no pueden tener síntomas en común. Esto desde luego dificulta el tratamiento “personalizado”, así como la investigación clínica y etiopatogénica.

Al evaluar el cambio durante el tratamiento, las escalas de evaluación estándar afrontan los mismos problemas. Asimismo, la HAMD cubre gran parte de los síntomas de ansiedad y neurovegetativos asociados, en tanto que el IDS tiene una versión de 16 apartados que reflejan muy de cerca los criterios del DSM y una versión de 30 apartados que añaden síntomas que se suelen asociar (ansiedad, irritabilidad) y apartados relevantes a los “subtipos” de depresión. Los síntomas de depresión del DSM (incluidos en la versión de 16 apartados del IDS) no parecen tener mayor relevancia clínica que los síntomas que no corresponden al DSM (adicionalmente representados en la versión de 30 apartados del IDS) con respecto a su centralidad (conectividad de cada síntoma con todos los demás síntomas) o su relación con el funcionamiento psicosocial o el estrés cotidiano⁸.

Por otra parte, los criterios, signos y síntomas que utilizamos para el diagnóstico y la evaluación no reflejan las inquietudes del paciente. ¿Quién es el juez? Se ha documentado que los médicos tienen diferencias significativas con respecto a los pacientes en cuanto a lo que consideran importante para “curarse de la depresión”. En el caso de los médicos, los principales cinco apartados son los sentimientos negativos, sentirse deprimido, tener escaso interés o placer, perturbación de la vida social y sentirse cansado, en tanto que los pacientes con los principales cinco apartados son “en qué medida es significativa la vida”, “qué

tanto se disfruta la vida”, “cuán satisfecho se está consigo mismo”, “cuánta capacidad se tiene para concentrarse” y “sentimientos negativos”⁹. Los pacientes confieren más importancia al restablecimiento del estado de ánimo positivo y el funcionamiento cognitivo y a la disminución del estado de ánimo negativo. Sin embargo, las escalas de evaluación normalizadas no evalúan el estado de ánimo positivo.

Consideramos que, antes que podamos desplazarlos de los patrones de prescripción artesanal hacia la medicina de precisión, se deben tomar en cuenta

mejor las características, las creencias y las actitudes de los pacientes y que se debieran revisar las herramientas diagnósticas y de evaluación.

Koen Demyttenaere

University Psychiatric Center, KU Leuven, Leuven, Belgium

1. Perlis RH. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
2. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M et al. *Am J Psychiatry* 2014;161:1285-9.
3. McGoey L. *Hist Hum Sci* 2010;23:58-78.

4. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH et al. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9.
5. Chen JA, Papakostas GI, Youn SJ et al. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1669-76.
6. Demyttenaere K, Reines EH, Lönn SL et al. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(4).
7. Demyttenaere K, Verhaeghen A, Dantchev N et al. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:307-31.
8. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. *J Affect Disord* 2016;189:314-20.
9. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. *J Affect Disord* 2015;174:390-6.

DOI:10.1002/wps.20362

Paciente correcto, tratamiento correcto, momento correcto: biofirmas y medicina de precisión en la depresión

En contraste con los cambios diagnósticos en el resto de la medicina, los trastornos mentales todavía se consideran conductuales, lo que implica que un enfoque exclusivo en los síntomas generaría un diagnóstico preciso¹. En consecuencia, aun cuando la depresión se caracteriza por heterogeneidad biológica y presentación variable de síntomas, el diagnóstico y las recomendaciones de tratamiento tradicionalmente se proporcionan sin referencia a la variabilidad individual en genes, estructura cerebral, función o factores psicológicos. Más bien, las características clínicas de salud (por ejemplo, edad, peso, trastornos médicos concomitantes, gravedad de la depresión) representan el único método para la selección del tratamiento, pese a la uniformidad limitada de estas características para generar relaciones potentes con la respuesta al tratamiento. Como resultado, la selección del tratamiento sigue siendo un proceso de prueba y error, y sólo un tercio de los pacientes logran la remisión con la primera medicación prescrita e incluso tasas más bajas de remisión sostenida a más largo plazo^{2,3}.

Gran parte de la investigación previa en el tratamiento de la depresión se ha enfocado en variables predictoras, es decir, características de individuos que se asocian a la respuesta al tratamiento (o ninguna respuesta), independientemente del tratamiento. En tiempos más recientes, la investigación se ha enfocado cada vez más en variables moderadoras y mediadoras. Las moderadoras son variables previas al tratamiento que pronostican la respuesta diferencial a tratamientos diferentes; las mediadoras son variables cuya modificación durante el curso del tratamiento pronostica los desenlaces finales del tratamiento. Claramente, nuestro enfoque pre-

vio en las variables predictoras ha generado hallazgos incongruentes e inadecuados y, aun con la atención reciente a las características moderadoras y mediadoras, todavía no hemos determinado cuál paciente responderá a cuál tratamiento. Lo que se necesita más bien es un grupo exhaustivo de variables que abarquen tanto características clínicas como factores biológicos que puedan conducirnos a identificar el tratamiento correcto en el paciente correcto.

Un enfoque exhaustivo para la farmacoterapia dirigida y la prevención es la medicina de precisión, que toma en cuenta la interacción compleja entre la variabilidad individual entre los fenotipos clínicos, los genes y la función cerebral⁴. Los tratamientos del cáncer y de las cardiopatías crónicas han desarrollado estos modelos y, como resultado, hemos disminuido la morbilidad y la mortalidad a través del desarrollo de fármacos de acción molecular específica para estas enfermedades. No obstante, las enfermedades mentales a menudo quedan rezagadas. El enfoque reciente del National Institute of Mental Health de Estados Unidos sobre los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) y la investigación en genética, proteómica e imágenes del cerebro, parece señalar que las medidas biológicas (o biomarcadores) pueden ayudarnos a comprender la heterogeneidad dentro de los síntomas de depresión y otras enfermedades mentales⁵. La identificación de los biomarcadores de depresión preclínica o de respuesta al tratamiento farmacológico será decisiva para el desarrollo de la medicina de precisión, al ser impulsada por los avances tecnológicos recientes y las bases de datos biológicas a gran escala (como el genoma humano y el proyecto del conectoma), métodos potentes para caracterizar a los pacientes

(tales como proteómica, metabolómica, genómica, diversos ensayos celulares), métodos para detectar patrones de actividad y estructura del cerebro y herramientas computacionales eficaces para analizar series de datos extremadamente extensas.

Los biomarcadores son características cuantificables de un organismo que corresponden a un estado fisiológico específico. Los biomarcadores son compuestos aislados de la sangre, la orina u otros líquidos, así como variables clínicas, conductuales y neurocognitivas que se utilizan para indicar si existe un estado patológico específico y su gravedad. Los biomarcadores moderadores especifican para quién o bajo qué condiciones funciona el tratamiento y, en consecuencia, ayudan a esclarecer la mejor opción de inclusión y los criterios de exclusión o la mejor opción de estratificación del paciente. Los biomarcadores de mediadores identifican posibles mecanismos a través de los cuales un tratamiento podría lograr su efecto; y los cambios junto con la respuesta a una intervención específica. La información obtenida de biomarcadores diagnósticos o de avance debiera ayudar a ajustar los tratamientos para la medicina personalizada eficaz.

El desarrollo de biomarcadores predictores de la respuesta antidepressiva languideció después de múltiples compuestos potenciales, muy notablemente la prueba de supresión con dexametasona, que resultó tener una utilidad clínica inadecuada para el pronóstico⁶. El surgimiento reciente de técnicas farmacogenómicas de bajo costo ha detonado nuevos intereses en la utilización combinada de variaciones alélicas en transportadores de fármacos o genes metabólicos como biomarcadores que podrían pronosticar la respuesta farmacológica⁷. Una generación inicial de investigación

identificó un número de genes potenciales con validez evidente como predictores de eficacia de tratamiento y de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Estos genes potenciales son los implicados en la función serotoninérgica, la familia ABC de transportadores xenobióticos situados en la barrera hematoencefálica y las enzimas para la detoxificación del citocromo P450. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de métodos biológicos eficaces para evaluar en forma objetiva los endofenotipos de depresión, gravedad o respuesta al tratamiento⁸. Los esfuerzos previos para lograr mejores resultados del tratamiento en psiquiatría han dado lugar a la introducción de instrumentos para apoyo a las decisiones basados en la farmacogenómica⁷, a fin de ayudar a identificar cuáles pacientes tienen más o menos probabilidades de tener un desenlace favorable con farmacoterapias específicas, basándose en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y variantes de genes en transportadores y enzimas metabolizantes.

Los estudios de asociación de todo el genoma han revelado que es improbable que las variaciones genéticas frecuentes expliquen suficiente varianza en la respuesta al tratamiento que sirva de guía para la selección del tratamiento en pacientes individuales. Las variantes de genes infrecuentes tienen más potencia explicativa que las variantes comunes, pero es probable que tales marcadores individuales se aplicarían a relativamente pocos pacientes. En consecuencia, si ni las variantes genéticas comunes o raras posiblemente tengan un valor diagnóstico generalizado como predictores “independientes” de la respuesta al tratamiento en estudios clínicos típicos, se necesita una nueva estrategia, una que integre varios tipos de marcadores clínicos y neurobiológicos que guíen en la toma de decisiones clínicas para los trastornos depresivos.

Puesto que es improbable que una sola alteración biológica tenga un registro correspondiente con un fenómeno mental definido por el DSM o especificado por el RDoC, una alternativa viable al enfoque de biomarcadores individuales es el desarrollo de biofirmas que se dirijan a caracterizar una serie directa de factores de crecimiento periféricos/plasmáticos, citocinas, hormonas y marcadores metabólicos. Asimismo, la integración con evaluaciones neurológicas, cognitivas y psicológicas proporcionará la cobertura de múltiples anomalías que contribuyen a la heterogeneidad de los trastornos depresivos. Tal biofirma no sólo mejorará nuestra capacidad para identificar subtipos específicos de trastornos depresivos, sino también ayudará a la selección de tratamientos que probablemente tengan más utilidad clínica^{9,10}.

Con base en esto, algunas de las variables más promisorias para evaluar son: fenotipo clínico exhaustivo; imágenes de resonancia magnética que utilizan medidas de estructura cortical; imágenes de tensor de difusión para evaluar la integridad de las vías corticales de sustancia blanca; imágenes de resonancia magnética funcional que evalúen los patrones de activación cerebral, tanto para los conflictos emocionales como para las tareas de aprendizaje dependientes de recompensa; electroencefalografía (EEG) cuantitativa para evaluar patrones de activación cortical y subcortical del cerebro; potenciales evocados corticales en el EEG; tareas neuropsicológicas conductuales para evaluar el tiempo de reacción y la velocidad de procesamiento motor; DNA, mRNA y muestras de proteína y metabólica en plasma, orina y saliva, obtenidas al inicio y durante todo el estudio; parámetros socioeconómicos, demográficos y de hábitos de vida.

Utilizar este enfoque exhaustivo, no obstante, precisa caracterizar un gran número de participantes a fin de definir subgrupos en relación con la respuesta al tratamiento. También exige el empleo de herramientas computacionales eficaces para lograr la integración de la gran cantidad de conocimiento generada a partir de diversas plataformas posibles. Aquí radica nuestro principal reto: desarrollar cohortes extensas y de pacientes deprimidos que nos permitan el descubrimiento no sólo de nuevos subtipos de depresión meticulosamente definidos, sino también la identificación de tratamientos precisos para cada paciente individual. Si tenemos éxito, impulsaremos el tratamiento de la depresión para que sea similar a la eficacia de los tratamientos del cáncer y de la cardiopatía crónica.

Madhukar H. Trivedi

Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

1. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
4. Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014;15:395-415.
5. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4734-9.
6. Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA et al. *J Clin Psychiatry* 1996;57:470-84.
7. Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G et al. *Transl Psychiatry* 2015;5:e553.
8. Smith DF. *Front Psychiatry* 2013;4:57.
9. Trivedi MH. *Biol Psychiatry* 2013;74:2-4.
10. Trivedi MH, McGrath PJ, Fava M et al. *J Psychiatr Res* 2016;78:11-23.

DOI:10.1002/wps.20371

Tratamiento de la depresión centrado en la persona basado en la medición

Es evidente que el mismo tratamiento no funcionará para todas las personas con depresión y que es necesario un avance importante para mitigar los resultados de la depresión en el tratamiento habitual. Una dimensión sintomática de actividad de interés pronostica robustamente la resistencia al tratamiento¹, una prueba sanguínea para la inflamación puede ayudar a seleccionar un antidepresivo que funcione mejor en un determinado individuo², y la evaluación regular de la gravedad de los

síntomas mejora los resultados de la depresión³. Sin embargo, ninguna de estas medidas simples que podrían mejorar el tratamiento de la depresión son aplicadas en el ejercicio clínico. Por otra parte, algunos profesionales clínicos están utilizando pruebas farmacogenéticas comerciales ante la falta de evidencia de que tales pruebas podrían pronosticar los desenlaces del tratamiento^{4,5}. R. Perlis describe de manera elocuente cómo las motivaciones humanas impulsan las paradojas

de la atención a la salud contemporánea⁶. Tal vez lo que es incluso más grave, argumenta que la insistencia de los profesionales clínicos en la prescripción artesanal, dificulta la acumulación de datos que son necesarios para intensificar significativamente el tratamiento de la depresión.

Puede haber un consenso de que un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina sea el primer tratamiento que hay que intentar en la mayoría de los individuos con el diagnóstico de trastor-

no depresivo mayor, pero sabemos que menos de la mitad de los pacientes se benefician en grado suficiente, que muchos experimentan efectos secundarios que no son igualados con los beneficios y que existe escasa evidencia sobre cuáles tratamientos se debieran intentar primero. Muchos han lamentado cómo es posible que todavía no tengamos el tratamiento personalizado dada la cantidad de investigación que se ha realizado. El número de artículos publicados sobre este tema puede ser engañoso. El motivo por el cual el tratamiento de segunda y de primera opción todavía es artesanal, es que existen demasiados pocos datos para personalizar la elección del tratamiento.

El estudio más extenso sobre el tratamiento de la depresión que se haya realizado hasta la fecha –el estudio Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D)– no ha logrado personalizar la segunda y la tercera opciones de tratamiento para la depresión, debido a que fue demasiado pequeño. Para el tiempo en que los participantes en STAR*D avanzaron al tercer paso, el número de pacientes asignados a tratamientos específicos fue demasiado bajo para permitir el análisis significativo de los predictores. Se contaba con datos genéricos para sólo la mitad de los participantes en STAR*D, lo que comprometió más la potencia para identificar biomarcadores que podían facilitar la elección entre los tratamientos de segunda y tercera opción. Los estudios de asociación genética de casos y testigos sobre la esquizofrenia, la depresión y otros trastornos nos han enseñado que se necesitan tamaños de muestras de muchos millares para apalancar la información genómica y posibilitar predicciones significativas. Para las predicciones del tratamiento, estos tamaños de muestras se han multiplicado por el número de tratamientos alternativos que se deben evaluar.

Con la tecnología de hoy día, es posible crear, combinar y explotar series de datos de centenares de miles de trastornos comunes como la depresión. La forma de hacerlo puede precisar trabajar

con la motivación humana, de manera que el proceso y no sólo los resultados sean significativos para los pacientes y para los profesionales clínicos. El primer paso será motivar la obtención de información diagnóstica y las evaluaciones de desenlaces regulares en el ejercicio clínico sistemático. El tratamiento centrado en la persona con la participación activa de pacientes en las decisiones clínicas ofrece un modelo para lograr tal obtención de información sistemática⁷.

Las personas que viven con depresión llegan con sus valores y preferencias y desean intervenir activamente en las charlas sobre su tratamiento. Los pacientes completarán las variables regulares si saben que éstas contribuyen significativamente a su tratamiento. Investigadores de la Red Canadiense de Investigación e Intervención en la Depresión han coordinado un modelo de atención centrado en la persona basado en la medición, en el que a los pacientes se les brinda la opción de completar variables regulares en los dispositivos posibilitados en internet y solicitar realimentación que sirve para mejorar su participación en la toma de decisiones colaborativa con sus profesionales clínicos. Los profesionales clínicos pueden obtener acceso a la información y también contribuir a las escalas de diagnóstico y evaluación. Con base en la información proporcionada por profesionales clínicos y pacientes, se genera una realimentación que selecciona las recomendaciones relevantes de las mejores directrices del ejercicio clínico actuales. En este modelo, los pacientes son motivados para contribuir con datos que sirven a fines clínicos y de investigación, porque ven la repercusión de la información sobre su tratamiento. A su vez, motivan a sus profesionales clínicos para participar en la obtención de información en el proceso de realimentación. También se pide a los pacientes consentimiento para utilizar sus datos para investigación clínica y vincularlos con las bases de datos de la atención a la salud. La plataforma está

mejorando los desenlaces de la depresión en tiempo real, permite la evaluación eficiente de los servicios y al mismo tiempo contribuye a la acumulación de datos que tarde o temprano ayudarán a personalizar el tratamiento de la depresión.

En una base de datos extensa, será posible analizar a los individuos que se parecen a un determinado paciente en una serie de factores y recomendar tratamientos que funcionen para este paciente. Cuando dos o más tratamientos están en equilibrio, pueden compararse utilizando el diseño de registro aleatorizado integrado en la atención a la salud sistemática⁸. Los resultados de tales comparaciones pragmáticas extensas gradualmente permiten explorar más pasos en la selección de tratamiento o en la evaluación de tratamientos nuevos.

La visión antes descrita sólo ha sido fundamentada parcialmente. La experiencia temprana nos conduce a creer que el tratamiento de la depresión tiene que estar centrado en la persona y basado en la medición, antes que pueda ser significativamente personalizado.

Rudolf Uher

Dalhousie University Department of Psychiatry, Halifax, NS, Canada

El autor es respaldado por el Programa de Directores de Investigación de Canadá.

1. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
2. Uher R, Tansey KE, Dew T et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:1278-86.
3. Guo T, Xiang Y-T, Xiao L et al. *Am J Psychiatry* 2015;172:1004-13.
4. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB et al. *PLoS One* 2008;3:e1872.
5. GENDEP investigators, MARS investigators, STAR*D investigators. *Am J Psychiatry* 2013; 170:207-17.
6. Perlis RH. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
7. Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. *World Psychiatry* 2016;15:13-20.
8. Lauer MS, D'Agostino RB Sr. *N Engl J Med* 2013;369:1579-81.

DOI:10.1002/wps.20363

¿Desestructurando la depresión?

La personalización de los tratamientos por mucho tiempo ha sido una aspiración de la medicina y recientemente ha evolucionado hacia una práctica refinada en el tratamiento de algunas enfermedades. Aunque en psiquiatría las decisiones de tratamiento suelen basarse en el pa-

ciente individual y sus necesidades, hay una falta de información en torno a cómo difieren los beneficios y los daños de los compuestos farmacológicos individuales (y de hecho, los tratamientos en otras modalidades) de paciente a paciente y datos muy limitados en los cuales basar

la elección entre las opciones de tratamiento para los pacientes individuales. El artículo reflexivo de R. Perlis¹ aborda las dificultades en la personalización del tratamiento antidepressivo y resalta a partir de ello diversas cuestiones científicas importantes.

Perlis señala que las características fenomenológicas a nivel de paciente disponibles pueden ser más útiles que lo que en general se reconoce para establecer la probabilidad de la respuesta. Si bien muchos podrían simpatizar con este punto de vista, la historia está llena de debates en torno a la utilidad terapéutica de diversas subdivisiones de la depresión, tal vez más notablemente la disputa prolongada entre el enfoque categórico de Newcastle² y el dimensional de Maudsley³. Tales argumentos siguen siendo no definitivos.

Sin embargo, otras investigaciones recientes se han enfocado en los casos de depresión que tienen trastorno bipolar no diagnosticado y han resaltado esto como un campo potencialmente importante para personalizar el tratamiento. El artículo original por Angst et al.⁴ demostró que los criterios diagnósticos amplios (en comparación con los criterios del DSM-IV-TR) identificaron un gran número de pacientes adicionales con episodios de depresión mayor que probablemente estaban manifestando la depresión como parte de un trastorno bipolar. Estos autores señalan que considerar además los antecedentes familiares, la evolución de la enfermedad y el estado clínico, así como los criterios diagnósticos, puede proporcionar información útil para los médicos al evaluar la evidencia de la bipolaridad en pacientes con episodios de depresión mayor. Muchos de estos pacientes (con episodios de depresión mayor como parte de un trastorno bipolar) se tratarán con antidepresivos pero no responderán a los mismos. Esto ha dado lugar a que se promulgue la noción de que todos los antidepresivos debieran, como requisito reglamentario, evaluarse en los episodios de depresión mayor bipolar, lo mismo que en la depresión unipolar⁵.

Perlis también analiza los enfoques biológicos, pero persiste la interrogante: ¿son en realidad los supuestos biomarcadores de la respuesta al antidepresivo disponibles en la actualidad realmente herramientas más sólidas y congruentes para la práctica “artesanal”? Por ejemplo, la correlación de las concentraciones plasmáticas del fármaco y la respuesta clínica es débil y no sólo las concentraciones plasmáticas de fármacos no se correlacionan bien con las dosis de los fármacos, sino también hay una disociación importante entre la cinética cerebral y plasmática, según se demuestra mediante estudios de ocupancia de receptor

con tomografía por emisión de positrones (PET)⁶. Muchos factores, además de las concentraciones plasmáticas, moderan la acción del fármaco en el sistema nervioso central. Estos factores afectarán la capacidad predictora de los biomarcadores farmacogenómicos que están directamente vinculados a variables farmacocinéticas, por ejemplo, los que son determinantes genéticos del metabolismo del fármaco y limitan su potencial contribución a aumentar la precisión de la farmacoterapia.

El desarrollo de la farmacoterapia de gran precisión suele estar impulsado por la combinación de tres factores: a) los tratamientos pueden ser muy eficaces si se administra el tratamiento correcto a la persona correcta; b) los tratamientos son muy costosos; c) los tratamientos pueden asociarse a efectos adversos graves. La necesidad de una preselección cuidadosa de un tratamiento específico en los pacientes correctos se vuelve más importante en las enfermedades en las cuales es muy importante dirigir inversiones costosas a los pacientes identificados con el máximo beneficio y más bajo riesgo potencial. Para los trastornos afectivos en general, supuestamente hay una necesidad menos apremiante para esta clase de tratamientos de “precisión”: las farmacoterapias para la depresión son relativamente asequibles, en comparación con las de enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas, y los efectos adversos muy graves son infrecuentes. Por consiguiente, los profesionales clínicos terminan confiando más en su propio juicio “artesanal” basado en la experiencia que en los protocolos y directrices de tratamiento, inspirados en medicina basada en evidencia no muy informativa.

La integración de los enfoques de biomarcadores multimodales puede aumentar la precisión, pero por el momento su costo y complejidad son considerables y no se ha demostrado la utilidad de este enfoque. Nuevos métodos de biomarcadores (transcriptómicos, proteómicos, genómicos y teloméricos) pueden modificar esto⁷. Sin embargo, será importante establecer cuánto más altas las tasas de remisión pueden lograrse con tales biomarcadores multimodales que aportan información para el tratamiento personalizado antes de recomendar este enfoque. Aun si esto no pudiera transferirse al ejercicio clínico, debido al costo y la complejidad, estudios de prueba de concepto darían respuesta a interrogantes de

investigación clínica cruciales, que han permanecido sin resolver pese al avance general en la neurociencia.

¿A dónde nos deja todo esto? Puede estar justificado hacer una pausa para reflexionar en cómo se logró recientemente el avance en otros campos de la medicina. Aunque a menudo consideramos que nuestros problemas son singulares para la psiquiatría, los efectos de la confusión de la heterogeneidad no están confinados a los trastornos afectivos y se han abordado en otros campos de estudio al enfocarse en diagnósticos más fiables que son más atractivos para la investigación⁸. Esto ha producido más avances en la comprensión de la enfermedad de Alzheimer, lo que ha apuntalado la investigación terapéutica continua. Este enfoque también ha demostrado ser práctico en estudios familiares de la respuesta al litio⁹. Extender este enfoque más hacia los trastornos afectivos podría significar enfocarse, por ejemplo, en el trastorno bipolar I con un componente familiar importante. Podríamos aplicar este enfoque “estrecho” a la investigación terapéutica en este campo y combinarlo con las nociones de biomarcador multimodal antes señaladas. Cualquier relación entre biomarcadores y respuestas terapéuticas podría entonces verificarse más en poblaciones clínicas más extensas.

¿Qué hay de los enfoques “amplios”, es decir, estudiar una multiplicidad de factores en extensos grupos de pacientes heterogéneos? Esto indudablemente continuará y puede volverse potencialmente fructífero gracias a los avances recientes. El análisis reciente del DSM introdujo nuevas formas de inhibir la depresión mayor, incluida la delimitación de diversas facetas de la sintomatología clínica. Un ejemplo interesante de las posibles ventajas de este avance es un estudio reciente sobre la depresión mayor con características mixtas¹⁰.

Los avances futuros posiblemente provendrán de la aplicación de enfoques tanto “estrechos” como “amplios”, enfocados en muestras de pacientes válidas y bien caracterizadas, tratando, para citar a Sócrates, de “dividir de nuevo la idea general en sus elementos naturales”.

Allan H. Young, Alessandro Colasanti

Centre for Affective Disorders, Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London, London, UK

1. Perlis RH. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
2. Roth M. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63 (Suppl. 290):42-51.
3. Kendell RE. *Scott Med J* 1978;23:61-3.
4. Angst J, Azorin JM, Bowden CL et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:791-8.
5. Young AH. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:293-4.
6. Suhara T. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 386-91.
7. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:101-33.
8. Guerreiro R, Hardy J. *Neurotherapeutics* 2014;11:732-7.
9. Grof P, Duffy A, Alda M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:378-85.
10. Suppes T, Silva R, Cucchiari J et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:400-7.

DOI:10.1002/wps.20367

Se necesitan opciones de tratamiento pragmáticas para la depresión y los trastornos por ansiedad

El trastorno depresivo mayor (MDD) es un trastorno frecuente, con un riesgo de por vida de cerca del 35%¹. Es una causa importante de mortalidad y la segunda causa principal de discapacidad durante años en todo el mundo². A muchos niveles, las semejanzas entre el MDD y los trastornos por ansiedad son mucho más sólidas que las diferencias. Por ejemplo, estos trastornos tienen en común factores de riesgo genético, temperamentales y ambientales, a menudo se presentan simultáneamente y se recomienda la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) y los fármacos antidepressivos como tratamientos principales de los dos³. Por consiguiente, será difícil ubicar las alteraciones y los tratamientos que son específicos para subtipos de depresión, sin tomar en cuenta su relación con la ansiedad. Como resultado, ampliamos nuestro comentario sobre la propuesta de Perlis⁴ para reducir la medicina personalizada (o no basada en evidencia) a favor de la medicina precisa (basada en evidencia) para incluir tanto la depresión como la ansiedad.

Pese a la disponibilidad de tratamientos basados en evidencia y las campañas energéticas para “Reducir las Enfermedades Mentales” que se han realizado en muchos países, los años de discapacidad a consecuencia de estos trastornos no han disminuido en las últimas dos décadas². Esta morbilidad persiste, al menos en parte, debido a que sólo un 39% de los adultos que cumplen los criterios de un trastorno depresivo o por ansiedad en el año pasado buscaron ayuda para sus problemas de salud mental⁵. Además, la morbilidad relacionada con la depresión y la ansiedad continúa, como lo señala Perlis, debido al tipo y la dosis de tratamiento que reciben los pacientes de sus profesionales de la salud mental.

Las directrices basadas en evidencia para el tratamiento de la depresión y ansiedad recomiendan un enfoque escalona-

do en la atención, en el que se prescriben tratamientos en función de su intensidad, efecto y costo⁶. En concreto, se recomienda la CBT como tratamiento psicológico de primera opción para la depresión leve a moderada y los trastornos por ansiedad, y en combinación con farmacoterapias para los casos graves y complejos^{7,8}. Si bien estas directrices fueron desarrolladas para transferir los avances en la investigación médica al ejercicio clínico, su difusión no necesariamente mejora los resultados clínicos. De hecho, de los pacientes que cumplen los criterios para depresión o trastorno por ansiedad en el año pasado y que buscaron ayuda por sus problemas de salud mental, a 67% se les ofreció tratamiento basado en evidencia y sólo 41% recibieron una dosis de tratamiento mínimamente adecuada⁵.

Aun cuando las personas reciban una dosis de tratamiento mínimamente adecuada, una proporción importante continúa experimentando ansiedad y alteración. Esto se debe a que las intervenciones psicológicas y farmacológicas recomendadas fluctúan en el número que es necesario tratar (NNT) de aproximadamente 2 a 16, lo que depende de la comparación⁹. Perlis plantea que el NNT de los antidepressivos se podría mejorar, si: a) fármacos específicos se vincularan a subtipos de trastornos específicos; b) las herramientas diagnósticas sensibles a estos mecanismos de acción se difundieran; y c) los médicos clínicos implementaran estas herramientas en el ejercicio clínico. Para este fin, señala que “en las últimas cinco décadas se han comunicado numerosas investigaciones de factores predictores de la respuesta al tratamiento”⁴. Sin embargo, a nuestro entender, ninguno de estos factores predictores se ha relacionado con evidencia de nivel uno de que un determinado tratamiento para el MDD sea superior en personas que tienen determinadas características. La evidencia

de Nivel 1 exigiría la superioridad reproducida en forma independiente (RCT) con grupos representativos de pacientes en los cuales se demuestre que el tratamiento resuelve las alteraciones centrales en el grupo elegido como objetivo y que no hay refutaciones metodológicamente adecuadas.

Agradecemos a Perlis por mencionar un marco cronológico de cinco decenios. Hace cinco décadas, en un estudio para identificar las alteraciones centrales, dividimos una cohorte de pacientes especializados con un diagnóstico primario de depresión en aquellos con depresión “endógena” o “neurótica”, con base en la presentación clínica, los antecedentes familiares y los datos longitudinales. En el ingreso, la discriminación entre la depresión endógena y neurótica era sólida, pero los datos eran igualmente compatibles con la clasificación de cinco divisiones de Grinker et al¹⁰, lo cual debilitó los hallazgos. En el seguimiento a 15 años, los resultados globales de las personas a las que se identificó depresión endógena o neurótica fueron igualmente insatisfactorios, con dos diferencias relativamente menores: la depresión endógena mostró hospitalizaciones más frecuentes y más breves, y el pronóstico en la depresión neurótica se relacionó más fuertemente con el grado de neuroticismo en el ingreso índice¹¹.

Identificar subtipos de trastornos para el tratamiento dirigido, como dice Perlis, es probable que sea dilatado y difícil. De hecho, en una directriz de ejercicio clínico reciente se enumeran siete tipos de farmacoterapias de primera opción para el MDD –inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepressivos noradrenérgicos y específicos serotoninérgicos (NaSSA), inhibidores de la recaptación de noradrenalina-dopamina (NDRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

(SNRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI), agonistas de melatonina, moduladores de serotonina— que se dirigen específicamente a alteraciones diferentes⁷. Si la potencia relativa de cada uno es débil, entonces los estudios de superioridad tendrán que ser muy extensos, costosos y dilatados una vez que se haya decidido que se puede identificar de manera fiable a los pacientes con las alteraciones centrales. Es cuestionable la factibilidad de tales estudios.

La posibilidad de identificar mecanismos de cambio que se asocian a subtipos de depresión y ansiedad es atractiva. En realidad, es probable que esto no ocurra durante muchos años. Nos preocupa que la morbilidad de estos trastornos es considerable e inmediata. Por consiguiente, recurrimos a formas prácticas de evitar esta morbilidad que están disponibles ahora. Estudios que muestran que los pacientes de atención primaria prefieren psicoterapia al tratamiento antidepresivo¹², que la psicoterapia por sí sola tiene resultados a largo plazo equivalentes al tratamiento combinado¹³ y que el número que es necesario para dañar (NNH) asociado a los antidepresivos puede ser considerable¹⁴, respaldan las recomendaciones existentes para las intervenciones psicológicas como tratamientos de primera opción.

Sin embargo, la psicoterapia cognitiva conductual adolece de cuatro deficiencias en comparación con la medicación antidepresiva. Es más difícil de prescribir, es más costosa, no se puede garantizar la calidad en el ejercicio clínico y no está ampliamente disponible fuera de los principales centros metropolitanos. La CBT

administrada mediante Internet automatizada (iCBT) es igual de eficaz que la CBT en persona¹⁵ y sin embargo, inherentemente más escalable y por tanto ofrece una utilización más eficiente de los escasos recursos de salud pública. Es tan fácil prescribir iCBT como lo es prescribir medicación, y la fidelidad del tratamiento está garantizada por los proveedores de servicios.

Una enorme ventaja de la iCBT en comparación con la CBT en persona y la medicación antidepresiva es que los RCT son relativamente simples y rápidos de realizar. Si se puede efectuar evaluación a los pacientes a través de internet y no se tienen que ver en persona, entonces se puede concluir un estudio a gran escala al cabo de seis meses de la aprobación por la junta de análisis institucional. Un modelo de investigación de ciclos rápidos nos permitiría investigar pares de tratamientos específicos para grupos específicos, al llevar a cabo varios estudios al mismo tiempo. Ya no tendríamos que esperar 15 años para un resultado nulo.

En conclusión, Perlis resalta “la necesidad de cambios en cómo se aplica el tratamiento a la depresión, cómo se mide y se utiliza, para informar al ejercicio clínico futuro”. Estamos de acuerdo: la captación y la calidad de la atención psiquiátrica que se administra en la población necesita mejora inmediata. Si bien aún no se han desarrollado los tratamientos dirigidos específicamente a trastornos, la iCBT es un tratamiento basado en evidencia que se puede utilizar para reducir la morbilidad asociada a la depresión y a los trastornos por ansiedad ahora.

Gavin Andrews, Megan J. Hobbs

Clinical Research Unit for Anxiety and Depression, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia

Los dos autores contribuyeron con contenido sustancial a este artículo.

1. Kruijshaar ME, Barendregt J, Vos T et al. *Eur J Epidemiol* 2005;20:103-11.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. *Lancet* 2013;380:2163-96.
3. Goldberg DP, Andrews G, Krueger RF et al. *Psychol Med* 2009;39:2043-59.
4. Perlis RH. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
5. Harris MG, Hobbs MJ, Burgess PM et al. *Med J Australia* 2015;202:185-9.
6. Hobbs MJ. In: Wright JD (ed). *International encyclopedia of social and behavioral science*. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2015:339-43.
7. Mahli G, Bassett D, Boyce P et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087-206.
8. Andrews G, Dean K, Genderson M et al. *Management of mental disorders*, 5th ed. Sydney: Amazon.com, 2014.
9. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S et al. *Clin Psychol Rev* 2014;34:130-40.
10. Grinker RR, Miller J, Sabshin M et al. *The phenomena of depressions*. New York: Harper & Row, 1961.
11. Andrews G, Neilson M, Hunt C et al. *Br J Psychiatry* 1990;157:13-8.
12. van Schaik DJF, Klijn AFJ, van Hout HPJ et al. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:184-9.
13. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K et al. *J Affect Dis* 2016;194:144-52.
14. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 3):10-21.
15. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. *PLoS One* 2010;5:e13196.

DOI:10.1002/wps.20364

Hacia la medicina de precisión para la depresión: admitiendo la ignorancia y enfocándose en los fracasos

Reconocí por primera vez lo que R. Perlis¹ llama “práctica artesanal” cuando era estudiante de medicina en Liberia. Los curanderos —básicamente los proveedores de atención primaria y psiquiátrica local en esa época— con regularidad ponían en práctica el “lanzamiento de los huesos”. Huesos de pollo, a menudo en una bolsa pero a veces en las manos, eran agitados y lanzados al suelo, dando lugar a un patrón singular que servía de base para las recomendaciones que ofrecían a cada “paciente”. “Lanzar los huesos”

era una práctica común y bien aceptada. Tanto así que era raro que llegaran los recién nacidos deshidratados al hospital sin estiércol derramado sobre sus fontanelas deprimidas, cortesía del “doctor”. Tratamiento personalizado, tal vez; medicina de precisión, no tanto.

Sin embargo, permítanme defender algunos aspectos importantes del tratamiento personalizado. Organizar los pasos del tratamiento con base en los principios y la lógica aceptable es adecuado². Evitar medicamentos que disminuyan los um-

brales epilépticos en pacientes con riesgo, sobre todo cuando existen opciones más inocuas, es prudente. Supongo que tal vez un 7% a un 15% de los pacientes deprimidos debieran evitar determinados medicamentos por motivos médicos. En suma, reconozcamos que también estamos lanzando los huesos cuando seleccionamos entre los medicamentos antidepresivos para pacientes específicos, en tanto que evitamos determinados tratamientos en algunos pacientes por motivos de seguridad.

Para avanzar la precisión de la selección del tratamiento, estoy de acuerdo con Perlis en que debemos proporcionar aleccionamiento sistemático al paciente, volvernos diestros en la implementación del tratamiento basado en la medición (para mejorar la eficacia y tolerabilidad y para reducir las variaciones que interfieren en la detección de señales) y compartir nuestra información con respecto a cómo escoger entre los tratamientos. ¡Dejemos los huesos en la bolsa! Necesitamos desesperadamente más conocimientos sobre la forma de lograr nuestras tareas clínicas, incluida la selección del tratamiento. Sin embargo, parece que nos atrincheramos en nuestras creencias y rutinas y nuestras propias culturas administrativas, de reembolso y legales. Apostaré a que los “doctores” liberianos todavía pueden modificar sus prácticas con más facilidad que nosotros.

Perlis resalta la cuestión de la adopción lenta con su experiencia en investigación de pruebas farmacogenéticas. Los profesionales clínicos se ven motivados casi enteramente por lo que repercute en los resultados para sus pacientes, pese a la evidencia de rentabilidad. Todavía hay una escasez de investigación que pueda modificar las mentes de profesionales clínicos y pacientes. La implementación y los cambios en la práctica se acelerarían si tuviésemos más investigación que se enfocara en interrogantes fundamentales para las decisiones del profesional clínico y paciente que den lugar a evidencia clara del beneficio en un número considerable de pacientes³. Los problemas en la implementación se esclarecerían y se facilitaría tal implementación si se abordaran interrogantes específicas, por ejemplo: ¿cuándo durante el curso de los pasos del tratamiento y con cuáles medicamentos son útiles las pruebas de farmacogenética? O ¿podemos identificar cuáles pacientes tienen depresión resistente al tratamiento desde el principio?⁴

Supongamos que hemos ideado un tratamiento de gran calidad, congruente, basado en medición y que tenemos registros electrónicos de salud y un grupo de pacientes educados y colaboradores. Habiendo establecido de alguna manera esta situación para acometer de manera radical la medicina de precisión, la pregunta siguiente sería: ¿Señalan un camino preferido algunos de nuestros éxitos previos en hacer coincidir los tratamientos con los pacientes?

Un foco principal podría ser identificar con un alto grado de certeza cuáles

pacientes tienen muchas probabilidades de no responder o tener éxito (es decir, ir tras los fracasos del tratamiento). La depresión no es un cáncer no controlado, con su evolución desfavorable, por lo general previsible y a menudo terminal. El éxito es una excepción en el cáncer sin tratamiento. Por consiguiente, en la investigación sobre el tratamiento del cáncer, un enfoque en el éxito es congruente. Aun después que comienza a fracasar un tratamiento antineoplásico satisfactorio, podemos aprender de estos fracasos. La depresión, por otra parte, es un síndrome heterogéneo que tiene una evolución muy variable, que es afectado por cambios en apoyo, tensiones, comorbilidad y sustancias, por señalar sólo algunas. Sumándose a estas dificultades está el hecho de que sólo una pequeña proporción de estos “éxitos” responderán específicamente a la medicación.

Al enfocarnos en personas deprimidas cuyos tratamientos han fracasado, podemos aprender cuáles características de nuestros pacientes o sus tratamientos están contribuyendo a sus fracasos. Un ejemplo de esto en otro campo de estudio sería la combinación de pacientes anémicos que no han respondido al hierro. Este grupo se enriquecería en pacientes con deficiencia de B12. Este subgrupo con deficiencia de vitamina B12 puede ser más fácil de detectar, sobre todo en muestras extensas de pacientes y con el empleo del aprendizaje automático.

Como otra ilustración del posible valor de un enfoque en los fracasos, considérese cómo surgió la depresión atípica de un reconocimiento de que algunos pacientes deprimidos, a menudo con manifestaciones atípicas, tenían una evolución deficiente con antidepresivos tricíclicos, pero mejoraban con inhibidores de la monoaminooxidasa⁵.

El propio artículo de Perlis para definir los factores de riesgo para la depresión resistente a tratamiento⁴ también ilustra cómo un enfoque en el fracaso puede ser productivo. Sus resultados indicaron que hay una proporción significativa de pacientes resistentes al tratamiento (tal vez 25%) que se pueden identificar específicamente con las medidas utilizadas. Uher et al.⁶ también acertaron con un enfoque en el fracaso, al descubrir que los pacientes deprimidos anhedónicos no responden bien a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Los pacientes con alteraciones hedónicas que tienen de-

presión resistente al tratamiento, pueden tener un sistema dopaminérgico mesolímbico disfuncional. Fawcett et al⁷ recientemente descubrieron que dosis más altas de pramipexol complementario se asociaban a beneficios considerables en gran parte sostenidos para los pacientes con depresión resistente al tratamiento que tenían alteraciones graves en el interés y la actividad.

Por último, para avanzar la medicina de precisión, ¿necesitamos realmente esperar a cambiar ampliamente las prácticas psiquiátricas? Los cambios en la cultura han sido dirigidos por pocos; casi nunca por muchos. Los registros multicéntricos que reclutan sólo a los proveedores que están dispuestos a hacer cambios en la cúpula podrían generar un gran número de sujetos para cálculos que impliquen un gran número de variables. Sospecho que incluso la distribución aleatoria después del primer paso (aunque no esencial) sería factible en tales registros y bien podría acelerar el descubrimiento, siempre y cuando los profesionales clínicos posean la curiosidad y la humildad necesarias.

En conclusión, coincido en gran parte con las dificultades planteadas por R. Perlis para avanzar al espacio de la medicina de precisión. Estos problemas son todos solucionables, ya que dependen del hombre. Ciertamente un mejor aleccionamiento a los pacientes, la utilización generalizada de tratamiento basado en medición y una disposición a descartar esos huesos son pasos próximos esenciales para una coalición de la voluntad. Un enfoque en los fracasos puede ser un campo fértil para cultivar.

A. John Rush

Duke-National University of Singapore, Singapore

1. Perlis RH. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
2. Preskorn SH. *Outpatient management of depression: a guide for the primary-care practitioner*. 2nd ed. Caddo: Professional Communications, 1999.
3. Rush AJ. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1366-72.
4. Perlis RH. *Biol Psychiatry* 2013;74:7-14.
5. Stern SL, Rush AJ, Mendels J. *Am J Psychiatry* 1980;137:545-52.
6. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
7. Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:107-11.

DOI:10.1002/wps.20365

¿Podemos al menos aprender a fracasar más rápido?

Para los profesionales clínicos y (lo que es más importante) para los pacientes, el proceso actual de ensayo y error para encontrar un tratamiento eficaz contra la depresión es frustrante y desalentador. Nuestra capacidad para concordar con precisión a los pacientes individuales con medicamentos específicos es vergonzosamente deficiente¹. Además, dada la respuesta sintomática tardía a la mayor parte de los tratamientos antidepressivos, el tiempo de ciclos para cada ensayo y error puede ser de hasta dos meses. Por consiguiente, no es sorprendente que muchos pacientes que comienzan con tratamiento antidepressivo se desalienten y nunca regresen.

Como lo describe claramente R. Perlis², todavía no está a la vista una predicción más precisa o una selección de tratamiento personalizado. Es posible que ni siquiera esté en el horizonte. Gran parte de la investigación que sostiene apoyar a la personalización del tratamiento en realidad es más relevante para la predicción general del pronóstico de la depresión o la predicción general de la respuesta al tratamiento que para la selección de tratamientos específicos para los individuos. ¡Me refiero a esta aplicación incorrecta de la evidencia para “tratar de dar respuesta a una pregunta de cuatro grupos con un diseño de investigación de dos grupos”.

Expresado en términos estadísticos, la selección del tratamiento personalizado o de precisión depende de los efectos de interacción más que de los efectos principales. Si esperamos detectar interacciones en vez de sólo efectos principales, la investigación para respaldar la medicina de precisión para la depresión ciertamente exigirá muestras mucho más extensas que aquellas a las que estamos acostumbrados. Lo que es más importante, la selección y las pruebas de interacciones promisorias o factores moderadores, posiblemente precisarán una comprensión más clara de los mecanismos de tratamiento y medidas de variables más precisas.

Si bien la predicción exacta del éxito del tratamiento puede estar distante probablemente estamos más cerca de la detección más rápida del fracaso del tratamiento de la depresión. Además, “fracasar más rápido” sería una mejora importante sobre el estado actual. Aun cuando las directrices de tratamiento de la depresión a menudo recomiendan esperar seis semanas o más para evaluar la eficacia de la medicación antidepressiva, la evidencia de estudios controlados con placebo invariablemente demuestra la separación entre la medicación activa y el placebo ya desde los primeros siete días³. Aun más promisorio, la evaluación directa de los “bloques estructurales” neuropsicológicos de la depresión pueden permitir una distinción aún más rápida del éxito del tratamiento o su fracaso al identificar tratamientos que improbablemente funcionarán antes que las medidas clínicas tradicionales.

Por ejemplo, C. Harmer y sus colaboradores en Oxford han demostrado que el procesamiento sesgado de la información adicional (medida mediante una tarea computarizada que semeja un videojuego) puede cambiar al cabo de horas de una primera dosis de medicación antidepressiva⁴. Tal vez pronto recibiremos con beneplácito el día en que digamos a los pacientes: “Descargue esta aplicación, tómese esta pastilla por la noche y envíeme sus resultados de la prueba por la mañana. Podremos decidir mañana si esta medicación vale la pena de continuar”. Este escenario sería una mejora espectacular con respecto a nuestro consejo actual de “tomar esta medicación durante un mes y podremos determinar si valió la pena la espera”.

El esquema de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) del National Institute of Mental Health⁵ ayuda a revelar la conexión entre estas dos metas (predicción de la precisión del éxito del tratamiento y detección rápida del fracaso del tratamiento). De acuerdo con

el esquema RDoC, esperamos resolver la categoría heterogénea de la depresión en componentes o bloques estructurales más cuidadosamente definidos. Cualquier caso individual de depresión representaría alguna mezcla de elementos más fundamentales, como la menor sensibilidad a la recompensa, alteración de la función ejecutiva y sobreevaluación de estímulos emocionales negativos.

Después de este esquema, la evaluación basada en el desempeño de estos componentes del RDoC podrían facilitar los avances en ambas direcciones: detección más rápida del fracaso del tratamiento y predicción más precisa del éxito del tratamiento. En términos estadísticos, el descubrimiento de mediadores (procesos que explican o describen el éxito de algún tratamiento específico) aportará información al descubrimiento de factores moderadores (características previas al tratamiento identifican a individuos en quienes no tendrá éxito este tratamiento). En última instancia, este enfoque de “medicina experimental” también facilitaría el desarrollo de nuevos tratamientos más específicos (y más eficaces).

Tengo la expectativa de que los avances en medicina de precisión para la depresión probablemente surgirán más pronto de la neuropsicología que de la genómica.

Gregory E. Simon

Group Health Research Institute, Seattle, Washington, USA

1. Simon GE, Perlis RH. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1445-55.
2. Perlis R. *World Psychiatry* 2016;15:228-35.
3. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217-23.
4. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. *Br J Psychiatry* 2009;195:102-8.
5. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.

DOI:10.1002/wps.20366

Cuán eficaces son las psicoterapias cognitivo-conductuales para la depresión mayor y los trastornos por ansiedad? Una actualización metanálítica de la evidencia

PIM CUIJPERS^{1,2}, IOANA A. CRISTEA³, EIRINI KARYOTAKI^{1,2}, MIRJAM REIJNDERS^{1,2}, MARCUS J.H. HUIBERS^{1,2,4}

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²EMGO Institute for Health and Care Research, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania; ⁴Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Informamos la mejor estimación actual de los efectos de la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) en el tratamiento de la depresión mayor (MDD), el trastorno por ansiedad generalizada (GAD), el trastorno por pánico (PAD) y el trastorno por ansiedad social (SAD), tomando en cuenta el sesgo de publicación, la calidad de los estudios y la influencia de los grupos de control de lista de espera en los resultados. En nuestros metanálisis, incluimos estudios aleatorizados que comparan la CBT con una condición de control (lista de espera, tratamiento habitual o placebo oral) en el tratamiento agudo de MDD, GAD, PAD o SAD, diagnosticados con base en una entrevista estructurada. Descubrimos que los efectos globales en los 144 estudios incluidos (184 comparaciones) para los cuatro trastornos eran considerables, fluctuando desde $g=0,75$ para el MDD hasta $g=0,80$ para el GAD, $g=0,81$ para el PAD y $g=0,88$ para el SAD. El sesgo de publicación afectó principalmente a los resultados de la CBT en el GAD (g ajustada = 0,59) y el MDD (g ajustada = 0,65), pero no al PAD y al SAD. Solo un 17,4% de los estudios incluidos se consideraron de gran calidad y esto afectó principalmente a los resultados para el PAD ($g=0,61$) y el SAD ($g=0,76$). Más del 80% de los estudios en los trastornos por ansiedad utilizaron grupos de control de lista de espera y los pocos estudios en que se utilizaron otros grupos de control apuntaron a magnitudes de efecto mucho más pequeñas para la CBT. Llegamos a la conclusión de que la CBT probablemente es eficaz en el tratamiento de MDD, GAD, PAD y SAD; que los efectos son considerables cuando la condición de control es la lista de espera, pero pequeños a moderados cuando es el tratamiento habitual o el placebo oral; y que, debido al pequeño número de estudios de gran calidad, estos efectos todavía son dudosos y se debieran considerar con precaución.

Palabras clave: Psicoterapia cognitiva, depresión mayor, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno por pánico, trastorno por ansiedad social, metanálisis, sesgo de publicación, calidad de estudios, grupos de control con lista de espera.

(World Psychiatry 2016;14:245-258)

Cada año casi un 20% de la población general padece un trastorno mental común, como depresión o un trastorno por ansiedad¹. Estos trastornos no solo producen sufrimiento personal a los pacientes y sus familias, sino también enormes costos económicos a consecuencia de la pérdida en la utilidad laboral y los gastos en atención médica y social²⁻⁶.

Se disponen de varios tratamientos basados en evidencia para los trastornos mentales comunes, entre ellos las intervenciones farmacológicas y psicológicas. Muchos pacientes reciben tratamientos farmacológicos y estas cifras están aumentando en países con altos ingresos⁷. Los tratamientos psicológicos tienen la misma eficacia para tratar la depresión⁸ y los trastornos por ansiedad⁹⁻¹¹. Sin embargo, están menos disponibles o accesibles¹², sobre todo en países con bajos y medianos ingresos. Al mismo tiempo, alrededor del 75% de los pacientes prefieren psicoterapia al uso de medicación¹³.

La forma de psicoterapia evaluada de manera más amplia es la psicoterapia cognitiva conductual (CBT). Docenas de estudios y varios metanálisis han demostrado que la CBT es eficaz para tratar la depresión^{8,14} y los trastornos por ansiedad⁹⁻¹¹. Sin embargo, en años recientes, ha resultado claro que los efectos de la CBT y otras psicoterapias se han sobreestimado considerablemente a causa de al menos tres motivos.

El primer motivo es el sesgo de publicación^{15,16}. Este se refiere a la tendencia de los autores a remitir, o las revistas científicas a aceptar, manuscritos para publicación con base en la dirección o la potencia de los hallazgos del estudio¹⁷. Existe considerable evidencia indirecta de sesgo de publicación en la investigación de psicoterapia, con base en la publicación excesiva de pequeños

estudios con grandes magnitudes de efecto¹⁶. Además, también hay evidencia directa de sesgo de publicación: un estudio reciente reveló que casi una cuarta parte de los estudios de psicoterapia para la depresión del adulto financiados por National Institutes of Health de Estados Unidos no fueron publicados¹⁵. Después de añadir las magnitudes de efecto de estos estudios no publicados a las de los publicados, la media de la magnitud de efecto para la psicoterapia descendió más de un 25%.

El segundo motivo por el cual se han sobreestimado los efectos de las psicoterapias es que la calidad de muchos estudios no es óptima. En un metanálisis de 115 estudios de psicoterapia para la depresión, solo 11 cumplieron todos los indicadores básicos de calidad, y las magnitudes de efecto de estos estudios fueron considerablemente más pequeñas que las de los de menor calidad¹⁸. Sin embargo, este metanálisis solo incluyó estudios realizados hasta el 2008 y desde entonces se han efectuado muchos nuevos estudios. Dado que los estudios más recientes suelen tener una mejor calidad que los más antiguos, no se sabe cuál es la mejor estimación actual de la magnitud de efecto de la CBT después de tomar en cuenta estos estudios más nuevos.

Un tercer motivo por el cual se han sobreestimado los efectos de la psicoterapia es que en muchos estudios se ha utilizado grupos de control de lista de espera. Aunque todas las condiciones de control en los estudios de psicoterapia han tenido sus propios problemas^{19,20}, se ha visto que la mejora observada en pacientes en lista de espera es inferior a la esperada con base en la remisión espontánea¹⁹. Por consiguiente, se ha señalado que la lista de espera es de hecho un “nocebo” (lo opuesto a un placebo; un tratamiento inerte que parece causar un efecto adverso) y que

	MDD	GAD	PAD	SAD	Total
Pubmed	4.562	757	947	457	6.723
Cochrane	5.072	1.831	1.597	1.083	9.583
PsycINFO	2.530	558	484	329	3.901
Embase	4.243	596	914	815	6.568
Total	16.407	3.742	3.942	2.684	26.775
↓					
Después de eliminar duplicados	13.384	2.267	2.310	1.619	19.580
↓					
Recuperados con texto completo	1.885	196	546	330	2.957
↓					
Excluidos:	390	36	63	53	542
Artículos secundarios	138	44	147	58	387
Sin diagnóstico	392	59	217	143	811
Sin grupo de control	211	22	55	23	311
Sin CBT	414	15	34	17	480
Otro motivo	1.831	172	516	294	2.813
Total					
↓					
Incluidos en el metanálisis	54	24	30	36	144

Figura 1. Organigrama de inclusión de estudios. MDD, trastorno depresivo mayor; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; PAD, trastorno por pánico; SAD, trastorno por ansiedad social; CBT, psicoterapia cognitiva.

los estudios que la utilizan sobre estiman considerablemente los efectos de los tratamientos psicológicos²¹. Otras condiciones de control, como el tratamiento habitual y el placebo oral, permiten una mejor estimación de la verdadera magnitud de efecto de la CBT.

En el presente estudio, informamos la estimación más actualizada y exacta de los efectos de la CBT en el tratamiento de la depresión mayor (MDD), el trastorno por ansiedad generalizada (GAD), el trastorno por pánico (PAD) y el trastorno por ansiedad social (SAD), tomando en cuenta los tres problemas importantes antes señalados de la investigación existente de la psicoterapia: sesgo de publicación, baja calidad de los estudios y el efecto nocebo de los grupos de control de la lista de espera.

MÉTODOS

Identificación y selección de estudios

Llevamos a cabo una búsqueda en cuatro bases de datos bibliográficas importantes (PubMed, PsycINFO, Embase y la base de datos de Cochrane de estudios aleatorizados) combinando términos (tanto los términos de MeSH como de las palabras de texto) indicativos de tratamiento psicológico y SAD (fobia social, ansiedad social, ansiedad para hablar en público), GAD (preocupación, ansiedad generalizada) o PAD con o sin agorafobia (pánico, trastorno por pánico), con filtros para los estudios aleatorizados controlados. También verificamos las citas bibliográficas de metanálisis previos sobre tratamientos psicológicos para los trastornos incluidos. La fecha límite para las búsquedas fue 14 de agosto de 2015.

Para la identificación de estudios de CBT para el MDD, utilizamos una base de datos existente²² actualizada a enero de 2016

combinando términos indicativos de tratamiento psicológico y depresión (tanto términos de MeSH como palabras de textos).

Incluimos estudios aleatorizados en los cuales la CBT se comparó directamente con una condición de control (lista de espera, tratamiento habitual o placebo oral) en adultos con MDD, GAD, PAD o SAD. Solo se incluyeron estudios en los cuales los sujetos reclutados cumplieron criterios diagnósticos para el trastorno de acuerdo con una entrevista diagnóstica estructurada—como la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM (SCID), la entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI) o la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)—.

Además de cualquier tratamiento en el cual la reestructuración cognitiva fue uno de los componentes centrales, también incluimos terapias puramente conductuales, es decir, estudios de activación conductual para la depresión y exposición para los trastornos por ansiedad. Incluimos terapias que utilizaron formatos individuales, de grupo y de autoayuda guiada, pero excluimos las terapias guiadas por el propio paciente sin algún apoyo profesional, pues se ha visto que sus efectos son bastante más pequeños que los de otros formatos²³. Se excluyeron estudios sobre terapias que aplican solo relajación, lo mismo que estudios sobre desensibilización y reprocesamiento de los movimientos oculares (EMDR), terapia interpersonal o psicodinámica, terapia de realidad virtual, terapias transdiagnósticas, así como estudios en los cuales se combinó CBT con placebo oral.

A fin de mantener la heterogeneidad lo más baja posible, incluimos solo estudios que utilizaron grupos de control en lista de espera, con tratamiento habitual o con placebo oral. El tratamiento habitual se definió ampliamente como cualquier cosa que los pacientes normalmente recibieran, siempre y cuando no fuese un tipo de psicoterapia estructurada. No se incluyeron condiciones de placebo psicológico, pues tienen considerables efectos sobre la depresión²⁴ y probablemente también sobre los trastornos por ansiedad¹⁹. No se utilizaron trastornos mentales o somáticos concomitantes como un criterio de exclusión. Se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados y sobre adolescentes o niños (menores de 18 años), lo mismo que estudios que reclutaron a pacientes con otros tipos de trastornos depresivos diferentes al MDD (distimia o depresión menor). También excluimos estudios de mantenimiento, dirigidos a las personas que ya tenían una remisión parcial o completa después de un tratamiento previo, y estudios que no informaron datos suficientes para calcular magnitudes de efecto normalizadas. Se consideraron para inclusión estudios en inglés, alemán y neerlandés.

Evaluación de la calidad y extracción de datos

Evaluamos la calidad de los estudios incluidos utilizando cuatro criterios de la valoración del “riesgo de sesgo” establecidos por la Colaboración Cochrane²⁵. Aunque “riesgo de sesgo” y calidad no son sinónimos²⁵, el primero puede verse como un indicador de la calidad de los estudios. Los cuatro criterios fueron: generación adecuada de secuencia de asignación; ocultamiento de la asignación a las condiciones; enmascaramiento de evaluadores; y lidiar con datos de resultados incompletos (esto se evaluó como positivo cuando se llevaron a cabo análisis por intención de tratar, lo que significa que todos los pacientes distribuidos en forma aleatoria fueron incluidos en los análisis).

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos fue realizada por dos investigadores independientes y los desacuerdos se resolvieron a través de discusión.

También codificamos las características de los participantes (trastorno, método de reclutamiento, grupo diana); las características de las psicoterapias (formato de tratamiento, número de sesiones) y características generales de los estudios (país donde se llevó a cabo el estudio, año de publicación).

Metanálisis

Para cada comparación entre una psicoterapia y una condición de control, se calculó la magnitud de efecto indicando la diferencia entre los dos grupos en la post-prueba (g de Hedges). Las magnitudes de efecto de 0,8, pueden presuponerse que son magnitudes de efecto considerables, en tanto que las de 0,5 son magnitudes de efecto moderadas y las de 0,2 son pequeñas²⁶. Las magnitudes de efecto se determinaron sustrayendo (en la post-prueba) la puntuación promedio del grupo con psicoterapia a la puntuación promedio del grupo de control, y dividiendo el resultado entre la desviación estándar combinada. Dado que algunos estudios tuvieron tamaños de muestra relativamente pequeños, corregimos la magnitud del efecto para el sesgo de muestra pequeña²⁷. Si no se informaron las medias y las desviaciones estándar, calculamos la magnitud de efecto utilizando resultados variables dicotómicas y si estas no estuvieron disponibles tampoco, utilizamos otras estadísticas (como el valor de la *t* o de la *p*).

A fin de calcular las magnitudes de efecto, utilizamos todas las variables que analizaban síntomas depresivos, como el Inventario de Beck sobre Depresión (BDI²⁸ o BDI-II²⁹) y la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión³⁰, o los síntomas de ansiedad, como el Inventario de Beck sobre Ansiedad³¹, el Cuestionario de Preocupación de Penn State³², el Cuestionario de Temor³³ y la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz³⁴. No utilizamos medidas de mediadores, pensamiento disfuncional, calidad de vida o gravedad genérica. Para calcular la media combinada de las magnitudes de efecto, utilizamos software de Metanálisis Exhaustivo (CMA) (versión 3.3.070). Dado que esperábamos una considerable heterogeneidad entre los estudios, utilizamos un modelo de combinación de efectos fortuitos en todos los análisis.

Los números necesarios a tratar (NNT) fueron calculados utilizando fórmulas proporcionadas por Furukawa³⁵, en las cuales la tasa de eventos del grupo de control se estableció en un conservador 19% (con base en la tasa de respuesta combinada de reducción del 50% de los síntomas entre los estudios de psicoterapia para la depresión)³⁶. Como una prueba de la homogeneidad de las magnitudes de efecto, calculamos la estadística de la *I*² (un valor de 0 indica que no hay una heterogeneidad observada, y los valores más considerables indican una heterogeneidad creciente en la que 25 es baja, 50 es moderada y 75 es una heterogeneidad alta)³⁷. Calculamos intervalos de confianza del 95% alrededor de la *I*² utilizando el método no central basado en la chi al cuadrado dentro del módulo Heterogi para Stata^{38,39}.

Llevamos a cabo análisis de subgrupos de acuerdo con el modelo de efectos mixtos, en el cual estudios dentro de subgrupos se combinan con el modelo de efectos aleatorios, en

tanto que pruebas de diferencias significativas entre subgrupos se realizan con el modelo de efectos fijos. Para las variables continuas, utilizamos análisis de metarregresión a fin de evaluar si hubo una relación significativa entre la variable continua y la magnitud de efecto, según lo indica un valor *Z* y un valor de *p* asociado. Los análisis de metarregresión multifactoriales, con la magnitud de efecto como la variable dependiente, fueron realizados utilizando CMA.

Evaluamos el sesgo de publicación inspeccionando el gráfico de embudo en las variables primarias y de acuerdo con el procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie⁴⁰, una estimación de la magnitud de efecto después que se ha tomado en cuenta el sesgo de publicación. También llevamos a cabo la prueba de Egger del intercepto para cuantificar el sesgo captado por el gráfico en embudo y evaluar si era significativo.

RESULTADOS

Selección e inclusión de estudios

Después de analizar un total de 26.775 resúmenes (19.580 después de la eliminación de duplicados), recuperamos 2.957 artículos de texto completo para análisis adicional. Descartamos 2.813 de los artículos obtenidos. En la figura 1 se presenta la gráfica de flujo PRISMA que describe el proceso de inclusión y los motivos de la exclusión. Un total de 144 estudios cumplieron los criterios de inclusión para este metanálisis: 54 en MDD, 24 en GAD, 30 en PAD y 36 en SAD.

Características de estudios incluidos

Los 144 estudios incluyeron un total de 184 comparaciones entre CBT y una condición de control (63 comparaciones para MDD, 31 para GAD, 42 para PAD y 48 para SAD). Un total 11.030 pacientes fueron reclutados (6.229 en los grupos con CBT, 2.469 en los grupos de control en la lista de espera, 1.823 en los grupos con tratamiento habitual y 509 en los grupos con placebo oral). Se procuró un total de 113 estudios en adultos en general y 31 en otros grupos más específicos elegidos como objetivo. Ochenta estudios reclutaron pacientes (también) de la población, 51 reclutaron exclusivamente de poblaciones clínicas y 13 utilizaron otros métodos de reclutamiento. Se llevaron a cabo 67 estudios en Norteamérica, 14 en Reino Unido, 36 en otros países europeos, 15 en Australia, 4 en Asia Oriental y ocho en otras regiones geográficas. De todos los estudios incluidos, 44 (30,6%) fueron realizados en el 2010 o después.

La CBT se administró en un formato individual en 87 comparaciones, en formato de grupo en 53, en formato de autoayuda guiada en 35 y en un formato mixto u otro en 9. El número de sesiones de tratamiento fluctuó de uno a 25.

Evaluación de la calidad

Sesenta estudios informaron una generación de secuencia adecuada en tanto que los otros 84 no lo hicieron. Un total de 46 estudios informó asignación a condiciones por una parte independiente (tercera). Setenta estudios informaron enmascara-

Tabla 1. Efectos de la psicoterapia cognitiva conductual para la depresión mayor (MDD), trastorno por ansiedad generalizada (GAD), trastorno por pánico (PAD) y trastorno por ansiedad social (SAD) en comparación con condiciones de control

		N	g	IC del 95%	p	I ²	IC del 95%	p	NNT
MDD									
Todas las condiciones de control	Todos los estudios	63	0,75	0,64-0,87	< 0,001	71	62-77		3,86
	Estudios de gran calidad	11	0,73	0,46-1,00	< 0,001	78	56-86		3,98
	Ajustados según sesgo de publicación	71	0,65	0,53-0,78		76	69-80		4,55
Tipo de control	Lista de espera	28	0,98	0,80-1,17	< 0,001	68	50-77	0,002	2,85
	Tratamiento habitual	30	0,60	0,45-0,75	< 0,001	69	54-78		4,99
	Placebo oral	5	0,55	0,28-0,81	< 0,001	45	0-78		5,51
Estudios de gran calidad	Lista de espera	6	0,93	0,49-1,37	< 0,001	82	56-90	0,06	3,02
	Tratamiento habitual	5	0,43	0,16-0,70	0,002	46	0-79		7,29
GAD									
Todas las condiciones de control	Todos los estudios	31	0,80	0,67-0,93	< 0,001	33	0-56		3,58
	Estudios de gran calidad	9	0,82	0,60-1,04	< 0,001	46	0-73		3,49
	Ajustados con respecto a sesgo de publicación	42	0,59	0,44-0,75		62	44-72		5,08
Tipo de control	Lista de espera	24	0,85	0,72-0,99	< 0,001	13	0-47	< 0,001	3,35
	Tratamiento habitual	4	0,45	0,26-0,64	< 0,001	0	0-68		6,93
	Placebo oral	3	1,32	0,83-1,81	< 0,001	0	0-73		2,08
Estudios de gran calidad	Lista de espera	8	0,88	0,67-1,10	< 0,001	33	0-69	0,05	3,22
	Tratamiento habitual	1	0,45	0,08-0,83	0,02	0			6,93
PAD									
Todas las condiciones de control	Todos los estudios	42	0,81	0,59-1,04	< 0,001	77	69-82		3,53
	Estudios de gran calidad	4	0,61	0,27-0,96	0,001	26	0-75		4,89
Tipo de control	Lista de espera	33	0,96	0,70-1,23	< 0,001	77	67-82	< 0,001	2,92
	Tratamiento habitual	4	0,27	20,12 to 0,65	0,17	31	0-77		12,25
	Placebo oral	5	0,28	0,03-0,54	0,03	8	0-67		11,77
Estudios de gran calidad	Lista de espera	4	0,61	0,27-0,96	0,001	26	0-75		4,89
SAD									
Todas las condiciones de control	Todos los estudios	48	0,88	0,74-1,03	< 0,001	64	50-73		3,22
	Estudios de gran calidad	8	0,76	0,47-1,06	< 0,001	71	25-84		3,80
Tipo de control	Lista de espera	40	0,98	0,83-1,14	< 0,001	64	47-73	< 0,001	2,85
	Tratamiento habitual	3	0,44	0,12-0,77	0,01	23	0-79		7,11
	Placebo oral	5	0,47	0,24-0,70	< 0,001	0	0-64		6,59
Estudios de gran calidad	Lista de espera	5	1,00	0,61-1,40	< 0,001	71	0-87	0,03	2,79
	Tratamiento habitual	2	0,30	20,04 to 0,64	0,08	0			10,91
	Placebo oral	1	0,57	0,20-0,93	0,002	0			5,29

NNT: Número que es necesario tratar

miento de evaluadores de variables y 57 llevaron a cabo análisis por intención de tratar. Solo 25 estudios (17,4%) cumplieron los cuatro criterios de calidad, 62 cumplieron dos o tres criterios y los 57 restantes cumplieron uno o ninguno de los criterios. De los estudios realizados en el 2010 o después, 29,5% fueron evaluados como de gran calidad, en comparación con 12,0% de los estudios más antiguos.

Efectos de la CBT sobre el MDD

La magnitud de efecto combinada de las 63 comparaciones entre las CBT y las condiciones de control en MDD⁴¹⁻⁴⁹ fue $g=0,75$ (IC del 95%: 0,64-0,87), con una heterogeneidad considerable ($I^2=71$). Esta magnitud de efecto corresponde a un NNT de 3,86. Los estudios que utilizaron un grupo de control

en lista de espera tuvieron magnitudes de efecto significativamente ($p=0,002$) mayores ($g=0,98$; IC del 95%: 0,80-1,17) que los que utilizaron como grupos de control el tratamiento habitual ($g=0,60$; IC del 95%: 0,45-0,75) y placebo oral ($g=0,55$; IC del 95%: 0,28-0,81) (Tabla 1 y Figura 2).

Solo 11 de los 63 estudios fueron evaluados como de gran calidad. La magnitud de efecto en estos estudios fue similar a la observada en la combinación total ($g=0,73$; IC del 95%: 0,46-1,00; $I^2=78$). En ningún estudio de gran calidad se utilizó un grupo de control con placebo oral. La diferencia entre la lista de espera y el tratamiento habitual entre los estudios de gran calidad no fue significativa ($p=0,06$), pero esto puede estar relacionado con el pequeño número de estos estudios.

La prueba de Egger indicó una asimetría considerable de la gráfica en embudo (intercepto: 1,54; IC del 95%: 0,59-2,50;

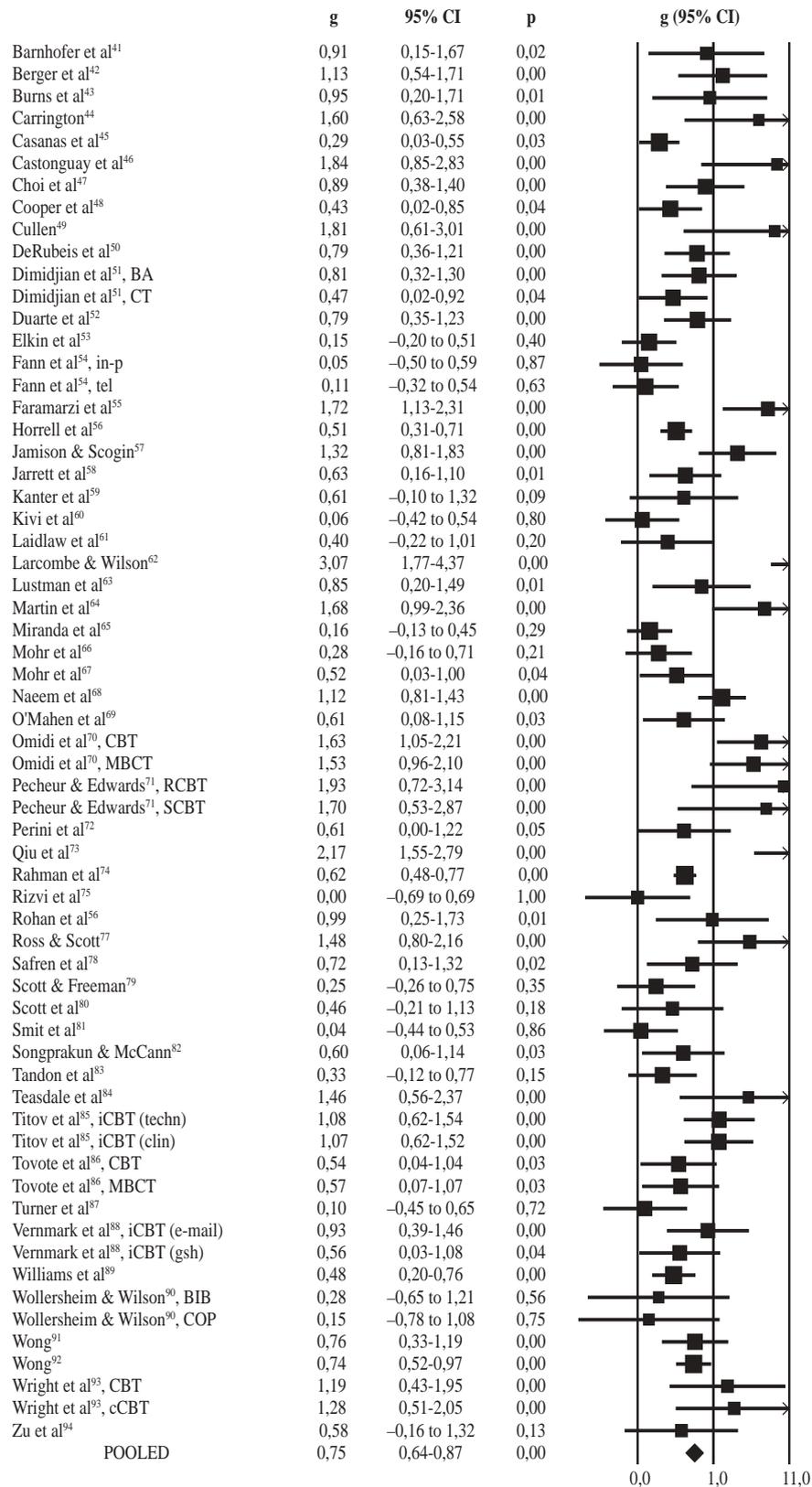


Figura 2. Efectos de la psicoterapia cognitivo-conductual (CBT) para la depresión mayor en comparación con condiciones de control: gráfico de bosque.

BA, activación conductual; CT, terapia cognitiva; en p, en persona; tel, teléfono; MBCT, CBT basada en atención plena; RCBT, CBT religiosa; SCBT, CBT secular; iCBT, CBT aplicada a través de internet; techn, respaldado por un técnico; clin, respaldado por un clínico; e-mail, supervisado a través de e-mail; gsh, formato de autoayuda guiada; BIB, biblioterapia; COP, adaptación; cCBT, CBT computarizada.

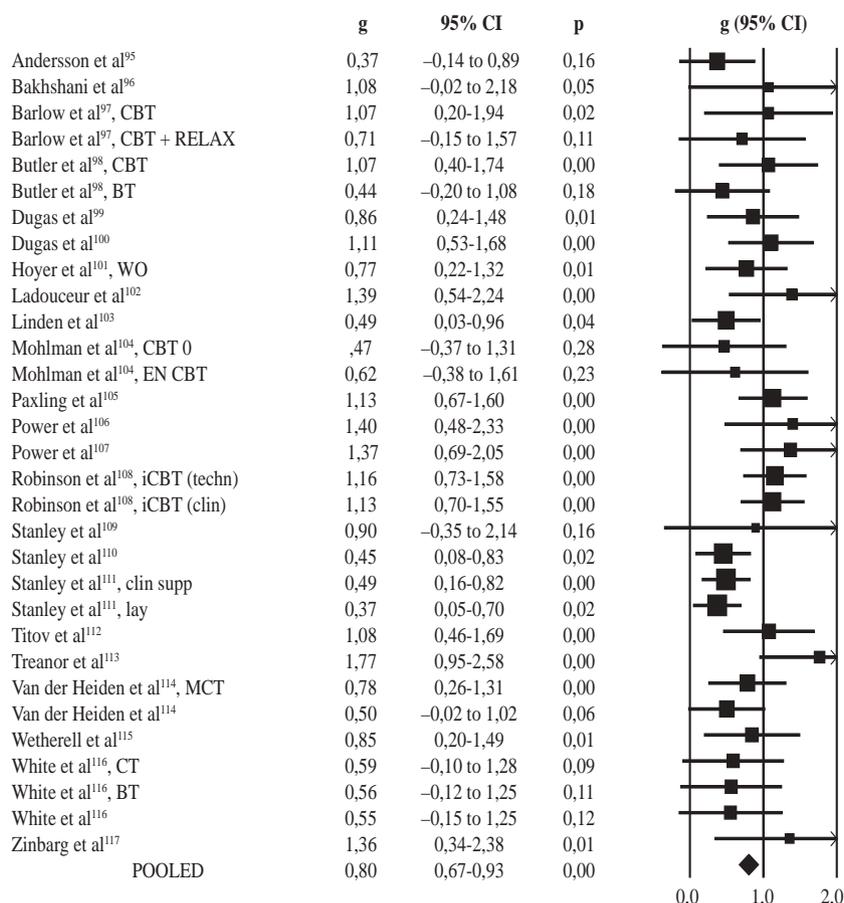


Figura 3. Efectos de la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) en el trastorno por ansiedad generalizada en comparación con condiciones de control: gráfico de bosque.

RELAX, relajación; BT, psicoterapia conductual; WO, exposición a preocupaciones; EN CBT, CBT intensificada; iCBT, CBT administrada a través de internet; techn, asistencia de técnico; clin, asistencia clínica; clin supp, respaldo por un profesional clínico; lay, proveedor lego; MCT, terapia metacognitiva; ITU, terapia de intolerancia de incertidumbre; CT, terapia cognitiva.

$p=0,001$). El procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie también indicó un considerable sesgo de publicación (número de estudios imputados: 8; magnitud de efecto ajustada: $g=0,65$; IC del 95%: 0,53-0,78; $I^2=76$). Para los estudios de gran calidad, no se identificaron indicios de sesgo de publicación (pero esto de nuevo puede estar relacionado con el número pequeño de esos estudios).

Efectos de la CBT sobre el GAD

La magnitud de efecto combinada de las 31 comparaciones entre CBT y condiciones de control en GAD⁹⁵⁻¹¹⁷ fue $g=0,80$ (IC del 95%: 0,67-0,93; $NNT=3,58$) con una heterogeneidad baja a moderada ($I^2=33$) (Tabla 1 y Figura 3). Una gran parte de los estudios (24 de 31) utilizó como un grupo de control la lista de espera. Los estudios que utilizaron grupo de control con placebo oral ($g=1,32$) tuvieron efectos significativamente ($p < 0,001$) mayores que los que utilizaron una lista de espera ($g=0,85$) o el grupo de control con tratamiento habitual ($g=0,45$). El número de estudios que utilizaron grupos de control con placebo oral ($N=3$) y tratamiento habitual ($N=4$) fue muy pequeño, no obstante (Tabla 1 y Figura 3).

Solo de 9 de los 31 estudios fueron evaluados como de gran calidad, y 8 de estos utilizaron un grupo de control en lista de espera, de manera que no se pudo estimar los efectos del tratamiento habitual y el placebo oral entre los estudios de gran calidad.

La prueba de Egger fue significativa (intercepto: 1,60; IC del 95%: 0,38-2,83; $p = 0,006$). El procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie dio lugar a una magnitud de efecto ajustada de $g=0,59$ (IC del 95%: 0,44-0,75; $I^2=62$; número de estudios imputados: 11). Para los estudios de gran calidad, no se identificó indicio de sesgo de publicación (pero esto de nuevo puede estar relacionado con el pequeño número de esos estudios).

Efectos de la CBT sobre el PAD

Las 42 comparaciones entre CBT y las condiciones de control en PAD¹¹⁸⁻¹⁴⁷ dieron lugar a una magnitud de efecto combinada de $g=0,81$ (IC del 95%: 0,59-1,04; $I^2=77$; $NNT = 3,53$). En la gran mayoría de las comparaciones ($N=33$), se utilizó una condición de control en lista de espera. La diferencia entre los estudios que utilizaron una lista de espera ($g=0,96$) y tratamiento habitual ($g=0,27$) o bien placebo oral ($g=0,28$) fue significativa

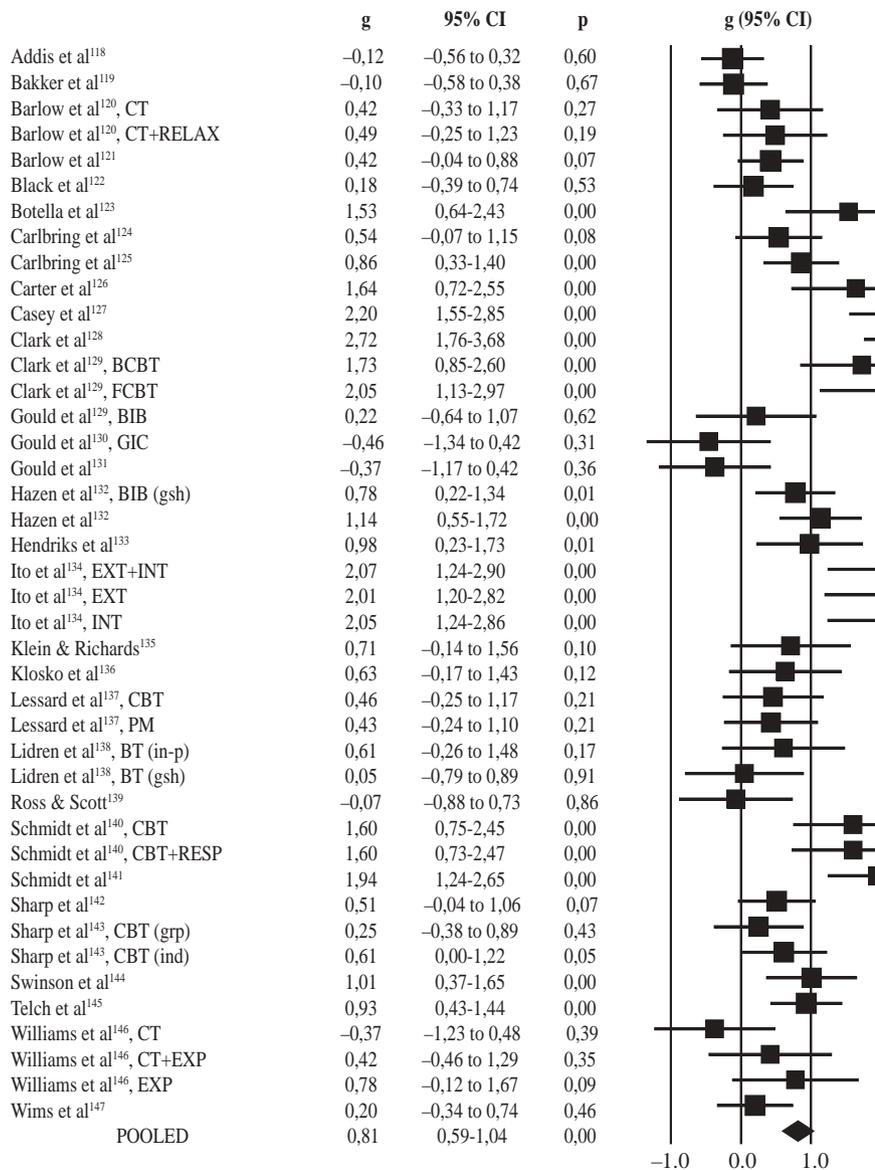


Figura 4. Efectos de la psicoterapia cognitiva (CBT) en el trastorno por pánico en comparación con condiciones de control: gráfico de bosque. CT, terapia cognitiva; RELAX, relajación; BCBT, CBT breve; FCBT, CBT completa; BIB, biblioterapia; GIC, adaptación con imágenes guiadas; gsh, autoayuda guiada; grp, formato de grupo; EXT, señales externas; INT, interoceptivo; PM, control del pánico; en p, en persona; RESP, aleccionamiento respiratorio; ind, formato individual; EXP, exposición.

($p < 0,001$). Las cuatro comparaciones de CBT frente a tratamiento habitual indicaron incluso una magnitud de efecto no significativa ($g=0,27$; IC del 95%: $-0,12$ a $0,65$; $p = 0,17$) (Tabla 1 y Figura 4).

Los cuatro estudios de gran calidad utilizaron un grupo de control en lista de espera y dieron lugar a una magnitud de efecto de $g=0,61$ (IC del 95%: $0,27-0,96$).

Aunque la prueba de Egger indicó una asimetría significativa del gráfico en embudo (intercepto: $3,62$; IC del 95%: $0,90-6,34$; $p = 0,005$). El procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie no indicó algún estudio faltante y por tanto las magnitudes de efecto ajustadas y no ajustadas fueron las mismas. En los cuatro estudios de gran calidad no se halló indicio de sesgo de publicación.

Efectos de la CBT sobre el SAD

Las 48 comparaciones entre la CBT y una condición de control¹⁴⁸⁻¹⁸³ dieron lugar a una magnitud de efecto combinada de $g=0,88$ (IC del 95%: $0,74-1,03$; $I^2 = 64$; $NNT = 3,22$). De nuevo, la gran mayoría de estudios utilizaron un grupo de control en lista de espera ($N=40$) y solo tres utilizaron tratamiento habitual y cinco placebo oral. Los estudios que utilizaron un grupo de control en lista de espera dieron lugar a magnitudes de efecto significativamente ($p < 0,001$) mayores ($g=0,98$) que los que utilizaron un grupo con placebo oral ($g=0,47$) o un grupo de control con tratamiento habitual ($g=0,44$) (Tabla 1 y Figura 5).

Solo ocho estudios fueron evaluados como de gran calidad y cinco de estos utilizaron un grupo de control en lista de espera.

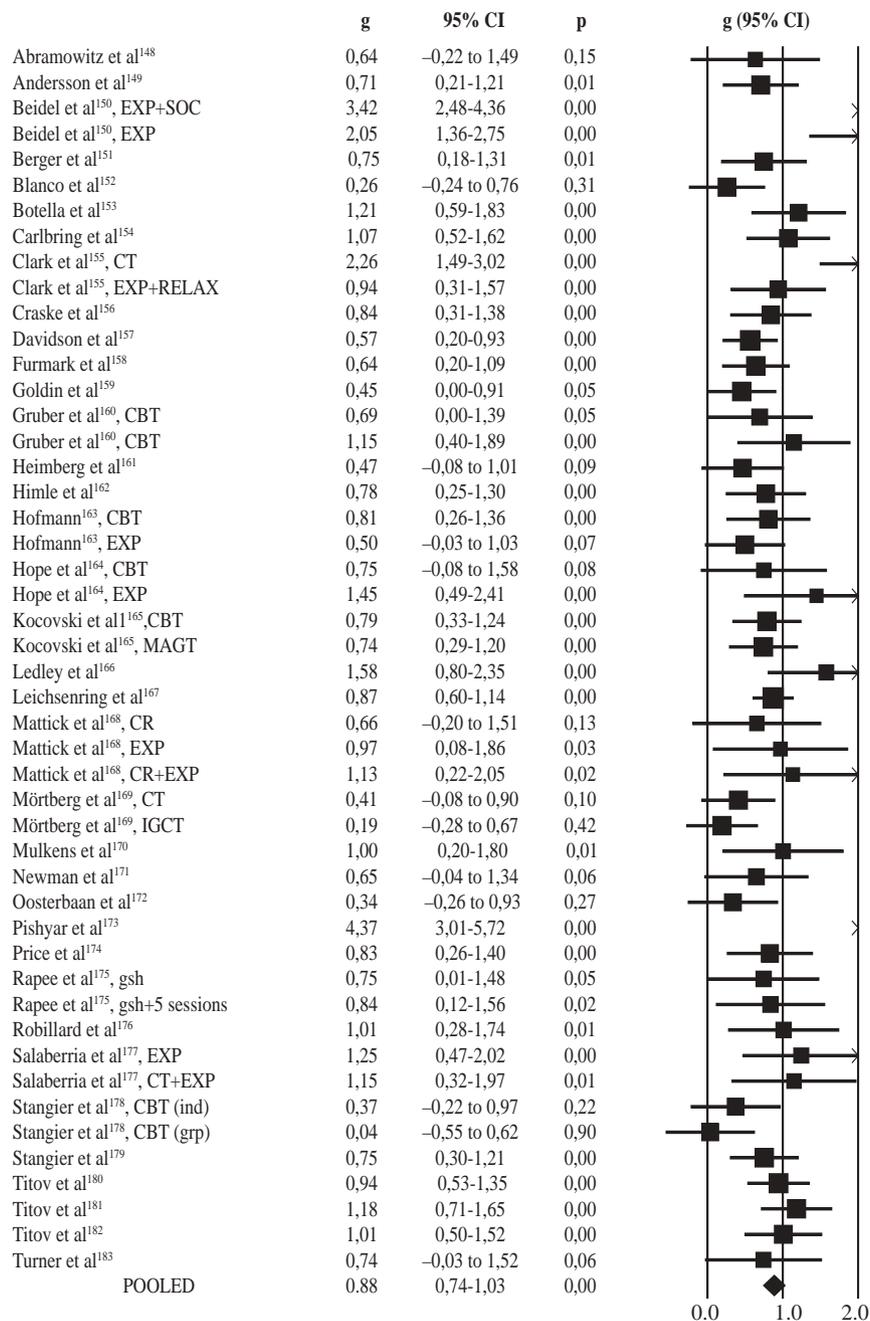


Figura 5. Efectos de la psicoterapia cognitiva (CBT) en el trastorno por ansiedad social en comparación con condiciones de control: gráfico de bosque.

EXP, exposición; SOC, destrezas sociales; CT, terapia cognitiva; RELAX, relajación; cCBT, CBT computarizada; MAGT, terapia de grupo de aceptación con atención plena; CR, reestructuración cognitiva; IGCT, CT con grupo intensivo; gsh, autoayuda guiada; ind, formato individual; grp, formato de grupo.

Esto implica que para SAD no hay suficientes estudios de gran calidad para evaluar los efectos de la CBT en comparación con el tratamiento habitual o el placebo oral.

La prueba de Egger señaló una asimetría significativa del gráfico en embudo (intercepto: 2,46; IC del 95%: 0,96-3,96; $p=0,001$), pero el procedimiento de ajuste y relleno de Duval y Tweedie no indicó estudios faltantes y las magnitudes de efecto ajustadas y no ajustadas fueron las mismas.

Análisis de metarregresión multifactorial

Llevamos a cabo cuatro análisis diferentes, para cada trastorno, utilizando la magnitud de efecto como la variable dependiente y las características de los participantes (adultos en general o poblaciones más específicas), la intervención (formato y número de sesiones) y el estudio en general (tipo de grupo de control, calidad y zona geográfica) como factores predictores.

Tabla 2. Coeficientes de regresión estandarizada de las características de los estudios sobre psicoterapia cognitivo-conductual para trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno por ansiedad generalizada (GAD), trastorno por pánico (PAD) y trastorno por ansiedad social (SAD) en comparación con las condiciones de control

MDD	GAD	PAD			SAD			Coef	EE	p	Coef	EE	p
		Coef	EE	p	Coef	EE	p						
Calidad del estudio		-0,05	0,07	0,46	-0,01	0,07	0,94	-0,09	0,11	0,43	-0,01	0,09	0,92
Condición de control	Lista de espera	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
	Tratamiento habitual	-0,43	0,15	0,01	-0,30	0,38	0,43	-0,61	0,41	0,69	-0,67	0,46	0,15
	Placebo oral	-0,44	0,30	0,15	0,60	0,40	0,15	-0,67	0,34	0,05	-0,53	0,29	0,08
Adultos frente a grupos específicos elegidos como objetivo		0,01	0,17	0,95	-0,43	0,28	0,14	-0,07	0,38	0,85	0,67	0,75	0,38
Formato	Individual	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
	Grupo	-0,23	0,21	0,28	-0,17	0,23	0,47	0,28	0,31	0,37	-0,06	0,25	0,83
	Auto ayuda guiada	-0,32	0,23	0,16	0,06	0,28	0,84	-0,36	0,30	0,24	-0,06	0,36	0,86
	Mixto/otro	-0,28	0,28	0,32	0,04	0,30	0,89	0,48	0,68	0,48	0,20	0,45	0,65
Número de sesiones		-0,01	0,02	0,67	-0,01	0,02	0,60	0,06	0,04	0,13	0,04	0,03	0,19
Región geográfica	Norteamérica	Ref.			Ref.			Ref.			Ref.		
	Europa	-0,02	0,19	0,92	-0,51	0,19	0,01	0,65	0,25	0,01	-0,13	0,24	0,59
	Australia	0,31	0,29	0,29	-0,19	0,30	0,52	0,37	0,54	0,49	0,40	0,31	0,20
	Otros	0,47	0,22	0,04	-0,78	0,66	0,25	1,58	0,48	0,003			

Los valores de p significativos se resaltan en negrita.

Como se muestra en la Tabla 2, muy pocos factores predictores fueron significativos en estos análisis, lo cual posiblemente se debió al número relativamente pequeño de estudios por trastorno y el número relativamente considerable de factores predictores.

DISCUSIÓN

En este estudio, nuestro propósito fue establecer la estimación más actualizada y exacta de los efectos de la CBT en el tratamiento de MDD, GAD, PAD y SAD. También nuestro propósito fue analizar si los problemas de sesgo de publicación, baja calidad de los estudios y el empleo de grupos de control en lista de espera tienen una repercusión sobre las magnitudes del efecto. Descubrimos que los efectos globales para los cuatro trastornos eran considerables, fluctuando de $g=0,75$ para el MDD a $g=0,80$ para el GAD, $g=0,81$ para el PAD y $g=0,88$ para el SAD.

El primer problema, el sesgo de publicación, afectó principalmente a las variables de CBT para GAD y MDD. En el caso de GAD, se estimó que casi una cuarta parte de los estudios estaban faltando y, después del ajuste con respecto a estos estudios faltantes, la magnitud de efecto descendió de $g=0,80$ a $g=0,59$. En el caso del MDD, un 14% de los estudios estaba faltando y la magnitud de efecto combinada descendió de $g=0,75$ a $g=0,65$. Sin embargo, este fue un descenso relativamente pequeño en comparación con el informado en otros estudios sobre sesgo de publicación en las psicoterapias para el MDD^{15,18,184}. Esto puede deberse al hecho de que utilizamos criterios de inclusión más estrictos para este metaanálisis (solo los pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos para el MDD; solo los grupos de control en lista de espera, con tratamiento habitual o con placebo oral; solo CBT). En el PAD y el SAD hallamos escasos indicios de sesgo de publicación.

El segundo problema que tratamos de analizar fue la calidad de los estudios. Descubrimos que la calidad metodológica en casi todos los estudios era escasa o desconocida. Evaluamos la calidad mediante la herramienta de evaluación de “riesgo de sesgo” de Cochrane, y determinamos que para todos los trastornos solo 25 estudios (17,4%) fueron evaluados como de gran calidad. La magnitud de efecto fue más baja en los estudios de gran calidad para el PAD ($g=0,61$ en comparación con $g=0,81$ en todos los estudios) y el SAD ($g=0,76$ en comparación con $g=0,88$ en todos los estudios). No encontramos indicios sólidos de que la calidad de los estudios se asociara a la magnitud de efecto en el MDD y el GAD. Aunque no identificamos una relación sólida entre la magnitud de efecto y la calidad de los estudios para todos los trastornos, el número pequeño de estudios de gran calidad todavía significa que las magnitudes de efecto global que identificamos para los cuatro trastornos son dudosas.

El tercer problema que quisimos analizar fue la influencia de los grupos de control en lista de espera sobre los efectos de la CBT. Descubrimos que la gran mayoría de los estudios para los tres trastornos por ansiedad utilizaron un grupo de control en lista de espera (77,4% de las comparaciones para GAD, 78,6% para PAD y 83,3% para SAD). En el MDD, el número de estudios que utilizó condiciones de tratamiento habitual y de control con placebo oral fue más alto, pero todavía un 44,4% (28 de 63) de los estudios incluidos utilizaron un grupo de control en lista de espera. Esto significa que gran parte de la evidencia sobre los efectos de la CBT se basa en el empleo de los grupos de control en lista de espera, como se señaló antes, las mejoras identificadas en los pacientes en lista de espera son más bajas de lo que puede esperarse con base en la remisión espontánea^{19,185}. La lista de espera probablemente es un “nocebo”²¹, que sobrestima considerablemente los efectos de los tratamientos psicológicos.

Esto se confirmó en nuestro metanálisis, en el cual descubrimos para cada uno de los trastornos que los estudios con un grupo de control en lista de espera dieron lugar a magnitudes de efectos significativamente mayores que aquellos con un grupo de tratamiento habitual o un grupo de control con placebo oral.

Los pocos estudios sobre los trastornos por ansiedad que utilizaron grupos de control con tratamiento habitual o con placebo oral indicaron magnitudes de efecto pequeñas a moderadas. En los cuatro estudios que compararon CBT para PAD con tratamiento habitual, la magnitud del efecto fue incluso no significativa ($p=0,17$). Por otra parte, dado el pequeño número de estudios y el número incluso más pequeño de estudios de gran calidad, son muy dudosos los efectos de la CBT en los trastornos por ansiedad.

Una excepción a los efectos pequeños a moderados de la CBT en los trastornos por ansiedad fue el grupo de estudios que comparó CBT con placebo oral para el GAD. Estos estudios dieron lugar a una magnitud de efecto muy considerable ($g=1,32$). Sin embargo, debido al pequeño número de estudios y a la baja calidad de los tres, estos resultados debieran considerarse con cautela.

Un motivo para llevar a cabo este metanálisis fue analizar si la calidad de los estudios ha aumentado en los últimos años. De hecho, un 29,5% de los estudios realizados en 2010 o después fueron evaluados como de gran calidad, aunque esto fue aplicable solo al 12,0% de los estudios más antiguos. Por otra parte, un 52,0% de todos los estudios de gran calidad fueron realizados en el 2010 o después. Es probable que esto haya dado lugar a una estimación más exacta de las magnitudes de efecto.

El presente estudio tiene varias fortalezas, entre ellas, el amplio alcance de los metanálisis que abarcan cuatro trastornos mentales frecuentes, la selección rigurosa y la evaluación de los estudios, y su número relativamente considerable.

Una posible limitación es que utilizamos criterios de inclusión estrictos, enfocándonos solo en los estudios en los cuales los pacientes cumplieron criterios diagnósticos para el trastorno de acuerdo con una entrevista estructurada y estudios en los cuales se utilizaron grupos de control en lista de espera, tratamiento habitual o placebo oral. No incluimos estudios en los cuales, por ejemplo, se utilizó la asesoría genética como condición de control. Esto puede contribuir a explicar el pequeño número de estudios que compara CBT con condiciones de control aparte de las listas de espera, sobre todo en los trastornos por ansiedad y en las series de estudios de gran calidad. Por otra parte, los grupos de control con tratamiento habitual pueden variar considerablemente dependiendo del país y del contexto de tratamiento donde se ofrezca el tratamiento y por consiguiente pueden ser demasiado heterogéneos para permitir una valoración fiable de los efectos entre los estudios. Por último, únicamente nos enfocamos en los desenlaces a corto plazo, pues solo algunos estudios comunicaron desenlaces a largo plazo y los periodos de seguimiento fueron muy diferentes.

Sobre la base de nuestros datos, concluimos que la CBT probablemente es eficaz en el tratamiento del MDD, el GAD, el PAD y el SAD, y que los efectos son considerables cuando se compara con los grupos de control en lista de espera, pero pequeños a moderados cuando se compara con los grupos de control más conservadores, como el tratamiento habitual y el placebo oral. Dado el pequeño número de estudios de gran calidad, estos efectos todavía son dudosos y se debieran considerar con cautela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol* 2014;43:476-93.
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
3. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-79.
4. Hu T-W. Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Mental Health Policy Econ* 2006;9:3-13.
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. Bloom DE, Cafiero E, Jane-Llopis E et al. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
7. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:848-56.
8. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a metaanalysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
9. Acarturk C, Cuijpers P, van Straten A et al. Psychological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:241-54.
10. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2014;34:130-40.
11. Sanchez-Meca J, Rosa-Alcazar AI, Marin-Martinez F et al. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:37-50.
12. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
13. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD et al. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a metaanalytic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:595-602.
14. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network metaanalysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
15. Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH et al. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *PLoS One* 2015;10:e0137864.
16. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: metaanalytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010;196:173-8.
17. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-9.
18. Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E et al. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med* 2010;40:211-23.
19. Mohr DC, Spring B, Freedland KE et al. The selection and design of control conditions for randomized controlled trials of psychological interventions. *Psychother Psychosom* 2009;78:275-84.
20. Cuijpers P, Cristea IA. How to prove that your therapy is effective, even when it is not: a guideline. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;28:1-8.
21. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network metaanalysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:181-92.

22. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L et al. Psychological treatment of depression: a meta-analytic database of randomized studies. *BMC Psychiatry* 2008;8:36.
23. Cuijpers P, Donker T, Johansson R et al. Self-guided psychological treatment for depressive symptoms: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e21274.
24. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:280-91.
25. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
26. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale: Erlbaum, 1988.
27. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press, 1985.
28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
29. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II, Beck Depression Inventory: manual*. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
30. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
31. Beck AT, Epstein N, Brown G et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.
32. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;28:487-95.
33. Marks IM, Mathews AM. Brief standard self-rating for phobic patients. *Behav Res Ther* 1979;17:263-7.
34. Liebowitz MR. Social phobia. In: Klein DF (ed). *Modern trends in pharmacopsychiatry*. Berlin: Karger, 1987:141-73.
35. Furukawa TA. From effect size into number needed to treat. *Lancet* 1999;353:1680.
36. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E et al. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2014;159:118-26.
37. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
38. Ioannidis JPA, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ* 2007;335:914-6.
39. Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. *Statistical Software Components S449201*. Boston: Boston College Department of Economics, 2005.
40. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
41. Barnhofer T, Crane C, Hargus E et al. Mindfulness-based cognitive therapy as a treatment for chronic depression: a preliminary study. *Behav Res Ther* 2009;47:366-73.
42. Berger T, Hämmerli K, Gubser N et al. Internet-based treatment of depression: a randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help. *Cogn Behav Ther* 2011;40:251-66.
43. Burns A, O'Mahen H, Baxter H et al. A pilot randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy for antenatal depression. *BMC Psychiatry* 2013;13:33.
44. Carrington CH. A comparison of cognitive and analytically oriented brief treatment approaches to depression in black women. *College Park: University of Maryland*, 1979.
45. Casanas R, Catalan R, del Val JL et al. Effectiveness of a psychoeducational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2012;12:230.
46. Castonguay LG, Schut AJ, Aikens DE et al. Integrative cognitive therapy for depression: a preliminary investigation. *J Psychother Integr* 2004;14:4-20.
47. Choi I, Zou J, Titov N et al. Culturally attuned Internet treatment for depression amongst Chinese Australians: a randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2012;136:459-68.
48. Cooper PJ, Murray L, Wilson A et al. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. *Br J Psychiatry* 2003;182:412-9.
49. Cullen JM. *Testing the effectiveness of behavioral activation therapy in the treatment of acute unipolar depression*. Dissertation, Western Michigan University, Kalamazoo, MI, 2002.
50. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-16.
51. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-70.
52. Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL et al. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;76:414-21.
53. Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
54. Fann JR, Bombardier CH, Vannoy S et al. Telephone and in-person cognitive behavioral therapy for major depression after traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 2015;32:45-57.
55. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S et al. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. *J Affect Disord* 2008;108:159-64.
56. Horrell L, Goldsmith KA, Tylee AT et al. One-day cognitive-behavioural therapy self-confidence workshops for people with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:222-33.
57. Jamison C, Scogin F. The outcome of cognitive bibliotherapy with depressed adults. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:644-50.
58. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
59. Kanter JW, Santiago-Rivera AL, Santos MM et al. A randomized hybrid efficacy and effectiveness trial of behavioral activation for Latinos with depression. *Behav Ther* 2015;46:177-92.
60. Kivi M, Eriksson MC, Hange D et al. Internet-based therapy for mild to moderate depression in Swedish primary care: short term results from the PRIM-NET randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2014;43:289-98.
61. Laidlaw K, Davidson K, Toner H et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy vs treatment as usual in the treatment of mild to moderate late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:843-50.
62. Larcombe NA, Wilson PH. An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 1984;145:366-71.
63. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:613-21.
64. Martin PR, Aiello R, Gilson K et al. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: an exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2015;73:8-18.
65. Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:57-65.
66. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressi-

- ve group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
67. Mohr DC, Duffecy J, Ho J et al. A randomized controlled trial evaluating a manualized TeleCoaching protocol for improving adherence to a webbased intervention for the treatment of depression. *PLoS One* 2013;8:e70086.
 68. Naeem F, Sarhandi I, Gul M et al. A multicentre randomised controlled trial of a carer supervised culturally adapted CBT (Ca-CBT) based selfhelp for depression in Pakistan. *J Affect Disord* 2014;156:224-7.
 69. O'Mahen H, Himle JA, Fedock G et al. A pilot randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for perinatal depression adapted for women with low incomes. *Depress Anxiety* 2013;30:679-87.
 70. Omid A, Mohammadkhani P, Mohammadi A et al. Comparing mindfulness based cognitive therapy and traditional cognitive behavior therapy with treatments as usual on reduction of major depressive disorder symptoms. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:142-6.
 71. Pecheur DR, Edwards KJ. A comparison of secular and religious versions of cognitive therapy with depressed Christian college students. *J Psychol Theol* 1984;12:45-54.
 72. Perini S, Titov N, Andrews G. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for depression: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:571-8.
 73. Qiu J, Chen W, Gao X et al. A randomized controlled trial of group cognitive behavioral therapy for Chinese breast cancer patients with major depression. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2013;34:60-7.
 74. Rahman A, Malik A, Sikander S et al. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:902-9.
 75. Rizvi SJ, Zaretsky A, Schaffer A et al. Is immediate adjunctive CBT more beneficial than delayed CBT in treating depression? A pilot study. *J Psychiatr Pract* 2015;21:107-13.
 76. Rohan KJ, Roecklein KA, Tierney Lindsey K et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination for seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:489-500.
 77. Ross M, Scott M. An evaluation of the effectiveness of individual and group cognitive therapy in the treatment of depressed patients in an inner city health centre. *J R Coll Gen Pr* 1985;35:239-42.
 78. Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:625-33.
 79. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304:883-7.
 80. Scott C, Tacchi MJ, Jones R et al. Acute and one-year outcome of a randomised controlled trial of brief cognitive therapy for major depressive disorder in primary care. *Br J Psychiatry* 1997;171:131-4.
 81. Smit A, Kluiters H, Conradi HJ et al. Short-term effects of enhanced treatment for depression in primary care: results from a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2006;36:15-26.
 82. Songprakun W, McCann TV. Effectiveness of a self-help manual on the promotion of resilience in individuals with depression in Thailand: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2012;12:1.
 83. Tandon SD, Leis JA, Mendelson T et al. Six-month outcomes from a randomized controlled trial to prevent perinatal depression in low-income home visiting clients. *Matern Child Health J* 2014;18:873-81.
 84. Teasdale JD, Fennell MJ, Hibbert GA et al. Cognitive therapy for major depressive disorder in primary care. *Br J Psychiatry* 1984;144:400-6.
 85. Titov N, Andrews G, Davies M et al. Internet treatment for depression: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 2010;5:e10939.
 86. Tovote KA, Fleeer J, Snippe E et al. Individual mindfulness-based cognitive therapy and cognitive behavior therapy for treating depressive symptoms in patients with diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:2427-34.
 87. Turner A, Hambridge J, Baker A et al. Randomised controlled trial of group cognitive behaviour therapy versus brief intervention for depression in cardiac patients. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:235-43.
 88. Vernmark K, Lenndin J, Bjärehed J et al. Internet administered guided self-help versus individualized e-mail therapy: a randomized trial of two versions of CBT for major depression. *Behav Res Ther* 2010;48:368-76.
 89. Williams C, Wilson P, Morrison J et al. Guided self-help cognitive behavioural therapy for depression in primary care: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e52735.
 90. Wollersheim JP, Wilson GL. Group treatment of unipolar depression: a comparison of coping, supportive, bibliotherapy, and delayed treatment groups. *Prof Psychol Res Pract* 1991;22:496-502.
 91. Wong DFK. Cognitive behavioral treatment groups for people with chronic depression in Hong Kong: a randomized wait-list control design. *Depress Anxiety* 2008;25:142-8.
 92. Wong DFK. Cognitive and health-related outcomes of group cognitive behavioural treatment for people with depressive symptoms in Hong Kong: randomized wait-list control study. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:702-11.
 93. Wright JH, Wright AS, Albano AM et al. Computer-assisted cognitive therapy for depression: maintaining efficacy while reducing therapist time. *Am J Psychiatry* 2005;162:1158-64.
 94. Zu S, Xiang Y-T, Liu J et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, antidepressants, their combination and standard treatment for Chinese patients with moderate-severe major depressive disorders. *J Affect Disord* 2014;152:262-7.
 95. Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012;81:344-55.
 96. Bakhshani NM, Lashkaripour K, Sadjadi SA. Effectiveness of short term cognitive behavior therapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Med Sci* 2007;7:1076-81.
 97. Barlow DH, Rapee RM, Brown TA. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 1992;23:551-70.
 98. Butler G, Fennell M, Robson P et al. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:167-75.
 99. Dugas MJ, Brillon P, Savard P et al. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 2010;41:46-58.
 100. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:821-5.
 101. Hoyer J, Beesdo K, Gloster AT et al. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychother Psychosom* 2009;78:106-15.
 102. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH et al. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:957-64.
 103. Linden M, Zubaegel D, Baer T et al. Efficacy of cognitive behavior therapy in generalized anxiety disorders. *Psychother Psychosom* 2005;74:36-42.
 104. Mohlman J, Gorenstein EE, Kleber M et al. Standard and enhanced cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder.

- der: two pilot investigations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:24-32.
105. Paxling B, Almlöv J, Dahlin M et al. Guided internet-delivered cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2011;40:159-73.
 106. Power KG, Jerrom DWA, Simpson RJ et al. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam and placebo in the management of generalized anxiety. *Behav Psychother* 1989;17:1-14.
 107. Power KG, Simpson RJ, Swanson V et al. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1990;4:267-92.
 108. Robinson E, Titov N, Andrews G et al. Internet treatment for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 2010;5:e10942.
 109. Stanley MA, Hopko DR, Diefenbach GJ et al. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: preliminary findings. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:92-6.
 110. Stanley MA, Wilson NL, Novy DM et al. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;301:1460-7.
 111. Stanley MA, Wilson NL, Amspoker AB et al. Lay providers can deliver effective cognitive behavior therapy for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized trial. *Depress Anxiety* 2014;31:391-401.
 112. Titov N, Andrews G, Robinson E et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:905-12.
 113. Treanor M, Erisman SM, Salters-Pedneault K et al. Acceptance-based behavioral therapy for GAD: effects on outcomes from three theoretical models. *Depress Anxiety* 2011;28:127-36.
 114. van der Heiden C, Muris P, van der Molen HT. Randomized controlled trial on the effectiveness of metacognitive therapy and intolerance-of-uncertainty therapy for generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2012;50:100-9.
 115. Wetherell JL, Gatz M, Craske MG. Treatment of generalized anxiety disorder in older adults. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:31-40.
 116. White J, Keenan M, Brooks N. Stress control: a controlled comparative investigation of large group therapy for generalized anxiety disorder. *Behav Psychother* 1992;20:97-113.
 117. Zinbarg RE, Lee JE, Yoon KL. Dyadic predictors of outcome in a cognitive-behavioral program for patients with generalized anxiety disorder in committed relationships: a 'spoonful of sugar' and a dose of nonhostile criticism may help. *Behav Res Ther* 2007;45:699-713.
 118. Addis ME, Hatgis C, Krasnow AD et al. Effectiveness of cognitive-behavioral treatment for panic disorder versus treatment as usual in a managed care setting. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:625-35.
 119. Bakker A, van Dyck R, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:831-8.
 120. Barlow DH, Craske MG, Cerny JA et al. Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:261-82.
 121. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
 122. Black DW, Wesner R, Bowers W et al. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44-50.
 123. Botella C, Garcia-Palacios A, Villa H et al. Virtual reality exposure in the treatment of panic disorder and agoraphobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2007;14:164-75.
 124. Carlbring P, Westling BE, Ljungstrand P et al. Treatment of panic disorder via the Internet: a randomized trial of a self-help program. *Behav Ther* 2001;32:751-64.
 125. Carlbring P, Bohman S, Brunt S et al. Remote treatment of panic disorder: a randomized trial of internet-based cognitive behavior therapy supplemented with telephone calls. *Am J Psychiatry* 2006;163:2119-25.
 126. Carter MM, Sbrocco T, Gore KL et al. Cognitive-behavioral group therapy versus a wait-list control in the treatment of African American women with panic disorder. *Cogn Ther Res* 2003;27:505-18.
 127. Casey LM, Newcombe PA, Oei TP. Cognitive mediation of panic severity: the role of catastrophic misinterpretation of bodily sensations and panic self-efficacy. *Cogn Ther Res* 2005;29:187-200.
 128. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A et al. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759-69.
 129. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A et al. Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:583-9.
 130. Gould RA, Clum GA, Shapiro D. The use of bibliotherapy in the treatment of panic: a preliminary investigation. *Behav Ther* 1993;24:241-52.
 131. Gould RA, Clum GA. Self-help plus minimal therapist contact in the treatment of panic disorder: a replication and extension. *Behav Ther* 1995;26:533-46.
 132. Hazen AL, Walker JR, Eldridge GD. Anxiety sensitivity and treatment outcome in panic disorder. *Anxiety* 1996;2:34-9.
 133. Hendriks G-J, Keijsers GPJ, Kampman M et al. A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:11-9.
 134. Ito LM, De Araujo LA, Tess VLC et al. Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia: randomised controlled study of external v. interoceptive self-exposure. *Br J Psychiatry* 2001;178:331-6.
 135. Klein B, Richards JC. A brief Internet-based treatment for panic disorder. *Behav Cogn Psychother* 2001;29:113-7.
 136. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R et al. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:77-84.
 137. Lessard M-J, Marchand A, Pelland M-E et al. Comparing two brief psychological interventions to usual care in panic disorder patients presenting to the emergency department with chest pain. *Behav Cogn Psychother* 2012;40:129-47.
 138. Lidren DM, Watkins PL, Gould RA et al. A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:865-9.
 139. Ross CJ, Davis TM, Macdonald GF. Cognitive-behavioral treatment combined with asthma education for adults with asthma and coexisting panic disorder. *Clin Nurs Res* 2005;14:131-57.
 140. Schmidt NB, Trakowski JH, Staab JP. Extinction of panicogenic effects of a 35% CO₂ challenge in patients with panic disorder. *J Abnorm Psychol* 1997;106:630-8.
 141. Schmidt NB, McCreary BT, Trakowski JJ et al. Effects of cognitive behavioral treatment on physical health status in patients with panic disorder. *Behav Ther* 2003;34:49-63.
 142. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-42.
 143. Sharp DM, Power KG, Swanson V. A comparison of the efficacy and acceptability of group versus individual cognitive behaviour therapy in the treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Clin Psychol Psychother* 2004;11:73-82.
 144. Swinson RP, Fergus KD, Cox BJ et al. Efficacy of telephone-administered behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1995;33:465-9.
 145. Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB et al. Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1993;31:279-87.

146. Williams SL, Falbo J. Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 1996;34:253-64.
147. Wims E, Titov N, Andrews G et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for panic: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:599-607.
148. Abramowitz JS, Moore EL, Braddock AE et al. Self-help cognitive-behavioral therapy with minimal therapist contact for social phobia: a controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009;40:98-105.
149. Andersson G, Carlbring P, Holmström A et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:677-86.
150. Beidel DC, Alfano CA, Kofler MJ et al. The impact of social skills training for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2014;28:908-18.
151. Berger T, Hohl E, Caspar F. Internet-based treatment for social phobia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychol* 2009;65:1021-35.
152. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286-95.
153. Botella C, Gallego MJ, Garcia-Palacios A et al. An Internet-based self-help treatment for fear of public speaking: a controlled trial. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2010;13:407-21.
154. Carlbring P, Gunnarsdottir M, Hedensjö L et al. Treatment of social phobia: randomised trial of internet-delivered cognitive-behavioural therapy with telephone support. *Br J Psychiatry* 2007;190:123-8.
155. Clark DM, Ehlers A, Hackmann A et al. Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:568-78.
156. Craske MG, Niles AN, Burklund LJ et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for social phobia: outcomes and moderators. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:1034-48.
157. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1005-13.
158. Furmark T, Carlbring P, Hedman E et al. Guided and unguided self-help for social anxiety disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;195:440-7.
159. Goldin PR, Ziv M, Jazaieri H et al. Cognitive reappraisal self-efficacy mediates the effects of individual cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:1034-40.
160. Gruber K, Moran PJ, Roth WT et al. Computer-assisted cognitive behavioral group therapy for social phobia. *Behav Ther* 2001;32:155-65.
161. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
162. Himle JA, Bybee D, Steinberger E et al. Work-related CBT versus vocational services as usual for unemployed persons with social anxiety disorder: a randomized controlled pilot trial. *Behav Res Ther* 2014;63:169-76.
163. Hofmann SG. Cognitive mediation of treatment change in social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:392-9.
164. Hope DA, Heimberg RG, Bruch MA. Dismantling cognitive-behavioral group therapy for social phobia. *Behav Res Ther* 1995;33:637-50.
165. Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL et al. Mindfulness and acceptance-based group therapy versus traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2013;51:889-98.
166. Ledley DR, Heimberg RG, Hope DA et al. Efficacy of a manualized and workbook-driven individual treatment for social anxiety disorder. *Behav Ther* 2009;40:414-24.
167. Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME et al. Psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1-9.
168. Mattick RP, Peters L, Clarke JC. Exposure and cognitive restructuring for social phobia: a controlled study. *Behav Ther* 1989;20:3-23.
169. Mörtberg E, Clark DM, Sundin Ö et al. Intensive group cognitive treatment and individual cognitive therapy vs. treatment as usual in social phobia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:142-54.
170. Mulkens S, Bögels SM, de Jong PJ et al. Fear of blushing: effects of task concentration training versus exposure in vivo on fear and physiology. *J Anxiety Disord* 2001;15:413-32.
171. Newman MG, Hofmann SG, Trabert W et al. Does behavioral treatment of social phobia lead to cognitive changes? *Behav Ther* 1994;25:503-17.
172. Oosterbaan DB, van Balkom AJ, Spinhoven P et al. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2001;8:263-73.
173. Pishyar R, Harris LM, Menzies RG. Responsiveness of measures of attentional bias to clinical change in social phobia. *Cogn Emot* 2008;22:1209-27.
174. Price M, Anderson PL. The impact of cognitive behavioral therapy on post event processing among those with social anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2011;49:132-7.
175. Rapee RM, Abbott MJ, Baillie AJ et al. Treatment of social phobia through pure self-help and therapist-augmented self-help. *Br J Psychiatry* 2007;191:246-52.
176. Robillard G, Bouchard S, Dumoulin S et al. Using virtual humans to alleviate social anxiety: preliminary report from a comparative outcome study. *Stud Health Technol Inf* 2010;154:57-60.
177. Salaberría K, Echeburúa E. Long-term outcome of cognitive therapy's contribution to self-exposure in vivo to the treatment of generalized social phobia. *Behav Modif* 1998;22:262-84.
178. Stangier U, Heidenreich T, Peitz M et al. Cognitive therapy for social phobia: individual versus group treatment. *Behav Res Ther* 2003;41:991-1007.
179. Stangier U, Schramm E, Heidenreich T et al. Cognitive therapy vs interpersonal psychotherapy in social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:692-700.
180. Titov N, Andrews G, Schwencke G et al. Shyness 1: distance treatment of social phobia over the Internet. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:585-94.
181. Titov N, Andrews G, Schwencke G. Shyness 2: treating social phobia online: replication and extension. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:595-605.
182. Titov N, Andrews G, Choi I et al. Shyness 3: randomized controlled trial of guided versus unguided Internet-based CBT for social phobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:1030-40.
183. Turner SM, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:350-8.
184. Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
185. Cuijpers P, Cristea IA. What if a placebo effect explained all the activity of depression treatments? *World Psychiatry* 2015;14:310-1.

DOI:10.1002/wps.20346

Riesgo ultraelevado y transición a la psicosis en el síndrome de delección 22q11.2

MAUDE SCHNEIDER^{1,2}, MARCO ARMANDO^{1,3}, MARIA PONTILLO³, STEFANO VICARI³, MARTIN DEBBANÉ^{1,4,5}, FRAUKE SCHULTZE-LUTTER⁶, STEPHAN BLIEZ^{1,7}

¹Developmental Imaging and Psychopathology Lab, Geneva, Switzerland; ²Center for Contextual Psychiatry, Department of Neuroscience, KU Leuven, Leuven, Belgium; ³Child and Adolescence Neuropsychiatry Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy; ⁴Developmental Clinical Psychology Unit, Faculty of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁵Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; ⁶University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁷Department of Genetic Medicine and Development, School of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

El síndrome de delección de 22q11.2 (22q11DS) se caracteriza por altas tasas de síntomas psicóticos y esquizofrenia, por lo que este trastorno es un modelo humano promisorio para estudiar factores de riesgo para la psicosis. Exploramos el valor predictivo de los criterios de riesgo ultraelevado (UHR) en una muestra de pacientes con 22q11DS. También analizamos la contribución adicional de las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas para pronosticar la transición a la psicosis en un intervalo medio de $32,5 \pm 17,6$ meses después de la evaluación inicial. Ochenta y nueve participantes con 22q11DS (rango de edad; 8-30 años; media $16,1 \pm 4,7$) fueron evaluados utilizando la Entrevista Estructurada para los Síndromes de Riesgo de Psicosis. También se recolectó información sobre diagnósticos del Eje I, síntomas interiorizantes y exteriorizantes, nivel de funcionamiento e IQ. Al inicio, 22 (24,7%) participantes cumplieron los criterios de UHR. En comparación con los que no tenían un trastorno de UHR tuvieron funcionamiento significativamente más bajo, trastornos por ansiedad más frecuente y trastornos mentales más graves. La tasa de transición a la psicosis fue 27,3% en participantes con UHR y 4,5% en participantes sin UHR. Los análisis de regresión de Cox revelaron que el estado de UHR pronosticaba significativamente la conversión y la psicosis. El grado inicial de funcionamiento fue el único otro predictor adicional. Este es el primer estudio en que se investiga el valor predictivo de los criterios de UHR en el 22q11DS. Indica que la vía clínica que conduce a la psicosis es ampliamente equivalente a la observada en otras muestras con alto riesgo clínico. No obstante, la tasa de transición relativamente elevada en individuos con UHR señala que se podrían explorar otros marcadores de riesgo en nuestra población. Asimismo, se debe investigar con más profundidad el rol de un bajo funcionamiento como un predictor de la transición a la psicosis.

Palabras clave: Síndrome de delección de 22q11.2, esquizofrenia, estado clínico de alto riesgo, criterios de riesgo ultraelevado, transición a la psicosis, grado de funcionamiento

(World Psychiatry 2016;14:259-265)

En los últimos 20 años ha habido un creciente interés en las personas que presentan síntomas potencialmente prodrómicos de psicosis, es decir, con un estado clínico de alto riesgo. Se han desarrollado criterios para identificar el estado de alto riesgo: los criterios de riesgo ultraelevado (UHR) y los criterios de síntomas básicos^{1,2}. En un metanálisis reciente se comunicó una capacidad de los criterios de UHR para detectar la transición a la psicosis al cabo de dos años en un 20% de los individuos de muestras clínicas³. No obstante, aunque las personas con un estado clínico de alto riesgo tienen un incremento significativo en el riesgo de presentar psicosis, muchas no presentarán un trastorno psicótico. La especificidad de las evaluaciones clínicas de alto riesgo, por tanto, sigue siendo relativamente baja⁴.

Estudios de síndromes genéticos asociados a un aumento en el riesgo de esquizofrenia se han vuelto cada vez más importantes. Entre estos trastornos genéticos, el síndrome de delección 22q11.2 (22q11DS) es muy valioso⁵. Este síndrome se caracteriza en la mayoría de los casos por una microdelección de tres millones de pares de bases en la banda q11 del cromosoma 22 y tiene una prevalencia estimada de 1:2000-4000 nacidos vivos⁶. Desde una perspectiva clínica, el 22q11DS se asocia a tasas elevadas de trastornos psiquiátricos, sobre todo esquizofrenia⁷. Aunque un 23% a un 45% de los adolescentes afectados refieren experiencias psicóticas transitorias, 8-11 hasta un 40% de los adultos con la afectación reciben un diagnóstico de trastorno psicótico⁷. Por lo demás, se identificó 22q11DS en un 0,3% a un

2,0% de pacientes con esquizofrenia, 12-14 con tasas de hasta el 5,7% en pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia. En conjunto, estos hallazgos indican que 22q11DS es un factor de riesgo genético muy relevante para la esquizofrenia y el modelo humano más promisorio para estudiar factores de riesgo y estados que conllevan riesgo de esquizofrenia⁵.

En varios estudios se han investigado síntomas prodrómicos en pacientes con 22q11DS, informándose tasas de entre un 45% y un 56% para los síntomas de UHR y entre un 10% y un 21% para los criterios de UHR (incluidos los requisitos de frecuencia y de inicio y agravamiento)^{8,10,11,16-18}. Armando et al.⁸ compararon la clase de síntomas de pacientes con UHR (N = 30) frente a sin (N = 81) 22q11DS y no descubrieron diferencia significativa en síntomas positivos entre los grupos, en tanto que los síntomas negativos fueron más graves en los pacientes con 22q11DS.

Sin embargo, en pocos estudios prospectivos se han investigado factores de riesgo para la psicosis en la población con 22q11DS. Gothelf et al.¹⁹ determinaron que el trastorno por ansiedad y el IQ de escala completa más bajo al inicio, y una mayor declinación en el IQ verbal fueron los mejores predictores para la transición a la psicosis. En congruencia con estos hallazgos, Vorstman et al.²⁰ informaron que una declinación cognitiva temprana, sobre todo en el IQ verbal, era un predictor robusto de psicosis. Por último, un estudio reciente resaltó el rol del ajuste premórbido deficiente durante la infancia y la adolescencia en la aparición de síntomas de UHR y psicosis plenamente declara-

da²¹. Sin embargo, en ningún estudio se ha examinado en forma longitudinal el valor predictivo de criterios de UHR en personas con 22q11DS.

Investigamos en forma prospectiva en un extenso grupo de pacientes con 22q11DS durante un periodo promedio de 32 meses la utilidad de los criterios de UHR al igual que otras variables relevantes como predictores de la evolución a la psicosis. Planteamos la hipótesis de que el valor predictivo de los criterios de UHR sería equivalentes al observado en otras muestras clínicas, a pesar de esperar una tasa de transición en general más alta, dada la mayor prevalencia de trastornos psicóticos en el 22q11DS. En segundo lugar, esperamos que el bajo IQ verbal inicial, la existencia de un trastorno por ansiedad y el bajo nivel inicial de funcionamiento incrementarían la precisión predictora, además de la presentación de un trastorno de UHR.

MÉTODOS

Participantes

Incluimos 89 participantes (56 de Ginebra y 33 de Roma) con un diagnóstico genéticamente confirmado de 22q11DS, de entre 8 y 30 años de edad (media $16,1 \pm 4,7$) al inicio. Presentar un trastorno psicótico al inicio fue un criterio de exclusión. Se evaluó a los niños desde los 8 años de edad en adelante, ya que estudios previos informaron la presentación de síntomas psicóticos en niños pequeños con 22q11DS⁹. Se efectuó seguimiento a los participantes durante un periodo medio de $32,5 \pm 17,6$ meses (rango: 12-85).

Participantes de Ginebra fueron reclutados a través de anuncios en asociaciones de pacientes o por comunicación verbal; los de Roma fueron remitidos desde la Unidad Clínica Genética del Bambino Gesù Hospital o reclutados a través de anuncios en asociaciones de pacientes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes y sus progenitores en los dos centros, siguiendo los protocolos aprobados por las juntas de análisis ético de las instituciones locales.

En comparación con la cohorte de Ginebra, los participantes de Roma eran más jóvenes (media de edad $14,3 \pm 5,1$ frente a $17,1 \pm 4,2$ años, $t = 2,89$, $p = 0,005$) y tenían un IQ de escala completa más alto ($84,5 \pm 10,9$ frente a $72,2 \pm 10,0$; $p = -5,44$, $p < 0,001$), en tanto que la distribución de género al inicio fue similar (mujeres: 51,5% frente a 55,4%, $\chi^2 = 0,12$; $p = 0,725$).

Evaluaciones

Todos los participantes completaron la entrevista estructurada para los síndromes de riesgo de psicosis²² a fin de evaluar la gravedad de los síntomas positivos, negativos, de desorganización y generales, así como la presentación de síntomas de UHR (cualquier P1 - P5 ≥ 3) y criterios de UHR (es decir, síntomas psicóticos atenuados (APS), síntomas intermitentes limitados breves (BLIPS) o criterios de riesgo genético y declinación funcional (GRFD)). También exploramos la tasa de participantes que cumplieron los criterios para APS o BLIPS perceptivos (P4) y no perceptivos (P1, P2, P3 o P5)²³. Para la evaluación global del funcionamiento, se utilizó la Escala de Evaluación Global

de la Infancia (CGAS)²⁴ o la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF).

La presentación de cualquier trastorno psiquiátrico del Eje I del DSM-IV fue evaluada utilizando entrevistas clínicas estructuradas. En las dos cohortes, se administró la Entrevista Clínica Estructurada para el Eje I del DSM-IV (SCID-I)²⁵ a participantes adultos y a sus padres. En Ginebra, los padres de los participantes menores de 18 años llenaron la Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes - Revisada (DICA-IV)²⁶ y se confirmaron los diagnósticos con los participantes. También se administró el suplemento de trastornos psicóticos del Esquema para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños de Edad Escolar -versión presente y en el curso de la vida (K-SADS-PL)²⁷. En Roma, se utilizó en niños y adolescentes el K-SADS-PL, incluido el suplemento de trastornos psicóticos.

Se evaluó el funcionamiento intelectual por psicólogos capacitados en los dos lapsos de seguimiento utilizando la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños - tercera edición (WISC-III)²⁸ o la Escala de Inteligencia del Adulto de Wechsler - tercera edición (WAIS-III)²⁹. Se utilizó el IQ verbal, el IQ de desempeño y el IQ de escala completa como indicadores de funcionamiento intelectual.

Los progenitores de todos los participantes completaron la Lista de Cotejo de Conducta del Niño (CBCL)³⁰ o la Lista de Cotejo de Conducta del Adulto (ABCL)³¹. Se utilizaron puntuaciones T de problemas interiorizantes, exteriorizantes y totales como medidas globales de la gravedad de los trastornos mentales.

Análisis estadísticos

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando SPSS versión 21. Se llevaron a cabo comparaciones de grupo entre secciones entre los participantes con y sin UHR al inicio utilizando pruebas de la *t* independientes, pruebas de la *U* de Mann-Whitney o pruebas de la χ^2 . Debido al intervalo variable entre el inicio y el seguimiento, realizamos un análisis de regresión de Cox para determinar si la existencia de algún estado de UHR al inicio (estado UHR) pronosticaba en grado significativo la evolución a la psicosis. Además, utilizamos análisis de regresión de Cox para determinar si los APS/BLIPS perceptivos y no perceptivos eran predictores de la evolución a la psicosis. En el caso de dos modelos significativos, se ingresaron los dos predictores en un análisis de regresión de Cox escalonado.

Luego analizamos la contribución de variables adicionales al inicio para mejorar el modelo de predicción basado en UHR. Los predictores potenciales consistieron en: características demográficas (edad, género), variables clínicas (presentación de cualquier ansiedad, trastorno afectivo o conductual, puntuaciones de CGAS/GAS, CBCL/ABCL, puntuaciones T de problemas interiorizantes, exteriorizantes y totales y gravedad de síntomas positivos, negativos, de desorganización y generales) y variables cognitivas (IQ verbal, de desempeño y de escala completa).

Se adoptó un enfoque de múltiples pasos a fin de obtener un modelo sencillo. En primer lugar, se ingresó cada predictor en forma individual en una serie de análisis de regresión de Cox y se seleccionó para análisis adicionales cuando la estadística de Wald fue significativa a un nivel liberal ($p < 0,05$). Enseguida, se

Tabla 1. Características descriptivas de participantes sin riesgo ultraelevado (UHR-) y con riesgo ultraelevado (UHR+) al inicio

	UHR- (n=67)	UHR1+ (N=22)	Estadísticas
Edad (años) media ± DE (rango)	15.9 ± 4.9 (8-30)	16.6 ± 4.0 (9-24)	t = -0.616, p = 0.539
Género, N mujeres (%)	38 (56.7%)	10 (45.4%)	c ² = 0.845, p = 0.358
Cualquier antipsicótico, N (%)	0 (0%)	5 (22.7%)	c ² = 16.134, p < 0.001
SIPS P1, mediana (rango)	1.00 (0-3)	3.00 (0-4)	U = 1217.00, p < 0.001
SIPS P2, mediana (rango)	1.00 (0-3)	2.50 (1-5)	U = 1174.00, p < 0.001
SIPS P3, mediana (rango)	0.00 (0-2)	0.00 (0-3)	U = 857.50, p = 0.145
SIPS P4, mediana (rango)	0.00 (0-4)	3.00 (0-6)	U = 1298.00, p < 0.001
SIPS P5, mediana (rango)	0.00 (0-3)	2.00 (0-5)	U = 1027.00, p = 0.002
Cualquier diagnóstico del Eje I, N (%)	41 (61.2%)	16 (72.7%)	c ² = 0.957, p = 0.328
Cualquier trastorno por ansiedad, N (%)	20 (29.9%)	13 (59.1)	c ² = 6.069, p = 0.014
Cualquier trastorno afectivo, N (%)	15 (22.4%)	5 (22.7%)	c ² = 0.001, p = 0.974
Cualquier trastorno de la conducta, N (%)	17 (25.4%)	6 (27.3%)	c ² = 0.031, p = 0.860
Cualquier uso de sustancia, N (%)	1 (1.5%)	0 (0%)	c ² = 0.332, p = 0.564
Puntuación en CGAS/GAF, media ± DE	63.0 ± 11.3	56.6 ± 8.8	c ² = 484.50, p = 0.016
Puntuación en CGAS/GAF <70, N (%)	45 (67.2%)	19 (86.4%)	c ² = 3.022, p = 0.082
IQ verbal, media ± DE	81.1 ± 13.2	77.3 ± 10.8	t = 1.227, p = 0.223
IQ de desempeño, media ± DE	77.1 ± 11.9	73.9 ± 14.1	t = 1.070, p = 0.288
IQ de escala completa, media ± DE	77.6 ± 11.9	74.1 ± 11.9	t = 1.208, p = 0.230
Puntuación T de CBCL/ABCL interiorizante, media ± DE	62.7 ± 11.0	70.3 ± 9.4	U = 1036.50, p = 0.004
Puntuación T EN CBCL/ABCL exteriorizante, media ± DE	53.8 ± 9.8	60.9 ± 10.8	U = 968.50, p = 0.009
Puntuación T en problemas totales en CBCL/ABCL, media ± DE	62.1 ± 10.7	69.5 ± 11.5	U = 998.00, p = 0.013

SIPS, Entrevista Estructurada para los Síndromes con Riesgo de Psicosis; CGAS, Escala de Evaluación Global en la Infancia; GAF, Evaluación Global de Funcionamiento; CBCL, Lista de Cotejo de Conducta Infantil; ABCL, Lista de Cotejo de Conducta del Adulto.

Las diferencias significativas se resaltan en negrita

ingresó cada predictor seleccionado en un análisis de regresión múltiple de Cox, incluyéndose también el estado de UHR como factor predictor. Se seleccionaron adicionalmente variables y la estadística de Wald fue significativa ($p < 0,05$) para las dos variables (estado de UHR y el predictor individual) indicando que el predictor adicional contribuía a la mejora de la predicción sin disminuir el valor predictor del estado de UHR. Si más de un predictor incluye los criterios antes señalados, se analizaron todos los predictores en conjunto, utilizando un análisis de regresión de Cox anterógrado y retrógrado, para excluir efectos de bloqueo. El número máximo de factores predictores que entraron en el modelo final se limitó a un cociente de 1:5 del número de predictores a evento. La suposición del riesgo instantáneo proporcional se evaluó en cada paso antes de cada regresión de Cox, siguiendo el procedimiento descrito por Kleinbaum y Klein³².

RESULTADOS

Características iniciales

Veintidós participantes (24,7%) cumplieron los criterios de UHR al inicio (UHR+) y 67 (75,3%) no los cumplieron (UHR-). En comparación con los participantes UHR-, los UHR+ más a menudo estuvieron recibiendo medicación antipsicótica y reci-

bieron un diagnóstico de trastorno por ansiedad, tenían síntomas positivos más graves (en todas las subescalas de P excepto de grandiosidad) y síntomas interiorizantes y exteriorizantes, y tuvieron un menor funcionamiento al inicio, aunque no una tasa más alta de déficit funcional (puntuación en CGAS/GAF < 70) (Tabla 1). La condición UHR más frecuente fue APS (N = 15; 68,2%), seguida de GRFD (N = 6; 27,3%) y BLIPS (N = 2; 9,1%); sólo un participante (4,2%) cumplió los criterios tanto para APS como para BLIPS. Entre los 17 participantes con APS o BLIPS, cuatro (23,5%) presentaron APS/BLIPS perceptivos, seis (35,3%) no perceptivos y siete (41,2%) tanto perceptivos como no perceptivos.

Además, 10 participantes (11,2%) presentaron síntomas de UHR –seis en el apartado P4 (anomalías perceptuales/alucinaciones), dos en el apartado P2 (suspiciacia/ideas de persecución) y dos en varios apartados– pero no cumplieron con la frecuencia (N = 6) o los requisitos tanto de frecuencia como de inicio y agravamiento (N = 4). En conjunto, la prevalencia de síntomas de UHR (independientemente del requisito de frecuencia de inicio y agravamiento) fue del 36,0%.

Desenlace

En conjunto, nueve participantes (10,1%) habían evolucionado a la psicosis en el seguimiento, cuatro eran menores (<18

Tabla 2. Resultado en el seguimiento para participantes sin riesgo ultraelevado (UHR-) y con riesgo ultraelevado (UHR+)

Participantes UHR- (N = 67)	
UHR- en el seguimiento, N (%)	60 (89,6%)
UHR+ en el seguimiento, N (%)	4 (6,0%)
Trastorno psicótico en el seguimiento, N (%)	3 (4,5%)
Participantes UHR+ (N=22)	
UHR- en el seguimiento, N (%)	10 (45,5%)
UHR+ en el seguimiento, N (%)	6 (27,3%)
Trastorno psicótico en el seguimiento, N (%)	6 (27,3%)

años) y cinco adultos al inicio (Tabla 2). Los seis pacientes UHR+ que evolucionaron al trastorno fueron tres de aquellos a los que se diagnosticó APS (de entre 15, 20,0%); dos de aquellos a los que se diagnosticó BLIPS (100%) y uno de aquellos a los que se diagnosticó GRFD (de entre seis, 16,7%). De los tres casos negativos falsos (es decir, participantes UHR- al inicio que evolucionaron a la psicosis) uno había comunicado síntomas UHR al inicio que no cumplieron los criterios de frecuencia y agravamiento/inicio. Cinco participantes (todos UHR+) estaban recibiendo antipsicóticos al inicio; tres de ellos evolucionaron a la psicosis en el seguimiento.

Ninguno de los diez participantes que tuvieron remisión del estado UHR (es decir, UHR+ al inicio pero UHR- en el seguimiento) habían recibido medicación antipsicótica al inicio o en el seguimiento. Además, cuatro de 89 (4,5%) participantes tuvieron un nuevo inicio de criterio de UHR al seguimiento.

Factores predictores de evolución a la psicosis

El estado UHR al inicio fue un factor predictor significativo de la transición a la psicosis ($\beta = 1,823$; $EE = 0,733$, Wald ($df = 1$) = 6,181; $p = 0,013$; $Exp(\beta) = 6,188$; IC del 95%: 1,471 - 26,033). Además, la presentación de APS/BLIPS perceptivos ($\beta = 1,644$, $SE = 0,737$, Wald ($df = 1$) = 4,975, $p = 0,026$; $Exp(\beta) = 5,178$, IC del 95%: 1,221 - 21,961) y APS/BLIPS no perceptivos ($\beta = 3,397$, $SE = 0,876$, Wald ($df = 1$) = 15,021; $p < 0,001$; $Exp(\beta) = 29,868$, IC del 95%: 5,360 - 166,432) pronosticó significativamente la transición a la psicosis. Cuando se ingresaron las dos variables en el análisis de regresión de Cox escalonado, sólo la presentación de APS/BLIPS no perceptivos permaneció en el modelo final.

Por lo que respecta a factores predictores adicionales, CGAS/GAF al inicio se mantuvo como el único factor predic-

tor importante después de los dos pasos de selección. El modelo final (Tabla 3), que incluyó el estado UHR y CGAS/GAF como factores predictores, fue muy significativo ($-2LL = 48,768$, χ^2 ($df = 2$) = 15,329, $p < 0,001$) Los cocientes de riesgos instantáneos acumulados del modelo fueron 0,015 a dos años, 0,024 a tres años y 0,113 a cuatro años.

DISCUSIÓN

Síntomas y criterios UHR

En conjunto, 32 participantes (36,0%) informaron al menos un síntoma UHR (APS o BLIPS) independientemente de los requisitos de frecuencia e inicio y agravamiento. Veintidós de ellos (24,7%) cumplieron completamente los criterios de UHR (es decir, incluidos los requisitos de frecuencia, inicio y agravamiento) Las dos tasas son ampliamente congruentes con estudios previos sobre 22q11DS, que informan tasas de entre el 45% y el 56% para los síntomas de UHR y entre el 10% y el 21% para los criterios de UHR^{10,11,16-18,33}. En consecuencia, nuestros hallazgos confirman que los pacientes con 22q11DS tienen más riesgo de presentar síntomas atenuados de psicosis, independientemente de la transición a la psicosis^{23,24}. De hecho, estimaciones recientes en la población general fueron entre 7,3% y 9,9% para los síntomas de UHR en el curso de la vida y entre 0,4% y 1,3% para los criterios de UHR actuales.

En la presente muestra, los APS fueron la condición de UHR más frecuente (68,2%), seguidos de GRFD (27,3%) y BLIPS (9,1%). Si bien la preponderancia de APS y la baja frecuencia de BLIPS es congruente con los hallazgos de otras poblaciones con alto riesgo clínico^{3,35-37}, GRFD fue más frecuente que en casi todas las muestras de UHR clínicas³.

En congruencia con los hallazgos previos⁹, los pacientes que cumplieron los criterios UHR mostraron un nivel más bajo de funcionamiento y grados más altos de síntomas interiorizantes y exteriorizantes, y con más frecuencia se les diagnosticó un trastorno por ansiedad. Estos hallazgos resaltan que la presentación de un estado UHR en el 22q11DS, de un modo similar a otras poblaciones clínicas³, es en sí un trastorno que agrava el cuadro clínico y, en consecuencia, exige atención clínica, independientemente de cualquier transición futura potencial a la psicosis.

Aunque la guía europea sobre la intervención temprana en estados de alto riesgo clínico no recomienda el empleo de antipsicóticos como tratamiento de primera opción en pacientes con UHR³⁸, casi una cuarta parte de los participantes UHR+ pero ninguno UHR- estaban recibiendo medicación antipsicótica al inicio. Esta práctica podría haberse vinculado al hecho

Tabla 3. Modelo de regresión de Cox final

	β	EE	Wald (df)	p	Exp (β)	IC del 95%
Cualesquiera criterios de UHR al inicio	1,544	0,748	4,266 (1)	0,039	4,685	1,082-20,286
CGAS/GAF al inicio	-0,086	0,030	8,209 (1)	0,004	0,903	0,865-0,973

UHR: Riesgo ultraelevado; CGAS: Escala de Evaluación Global en la Infancia; GAF: Evaluación Global del Funcionamiento

de que los profesionales clínicos tratantes estuvieran al tanto de los síntomas de UHR y al mayor riesgo de psicosis en esta población, y podría interpretarse como un enfoque de prevención en la psicosis. Sin embargo, es posible que tal vez se hayan prescrito antipsicóticos por otros problemas de conducta, como la ansiedad grave o los síntomas exteriorizantes, en este grupo más sintomático.

Desenlace

Observamos una tasa de transición a la psicosis del 27,3% en pacientes UHR+, lo cual es equivalente a los estudios previos en otras muestras clínicas^{3,39}. Además, con sólo un 4,5% de participantes UHR- que presentaron después psicosis, hallamos que el estado UHR predecía en grado significativo la transición a la psicosis en este subgrupo específico de pacientes. Sin embargo, en vista del mayor riesgo de psicosis reconocido en esta población, podría ser sorprendente que las tasas de transición fuesen “únicamente” congruentes con las de otras muestras clínicas y no considerablemente más altas⁴⁰.

Varios motivos pueden explicar este hallazgo. En primer lugar, la media de edad de los participantes UHR+ en esta muestra fue 16 años y un 23,6% tenía 12 o menos años de edad y un 53,9% tenía 15 años o menos. En niños y adolescentes más jóvenes, se informó que la importancia clínica así como el valor predictor de la psicosis de los criterios UHR, sobre todo de APS, eran significativamente más bajos que en individuos de 16 o más años^{3-5,41}. Por consiguiente, la proporción bastante alta de participantes menores de 16 años podría haber reducido considerablemente la tasa de transición global. En segundo lugar, la tasa de remisión del estado UHR en los que no evolucionaron a la psicosis (62,5%) estuvo en el rango superior a lo que suele describirse⁴², lo que indica que la fluctuación de síntomas UHR es muy frecuente en esta población¹⁹. Varias características del 11q11DS, como la discapacidad intelectual y los mayores grados de ansiedad, y su repercusión en el funcionamiento adaptativo y las destrezas de vida cotidiana, podrían indicar que la sensibilidad al estrés influye significativamente en la variabilidad de la gravedad de los síntomas^{43,44}. Es importante que la interacción de estos factores en la vida cotidiana tendrá que analizarse en futuros estudios, ya que conllevan implicaciones clínicas potencialmente decisivas.

Si bien el número de participantes que cumplieron los criterios para la condición UHR específica (APS, BLIPS y GRFD) permanece limitado, observamos que un mayor porcentaje de participantes con BLIPS (100%) evolucionaron a la psicosis, seguida de APS (20,0%) y GRFD (16,7%). Este patrón es congruente con los resultados de un metanálisis reciente que informa el máximo riesgo de transición para BLIPS y el más bajo para GRFD. No obstante, si bien estas cifras fueron congruentes con la tasa de transición combinada para APS informada en ese metanálisis (17,4% a dos años y 29,1% a tres años), las tasas de transición combinada comunicadas para BLIPS (46,6 a los dos años y 51,8% a los tres años) y GRFD (1,9% a los dos años y 1,4% a los tres años) fueron más bajas en ese metanálisis que las observadas en la presente muestra³.

Descubrimos que los APS/BLIPS no perceptivos eran un predictor más potente de la transición a la psicosis que los APS/

BLIPS perceptivos. Este hallazgo es congruente con informes previos de una escasa importancia clínica de los APS perceptivos en niños y adolescentes de la población general^{23,45,46}. Esto resalta la necesidad de más estudios que analicen los criterios de UHR y los síntomas en relación con la edad en pacientes con 22q11DS.

La tasa de casos negativos falsos (es decir, participantes UHR- que evolucionaron a la psicosis) fue más alta (4,5%) que la comunicada en metanálisis recientes (0,9-1,6%) en pacientes que buscaron ayuda en servicios especializados en detección de psicosis temprana^{3,4}. Esto corrobora el hecho de que el 22q11DS es un trastorno con riesgo de psicosis por sí solo y está vinculado a una mayor probabilidad inicial para presentar psicosis. También resalta la necesidad de investigar otros posibles marcadores de riesgo (por ejemplo, clínicos o cognitivos) a fin de mejorar la detección de pacientes que evolucionarán a la psicosis.

Predictores adicionales de transición a la psicosis

Además de los criterios UHR, sólo el grado inicial de funcionamiento más bajo, pero no la existencia de un déficit funcional (puntuación en CGAS/GAF <70), aumentó significativamente el valor predictivo del modelo en nuestra muestra. Este hallazgo es congruente con varios estudios que también identificaron puntuaciones de funcionamiento más bajo como un predictor relevante del inicio de psicosis en UHR^{41,47-49}, así como muestras de 22q11DS^{21,50}. No obstante, contrario a los otros hallazgos en el 22q11DS^{19,20}, el IQ verbal inicial y la existencia de un trastorno por ansiedad no aumentaron el valor predictivo del modelo. Sin embargo, cabe hacer notar que estos estudios previos nunca incluyeron un estado de UHR como un predictor inicial. Por consiguiente, es posible que incluir el estado de UHR como un factor predictor redujo la varianza explicada por esos otros factores. Otra posible explicación de este hallazgo es que la ansiedad y la disminución del IQ verbal anteceden o se presentan simultáneamente al inicio de los síntomas de UHR pero no pronostican la transición a la psicosis. Estudios futuros en que se analice la dinámica temporal de estos factores de riesgo diferentes ayudarían a poner a prueba estas hipótesis.

Fortalezas y limitaciones

Este es el primer estudio en que se analiza el valor predictor de los criterios UHR en pacientes con 22q11DS, lo que constituye un paso inicial importante hacia la prevención de la psicosis en esta población. Sin embargo, el tamaño relativamente pequeño de la muestra impidió un análisis más detallado de los desenlaces clínicos o de las interacciones entre las variables. Esta limitación debe considerarse a la luz de la baja prevalencia del síndrome y en general se halla en todos los estudios longitudinales en el 22q11DS¹⁹.

Una segunda limitación es el intervalo variable entre las dos evaluaciones, lo cual se ha tomado en cuenta por el empleo de los análisis de regresión de Cox. Esto también tiene que ver con el hecho de que en tales estudios se desconoce el verdadero tiempo de sobrevida (es decir, algunos participantes todavía posiblemente desarrollarán psicosis después de la segunda evaluación)³².

Una tercera limitación es la varianza en la edad de los participantes. Esto podría haber influido en alguno de los resultados, aunque se ha informado que la media de edad de inicio de la psicosis en el 22q11DS está reducida^{7,19}. Además, ni nuestra evaluación ni nuestro tamaño de la muestra permitieron un análisis detallado de los efectos del tratamiento. Sin embargo, este descuido de los efectos del tratamiento más allá de la prescripción de antipsicóticos es más bien la regla que la excepción en los estudios de seguimiento de UHR naturalistas.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos indican que la vía psicopatológica que conduce a la transición a la psicosis en el 22q11DS es ampliamente equivalente a la observada en otras muestras clínicas de alto riesgo, y confirma que el 22q11DS puede ser un buen modelo humano para estudiar factores de riesgo para la psicosis.

El porcentaje relativamente elevado de negativos falsos (es decir, participantes UHR- que evolucionaron a la psicosis) resalta que nuestros esfuerzos ahora se deben enfocar en investigar otros posibles marcadores de riesgo más sutiles –como los efectos cognitivos y los síntomas básicos– para aumentar la sensibilidad en nuestro modelo predictor². El rol del bajo funcionamiento como un predictor de la transición a la psicosis también se debiera investigar con más profundidad, distinguiendo diferentes áreas de funcionamiento.

AGRADECIMIENTO

Esta investigación fue respaldada por apoyos económicos para investigación de la Fundación para la Ciencia Nacional Suiza (donaciones nos. 324730_121996 y 324730_144260) y el Centro Nacional de Competencia en “Sinapsis - Bases Sinápticas de Enfermedades Mentales”. La Fundación para la Investigación del Cerebro y la Conducta (anteriormente NARSAD) (donación no. 21278), la Fundación para la Ciencia Nacional Suiza (donación no. 162006) y el Consorcio Internacional en Cerebro y Conducta en el Síndrome de Deleción de 22q11.2 del National Institute of Mental Health (donación no. 5U01MH101722-02) también apoyaron el presente estudio. A los autores les gustaría agradecer a todas las familias que contribuyeron al estudio, así como a las asociaciones de familias (Aidel 22, Génération 22, Connect 22, Relais 22 y Creaf 22) por su apoyo continuo. Gracias especiales a S. Menghetti del Laboratorio de Imágenes de Psicopatología del Desarrollo por coordinar el proyecto en Ginebra y a C. Di Gilio por conducir la Unidad Genética en Roma. M. Schneider y M. Armando contribuyeron en igual proporción a este trabajo; F. Schultze-Lutter y S. Eliez comparten la última autoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.

- Schultze-Lutter F, Debbane M, Theodoridou A et al. Revisiting the basic symptom concept: toward translating risk symptoms for psychosis into neurobiological targets. *Front Psychiatry* 2016;7:9.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187-93.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159:332-9.
- Schneider M, Debbane M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
- Armando M, Girardi P, Vicari S et al. Adolescents at ultra-high risk for psychosis with and without 22q11 deletion syndrome: a comparison of prodromal psychotic symptoms and general functioning. *Schizophr Res* 2012;139:151-6.
- Debbane M, Glaser B, David MK et al. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res* 2006;84:187-93.
- Schneider M, Van der Linden M, Glaser B et al. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res* 2012;196:277-84.
- Stoddard J, Niendam T, Hendren R et al. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res* 2010;118:118-21.
- Arinami T. Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 2006;51:1037-45.
- Shprintzen RJ, Karayiorgou M, Morris MA et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-6.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
- Sporn A, Addington A, Reiss AL et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry* 2004;9:225-6.
- Rockers K, Ousley O, Sutton T et al. Performance on the Modified Card Sorting Test and its relation to psychopathology in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:665-76.
- Shapiro DI, Cubells JF, Ousley OY et al. Prodromal symptoms in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2011;129:20-8.
- Tang SX, Yi JJ, Calkins ME et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med* 2013;44:1-11.
- Gothelf D, Schneider M, Green T et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:1192-203.
- Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Duijff SN et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015;72:377-85.
- Radoeva PD, Fremont W, Antshel KM et al. Longitudinal study of premorbid adjustment in 22q11.2 deletion (velocardiofacial) syndrome and association with psychosis. *Dev Psychopathol (in press)*.

22. McGlashan T, Walsh BC, Woods SW. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. New York: Oxford University Press, 2010.
23. Schimmelmann BG, Michel C, Martz-Irgartinger A et al. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: findings from the BEAR and BEARS-kid studies. *World Psychiatry* 2015;14:189-97.
24. Shaffer D, Gould MS, Brasic J et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228-31.
25. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: history, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
26. Reich W. Diagnostic interview for children and adolescents (DICA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:59-66.
27. 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 data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
28. Wechsler D. The Wechsler Intelligence Scale for Children – third edition: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1991.
29. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale – III: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.
30. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families, 2001.
31. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA adult forms and profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families, 2003.
32. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. New York: Springer, 2005.
33. Schneider M, Schaer M, Mutlu AK et al. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;23:425-36.
34. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
35. Hartmann JA, Yuen HP, McGorry PD et al. Declining transition rates to psychotic disorder in “ultra-high risk” clients: investigation of a dilution effect. *Schizophr Res* 2016;170:130-6.
36. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
37. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res* 2011;125:62-8.
38. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
39. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
40. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid Based Ment Health* 2016;19:10-5.
41. Cornblatt BA, Carrion RE, Auther A et al. Psychosis prevention: a modified clinical high risk perspective from the Recognition and Prevention (RAP) program. *Am J Psychiatry* 2015;172:986-94.
42. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res* 2011;132:8-17.
43. Angkustsiri K, Leckliter I, Tartaglia Net al. An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:713-20.
44. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord* 2011;3:68-75.
45. Bartels-Velthuis AA, Jenner JA, van de Willige G et al. Prevalence and correlates of auditory vocal hallucinations in middle childhood. *Br J Psychiatry* 2010;196:41-6.
46. Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA et al. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2011;199:296-302.
47. 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.
48. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC et al. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:578-88.
49. Thompson A, Nelson B, Yung A. Predictive validity of clinical variables in the “at risk” for psychosis population: international comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Res* 2011;126:51-7.
50. Yuen T, Chow EWC, Silversides CK et al. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res* 2013;151:221-5.

DOI:10.1002/wps.20347

El “trastorno por duelo prolongado” y el “trastorno por duelo complejo persistente”, pero no el “duelo complicado”, son una y la misma entidad diagnóstica: un análisis de datos del “Yale Bereavement Study”

PAUL K. MACIEJEWSKI^{1,3}, ANDREAS MAERCKER⁴, PAUL A. BOELEN^{5,6}, HOLLY G. PRIGERSON^{1,3}

¹Center for Research on End-of-Life Care, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ²Department of Radiology, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ³Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ⁴Department of Psychology, Division of Psychopathology, University of Zurich, Switzerland; ⁵Department of Clinical Psychology, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ⁶Arq Psychotrauma Expert Group, Diemen, The Netherlands

Existe un consenso general en que el trastorno por duelo prolongado (PGD), o alguna variante de PGD, representa un trastorno mental distintivo digno de diagnóstico y tratamiento. No obstante, sigue habiendo confusión en torno a si los diferentes nombres y criterios de síntomas propuestos para este trastorno identifican las mismas o diferentes entidades diagnósticas. Este estudio tuvo como propósito determinar si el PGD, el duelo complicado (CG), y el trastorno por duelo complejo persistente (PCBD) según se describen en el DSM-5 son entidades diagnósticas sustancial o solo semánticamente diferentes. Los datos se derivaron del “Yale Bereavement Study”, un estudio longitudinal de individuos dolientes, basado en la población, financiado por el National Institute of Mental Health de Estados Unidos, concebido explícitamente para evaluar criterios diagnósticos de trastorno por duelo. Los resultados indicaron que la diferencia entre PGD y PCBD es sólo de carácter semántico. El grado de acuerdo entre la prueba de PGD original, una nueva versión de la prueba de PGD propuesta para la ICD-11 y la prueba de PCBD fue alto (coeficientes de kappa variados = 0,80 - 0,84). Sus estimaciones de la tasa de trastorno en esta muestra de la población también fueron bajas (~10%). Sus niveles de especificidad diagnóstica fueron comparativamente elevados (95,0% - 98,3%). Su validez predictiva fue equivalente. En contraste, la prueba para CG tuvo sólo un acuerdo moderado con las de PCG y PCBD; su estimación de la tasa del trastorno fue tres tantos mayor (~30%); su especificidad diagnóstica fue más eficiente y no tuvo validez predictiva. Llegamos a la conclusión de que las pruebas de síntomas y diagnóstico para PGD, PCBD y lo propuesto para la ICD-11, pero no para el CG, identifican una sola entidad diagnóstica. En última instancia, las pruebas breves de síntomas y diagnóstico, como la propuesta aquí para ICD-11 pueden tener la máxima utilidad clínica.

Palabras clave: Trastorno por duelo prolongado, duelo complicado, trastorno por duelo complejo persistente, DSM-5, ICD-11, especificidad diagnóstica, validez predictiva

(World Psychiatry 2016;14:266-275)

En las últimas dos décadas, cada vez ha sido más notorio y la investigación concluyente ha demostrado que el trastorno por duelo prolongado (PGD)¹ –síntomas intensos y prolongados de duelo, junto con alguna forma de alteración funcional más allá de los seis meses después de la pérdida– constituye un trastorno mental distintivo. Múltiples estudios han demostrado que los síntomas de duelo son diferentes a los síntomas de depresión y ansiedad²⁻⁷; que el PGD es diferente a otros trastornos mentales, incluido el trastorno depresivo mayor, trastorno por ansiedad generalizada y el trastorno por estrés postraumático^{1,8,9}; y que el PGD, independiente de otros trastornos mentales, se asocia a un sufrimiento significativo y a alteraciones funcionales persistentes^{1,3,9-11}.

En vista de la evidencia considerable convincente que apoya al PGD como una nueva categoría diagnóstica, la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha optado por introducir el PGD, y la American Psychiatric Association ha optado por introducir lo que parece ser una versión del PGD, en sus respectivos sistemas de clasificación diagnóstica (ICD-11 y DSM-5). Sin embargo, pese a estos avances, y tal vez debido a la falta de unanimidad en la terminología y conceptualización del trastorno, sigue habiendo confusión en torno al PGD y sus relaciones con el duelo normativo y con otros trastornos mentales.

En años recientes, se han propuesto caracterizaciones competitivas y pruebas de síntomas y diagnóstico para lo que parecería ser un solo trastorno por duelo. La oposición primaria ha sido

entre la noción de “trastorno por duelo prolongado”, introducida por Prigerson et al¹ y propuesta para adopción en una versión abreviada por la ICD-11^{12,13}, y la noción de “duelo complicado” (CG), que tiene raíces históricas en el concepto de la depresión como una “complicación” relacionada con el duelo¹⁴ y ha sido reproducida por Shear et al.¹⁵ Ante estas dos alternativas principales, el DSM-5¹⁶ introdujo todavía un tercer concepto diagnóstico, es decir, “trastorno por duelo complejo persistente” (PCBD), que parece ser algo intermedio entre duelo “prolongado” y “complicado”. No está claro si el PCBD del DSM-5 es básicamente PGD, CG u otra entidad diagnóstica del todo.

Las diferencias semánticas entre PGD, CG y PCBD se basan en la respuesta a la pregunta central: “¿es normal todo duelo?”

Para quienes proponen el PGD, la respuesta es “no, no todo duelo es normal; en particular, el duelo prolongado, no resuelto, intenso no es normal”. Desde la perspectiva del PGD, los síntomas del duelo por sí solos no son atípicos ni patológicos. El PGD se caracteriza por síntomas normales de duelo que persisten demasiado intensos por demasiado tiempo. Es decir, todos los síntomas de duelo son normales, pero alguna combinación de su gravedad y su duración no lo es. En el caso del PGD, lo anormal estriba en el tiempo de evolución de los síntomas, no en los síntomas en sí.

Para quienes proponen el CG, la respuesta a la pregunta es: “sí, todo duelo es normal; sin embargo, hay complicaciones (trastornos mentales) en el duelo, además del propio duelo

que merecen atención clínica". Desde esta perspectiva, ni los síntomas ni los procesos de duelo son siempre intrínsecamente patológicos¹⁷. En el caso del CG, lo anormal se atribuye a factores diferentes al duelo, por ejemplo, depresión relacionada con el duelo o trauma, que interfiere en los procesos de duelo por lo demás normales.

La designación del DSM-5 "trastorno por duelo complejo persistente" omite del todo el término correspondiente, lo que evita patologizar alguna forma de duelo y por tanto, deja segura la suposición de que todo duelo es normal. La afirmación de que la evolución del duelo en sí puede ser patológica en algunos casos, es decir, que algunos procesos de duelo son inherentemente anormales, distingue al PGD, tanto del CG como del PCBD.

Pese a las diferencias semánticas, las pruebas diagnósticas de síntoma propuestas para PGD, CG y PCBD pueden apuntar a una sola entidad diagnóstica subyacente. Los apartados incluidos en estas pruebas se derivan casi completamente de una serie común de instrumentos, es decir, el Inventario de Duelo Complicado (ICG)¹⁸ y sus revisiones. Existe considerable evidencia de que los apartados en estos instrumentos representan un constructo subyacente unidimensional^{1,18,19}. No obstante, los apartados en cada formulación diagnóstica constituyen series de criterios singulares. Puede haber diferencias sustantivas entre las pruebas diagnósticas de síntomas para PGD, CG y PCBD que plantean el riesgo de diluir la evaluación de lo que es, en su parte central, un constructo de duelo puro.

Hasta la fecha, sólo la prueba diagnóstica de síntomas y diagnóstico original para el PGD ha sido validada empíricamente. En un estudio financiado por el National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos, concebido explícitamente para evaluar criterios diagnósticos para el trastorno por duelo, con datos obtenidos de una muestra basada en la población (que es esencial para diferenciar entre las reacciones de duelo normales y patológicas), Prigerson et al establecieron la validez del constructo, la sensibilidad y la especificidad diagnósticas y la validez predictiva de los criterios diagnósticos para el PGD.

En cambio, Shear et al introdujeron la prueba propuesta para CG en un artículo de análisis¹⁵, sin una evaluación empírica o validación. La prueba propuesta para CG, que incluye múltiples apartados no incluidos en la ICG, fue comunicada en un análisis a posteriori de los datos de ICG²⁰ recopilados en muestras de pacientes con muchos trastornos concomitantes que buscaron tratamiento, no adecuado para hacer diferenciaciones entre el duelo normal y el patológico, reclutados para estudios que no estuvieron concebidos con el propósito de evaluar criterios diagnósticos para el CG.

La prueba diagnóstica de síntomas para PCBD se propone en un apéndice del DSM-5¹⁶. La caracterización del PGD propuesta en la ICD-11 presenta sus características diagnósticas centrales¹³, pero los síntomas incluidos en la propuesta descriptiva aún tienen que reducirse explícitamente a una prueba diagnóstica de síntomas, es decir, no hay especificación de cómo deben presentarse muchos de estos síntomas para satisfacer el criterio de síntomas.

En la presente investigación, nuestro propósito fue comparar las pruebas diagnósticas de síntomas propuestas para PGD (tanto en la versión original como una nueva, compatible con las manifestaciones diagnósticas centrales del PGD según se propone

para la ICD-11¹³), para el CG¹⁵ y para el PCBD¹⁶. Restringimos nuestro enfoque en un análisis de las pruebas para cumplir el criterio de síntomas del trastorno por duelo, por contraposición al tiempo transcurrido desde la pérdida y los criterios de alteración, debido al rol central que el criterio de síntomas desempeña en la conceptualización, la definición y el reconocimiento del trastorno.

Dadas las inquietudes legítimas debido a la patologización de las reacciones de duelo normales, priorizamos la especificidad diagnóstica por arriba de la sensibilidad diagnóstica, a favor de pruebas que minimizan "positivos falsos" (es decir, reacciones de duelo normales diagnosticadas como enfermedad mental) y con ello, reducen la probabilidad de sobrediagnóstico y sobretatamiento. Por otra parte, dado que en el ejercicio clínico se prefieren pruebas breves y algoritmos simples^{21,22}, y conducen a más fiabilidad en la atención sistemática²³, consideramos la brevedad y la simplicidad de cada prueba diagnóstica de síntomas para el trastorno por duelo como indicativa de su facilidad potencial de uso y utilidad clínica.

MÉTODOS

Muestra del estudio

Los datos se obtuvieron del "Yale Bereavement Study" (YBS), una investigación financiada por el NIMH concebida para evaluar criterios de consenso²⁴ para el trastorno por duelo. El YBS fue un estudio longitudinal basado en entrevistas de individuos dolientes de la población. Fue aprobado por las juntas de análisis institucional de todos los centros participantes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes en el estudio. Las entrevistas fueron realizadas por entrevistadores de nivel de maestría capacitados por investigadores del YBS. Era necesario que los entrevistadores demostraran un acuerdo casi perfecto ($\kappa \geq 0,90$) con los investigadores del YBS para los diagnósticos de trastornos psiquiátricos y PGD en cinco entrevistas preliminares, antes que se les permitiese entrevistar para el estudio. El estudio de YBS se describe con más detalle en otra parte¹.

Los participantes en el YBS (N = 317) completaron una entrevista inicial con un promedio de $6,3 \pm 7,0$ meses después de la pérdida; las primeras entrevistas de seguimiento (N = 296; 93,4% de los participantes) con un promedio de $10,9 \pm 6,1$ meses después de la pérdida; y las segundas entrevistas de seguimiento (N = 263; 83,0% de los participantes) con un promedio de $19,7 \pm 5,8$ meses después de la pérdida. Para el análisis, se reestructuraron los datos en periodos de tiempo más uniformes (0-6 meses, 6-12 meses y 12-24 meses después de la pérdida).

La edad promedio de los participantes fue $61,8 \pm 18,7$ años. La mayoría de los participantes eran mujeres (73,7%), caucásicas (95,3%), con un nivel de formación educativa superior a la secundaria (60,4%) y esposas de los fallecidos (83,9%).

La muestra para el presente estudio (N = 268; 84,5% de los participantes en el YBS) incluyeron participantes entrevistados al menos una vez en los primeros 6 a 12 meses después de la pérdida y que proporcionaron información suficiente para evaluar PGD, CG, PCBD y pruebas propuestas para la ICD-11 en torno al duelo o al trastorno por duelo.

Síntomas de duelo (apartados)

Los síntomas de duelo y relacionados con el duelo (apartados) fueron evaluados con la versión del evaluador del Inventario de Duelo Complicado - Revisado (ICG-R)²⁵, una entrevista estructurada concebida para evaluar una amplia variedad de síntomas potenciales de duelo y relacionados con el duelo, utilizando escalas de cinco puntos para representar niveles crecientes de gravedad de síntomas.

El ICG-R es una modificación del ICG18 que incluye todos los síntomas propuestos por el panel de consenso²⁴ y síntomas adicionales que posibilitan las pruebas de algoritmos diagnósticos alternativos²⁶.

El ICG-R y el ICG original han demostrado fiabilidad y validez^{18,25}. Con base en investigaciones previas^{24,25} se consideró que estaba presente un síntoma si se evaluaba con “4” o “5” y ausente si se evaluaba con “1”, “2” o “3” en su escala de cinco puntos.

Pruebas de síntomas y diagnóstico

El enfoque de la presente investigación está restringido a las pruebas de síntomas y diagnóstico para el trastorno por duelo (y no otras pruebas o criterios para el trastorno, por ejemplo, los criterios de duración o alteración).

Cada una de las pruebas que se analizaron tienen dos componentes, uno que incluye apartados que captan la esencia del síndrome (a partir de aquí, referido como apartados de la “categoría A”) y otra que incluye apartados que en conjunto captan la gravedad del síndrome (a partir de aquí, referidos como apartados de la “categoría B”).

Cada una de las pruebas que se describen a continuación fue evaluada a los 6 a 12 meses después de la pérdida.

Prueba de trastorno por duelo prolongado (PGD)

La prueba de síntomas y diagnóstico para el PGD analizada aquí es idéntica a la introducida por Prigerson et al.¹. Incluye once apartados representados directamente en el ICG-R. Una prueba positiva indica admitir al menos uno de dos apartados de la categoría A y por lo menos cinco de nueve apartados de la categoría B.

Prueba de duelo complicado (CG)

Formalmente, la prueba de síntomas y diagnóstico de CG propuesta¹⁵ consta de doce apartados (cuatro de la categoría A y ocho de la categoría B). Sin embargo, varios de estos apartados contienen múltiples elementos y por tanto se podrían cumplir en múltiples formas. Por ejemplo, el apartado “experimentar reactividad emocional o fisiológica intensa a las memorias de la persona que falleció o a los recuerdos de la pérdida” podría cumplirse de cuatro formas y sin embargo se presenta como un solo apartado.

Nueve de los doce apartados de la prueba de CG pueden ser, y fueron, representados directamente por uno o más apartados del ICG-R. Los apartados de la prueba de CG, es decir, “cavilación problemática” y “reactividad emocional o fisiológica”, pueden ser y fueron aproximados a los apartados del ICG-R. El

apartado “cavilación problemática” de la prueba de CG (es decir, “cavilación problemática frecuente en torno a las circunstancias o a las consecuencias de la muerte, como las preocupaciones en torno a cómo o por qué la persona falleció y en torno a no poder adaptarse sin el ser querido, pensamientos de haber decepcionado a la persona fallecida y otros más”) se aproximó al apartado “preocupación” del ICG-R (es decir, “¿Alguna vez tiene problemas haciendo las cosas que normalmente haría, por estar pensando tanto [en la persona que falleció]?”). El apartado “reactividad emocional o fisiológica de la prueba de CG (es decir, “experimentar reactividad emocional o fisiológica intensa a las memorias de la persona que falleció o a los recuerdos de la pérdida”) fue aproximado al apartado de “memorias que se alteran” del ICG-R (es decir, “¿alguna vez le perturban las memorias de la persona que falleció?”). Un apartado de la prueba de CG contenía un elemento de culpabilidad del sobreviviente, el cual puede ser y fue representado directamente por el apartado “culpa del sobreviviente” de ICG-R, y un elemento de ideación suicida, que fue representado por una detección positiva para ideación suicida utilizando la Evaluación de Tendencia Suicida de Yale²⁷.

Puesto que decidimos utilizar el apartado “preocupación” del ICG-R para representar el apartado “cavilación problemática” en la prueba de CG y evitar un doble recuento de este síntoma, optamos por contar este síntoma sólo una vez como “cavilación problemática” y no también doblemente como “preocupación”. El que este apartado se contara como “preocupación” (en la categoría A) o “cavilación problemática” (en la categoría B) no tuvo ninguna repercusión en el resultado de la prueba de CG en la presente muestra. Por consiguiente, en el presente estudio una prueba de CG positiva indica la admisión de al menos uno de los tres apartados de la categoría A (es decir, excluyendo el cuarto apartado, operativamente redundante “preocupación”) y al menos dos de ocho apartados de la categoría B.

Prueba de trastorno por duelo complejo persistente del DSM-5

La prueba de síntomas y diagnóstico de PCBD propuesta¹⁶ consta de dieciséis apartados (cuatro de la categoría A y doce de la categoría B).

Trece de los dieciséis apartados de la prueba PCBD pueden y fueron representados directamente por uno o más de los apartados del ICG-R. Dos apartados de la prueba de PCBD pueden ser y fueron aproximados a los apartados del ICG-R. El apartado de la prueba de PCBD “dificultad para los recuerdos positivos en torno a la persona fallecida” fue aproximada al apartado del ICG-R “¿Le perturban alguna vez las memorias de la persona que falleció?”. El apartado de la prueba de PCBD “evaluaciones inadaptadas sobre sí mismo en relación con la persona fallecida o la muerte (por ejemplo, sentimiento de culpabilidad)” se aproximó al apartado de ICG-R “¿se siente de alguna manera culpable por sobrevivir, o que es injusto que usted viva cuando la persona que falleció murió?” Un apartado de la prueba de PCBD refleja la ideación suicida y estuvo representado por una detección positiva de ideación suicida utilizando la Evaluación de Tendencia Suicida de Yale.

En el presente estudio, y en congruencia con el DSM-5¹⁶, una prueba de PCBD positiva indica aprobación de al menos

uno de cuatro apartados de la categoría A y al menos seis de 12 apartados de la categoría B.

Prueba de trastorno por duelo prolongado de la ICD-11 (ICD-11)

Se construyó una “versión de ICD-11” de la prueba de síntomas y diagnóstico de PGD basada en una propuesta narrativa para la evaluación diagnóstica del PGD para la ICD-11¹³. Esta propuesta narrativa comprende siete apartados (dos de la categoría A y cinco de la categoría B) que están representados directamente en el ICG-R y que se ha visto que son informativos y no sesgados en la evaluación empírica de apartados presentados en Prigerson et al.¹

La propuesta no incluyó especificación de un umbral de síntomas, es decir, un número mínimo de apartados (síntomas) necesarios para satisfacer el criterio de síntoma. Por consiguiente, llevamos a cabo un análisis mediante la curva de eficacia (ROC)²⁸ para determinar nuestro umbral de síntomas óptimos.

Con base en los resultados de este análisis, en el presente estudio una prueba de “ICD-11” positiva indica admitir al menos uno de dos apartados de la categoría A y al menos tres de cinco apartados de la categoría B. Presentar al menos tres de cinco apartados de la categoría B se relacionó con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 96,2%. Presentar al menos dos de cinco apartados generó menor especificidad (sensibilidad = 100%, especificidad = 87,0%), en tanto que presentar al menos cuatro de cinco apartados generó una sensibilidad mucho más baja (sensibilidad = 60,0%, especificidad = 99,6%).

Norma de criterio para evaluar las propiedades diagnósticas de pruebas

La norma de criterio utilizada para establecer la ausencia o presencia de trastorno por duelo en la presente muestra es una desarrollada, empleada y descrita con detalle en Prigerson et al.¹

La construcción de esta norma de criterio combinó elementos de criterio clínico, reflejada en diagnósticos de evaluadores de duelo trastornado, con técnicas de medición refinadas. Utilizando métodos de la teoría de respuesta de apartados²⁹, se utilizaron las puntuaciones de un modelo de respuesta a apartado (IRM) de logística de dos parámetros (2-PL) para la intensidad del duelo –con base en doce apartados (síntomas) de ICG-R no sesgados informativos– para ordenar a los individuos con base en la gravedad de sus síntomas de duelo. Luego se determinó una puntuación “umbral” de gravedad de síntomas mínima óptima, que representaba un límite métrico entre casos y no casos de duelo trastornado, variando esta puntuación “umbral” para encontrar un punto de acuerdo máximo entre los diagnósticos de evaluador de duelo trastornado y los casos identificados por medio de las puntuaciones de intensidad de duelo.

Variables utilizadas para evaluar la validez predictiva de pruebas positivas

Los resultados adversos potenciales después del duelo trastornado, es decir, subsiguiente a otros trastornos mentales, idea-

ción suicida, alteración funcional y baja calidad de vida, fueron evaluados cada uno a los 12-24 meses después de la pérdida.

Los trastornos mentales fueron evaluados utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) Versión No del Paciente³⁰. Consistieron en trastorno por ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y trastorno depresivo mayor. La investigación respaldó la fiabilidad de la validez de los diagnósticos de SCID³¹.

Las respuestas positivas a una o más de las preguntas de detección de la Evaluación de Tendencia Suicida de Yale se clasificaron como tener ideación suicida.

Las Poblaciones Establecidas para Estudios Epidemiológicos de los Ancianos³² midieron el desempeño de actividades cotidianas³³ y funcionamiento físico³⁴. Los individuos con al menos “alguna dificultad” en por lo menos una de las catorce tareas (por ejemplo, baño), se consideraron funcionalmente alterados a fin de volver la medida sensible a la alteración en una muestra de gran funcionamiento.

Las puntuaciones inferiores a 5 (por debajo del cuartil más bajo) en el Formato Breve de Resultados Médicos³⁵ indicó una inferior calidad de vida.

Análisis estadístico

El acuerdo de pares entre las pruebas se evaluó utilizando estadísticas de kappa^{36,37}. Se evaluó la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de cada prueba en relación con la norma de criterio. Se analizó la validez predictiva de cada prueba de síntomas y diagnóstico (evaluada entre los 6 a los 12 meses después de la pérdida) utilizando modelos de regresión logística para los resultados analizados (evaluados entre los 12 y 24 meses después de la prueba) dentro de estratos definidos por la existencia o no de otros trastornos mentales al momento de la prueba. La ideación suicida no se consideró como un resultado potencial para las pruebas de CG o PCBD, pues cada una de estas pruebas incluyó como un apartado la ideación suicida.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los apartados utilizados en la prueba. Del total combinado de veinte apartados, la prueba de PGD utiliza once, la prueba de CG dieciocho, la prueba PCBD quince, y la prueba de ICD-11 siete.

La prueba de CG utiliza dos apartados que previamente se informaron como sesgados¹: soledad (que se informó estar sesgada con respecto a género sexual, relación con el finado y tiempo transcurrido desde la pérdida) e incapacidad para preocuparse (que se informó estar sesgada con respecto a la relación con la persona finada). También utiliza tres apartados (envidia, memorias perturbadoras y atracción a lugares) que previamente se comunicó no eran informativos¹, y un apartado (ideación suicida) que podría caracterizarse como una correlación o consecuencia del duelo intenso prolongado, más que un síntoma de duelo.

La prueba de PCBD utiliza un apartado al parecer sesgado (soledad)¹, un apartado supuestamente no informativo (memorias perturbadoras)¹, y un apartado (ideación suicida) mejor

Tabla 1. Apartados incluidos en las pruebas de síntomas y diagnóstico

Síntoma (apartado)	PGD		CG		PCBD		ICD-11	
	Categoría	Apartado	Categoría	Apartado	Categoría	Apartado	Categoría	Apartado
Añoranza	A	1	A	1	A	1, 2	A	1
Preocupación	A	2	B	1	A	3, 4	A	2
Parte de sí mismo que murió	B	1			B	11	B	2
Incredulidad; problemas para aceptar la muerte	B	2	B	2	B	1	B	1
Evitación de recuerdos	B	3	B	8	B	6		
Dificultad para confiar en otros	B	4	B	5	B	8		
Ira; amargura	B	5	B	4	B	4	B	3
Dificultad para seguir adelante	B	6			B	12	B	5
Aturdimiento	B	7	B	3	B	2		
Vida vacía, sin significado, no satisfactoria	B	8	A	2	B	10		
Estupefacción	B	9	B	3	B	2		
Soledad			A	2	B	9		
Sentimiento de culpabilidad del sobreviviente			A	3	B	5	B	4
Ideación suicida			A	3	B	7		
Incapacidad para cuidarse			B	5				
Envidia de otros sin pérdida			B	5				
Síntomas del fallecido			B	6				
Oír o escuchar al fallecido			B	6				
Las memorias alteran a la persona			B	7	B	3		
Atracción a lugares			B	8				

PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba del trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

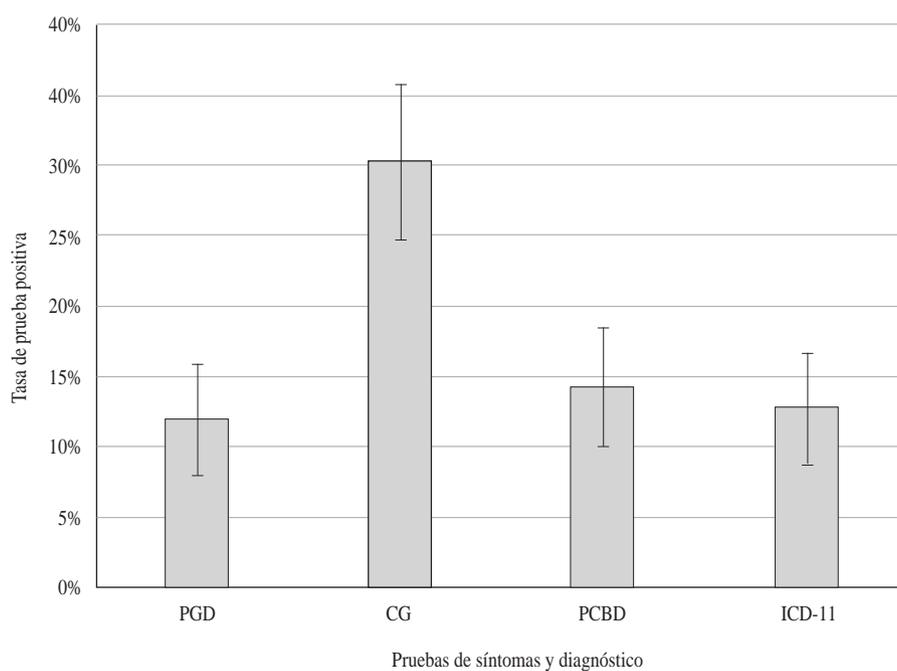


Figura 1. Tasas de pruebas de síntomas positivos y diagnóstico (N = 268). PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba de trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

Tabla 2. Acuerdo de pares (kappa) entre pruebas de síntomas y diagnóstico (N=268)

Prueba	PGD	CG	PCBD	ICD-11
PGD	1.00			
CG	0.48	1.00		
PCBD	0.80	0.55	1.00	
ICD-11	0.83	0.50	0.84	1.00

PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba del trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

Valores de kappa que indican un acuerdo casi perfecto se resaltan en negrita.

caracterizado como una correlación o consecuencia del duelo intenso prolongado¹.

Ni la prueba de PGD ni la de ICD-11 emplean apartados supuestamente sesgados o no informativos y ninguna emplea correlaciones o consecuencias de duelo prolongado intenso como apartado.

La Figura 1 representa la tasa de prevalencia puntual del trastorno a los 6-12 meses después de la pérdida para cada prueba. Las tasas de prevalencia para PGD, CG, PCBD e ICD-11 fueron, respectivamente, 11,9% (IC del 95%: 8,1% - 15,8%), 30,2% (IC del 95%: 24,7% - 35,7%), 14,2% (IC del 95%: 10,0% - 18,4%) y 12,7% (IC del 95%: 8,7% - 16,7%). No hubo diferencias para pares estadísticamente significativas en las tasas de prevalencia entre los diagnósticos de PGD, PCBD e ICD-11 (valores de $p > 0,05$ para todos los pares), en tanto que la tasa de prevalencia para diagnóstico de CG fue significativamente más alta que para PGD, PCBD y diagnósticos de ICD-11 (valores de $p < 0,001$ para todos los pares).

En la Tabla 2 se presenta el acuerdo de pares entre las cuatro pruebas. Las pruebas de PGD, PCBD e ICD-11 estuvieron en acuerdo casi perfecto entre sí (con kappa para pares que fluctuó de 0,80 a 0,84). La prueba de CG estuvo en acuerdo moderado con cada una de las otras pruebas (con kappa para pares que fluctuó de 0,48 a 0,55).

La Tabla 3 muestra las propiedades de cada prueba y en concreto, la especificidad diagnóstica de cada prueba, en relación con la norma de criterio. Las pruebas de PGD, PCBD e ICD-11

tuvieron una especificidad diagnóstica alta y equivalente, con cifras de 98,3%, 95,0% y 96,2%, respectivamente. La prueba de CG tuvo una especificidad diagnóstica del 78,6%. El valor diagnóstico de un resultado positivo de la prueba de CG fue 37,0%, bastante más bajo que los de las pruebas de PGD (87,5%), PCBD (68,4%) e ICD-11 (73,5%). La Figura 2 resalta el intercambio entre la sensibilidad diagnóstica y la especificidad diagnóstica para cada una de las cuatro pruebas.

En las Tablas 4 y 5 se presenta un análisis de la validez predictiva de cada una de las cuatro pruebas en términos de cuatro desenlaces adversos subsiguientes (12 a 24 meses después de la pérdida), es decir, otros trastornos mentales (trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés posttraumático o trastorno por ansiedad generalizada), ideación suicida, alteración funcional y baja calidad de vida, estratificada según existencia o no de trastornos mentales concomitantes (6 a 12 meses después de la prueba).

Entre los individuos sin otros trastornos mentales a los 6-12 meses después de la prueba (Tabla 4), las pruebas de PGD positivas se relacionaron significativamente con otros trastornos mentales (RR = 4,40, $p = 0,048$), ideación suicida (RR = 3,06; $p = 0,017$), alteración funcional (RR = 2,08; $p < 0,001$) y baja calidad de vida (RR = 3,40; $p < 0,001$) a los 12-24 meses después de la prueba. Las pruebas de PCBD positivas se relacionaron con una baja calidad de vida (RR = 2,68, $p = 0,006$) a los 12-24 meses después de la prueba; y las pruebas de ICD-11 positivas se relacionaron con ideación suicida (RR = 5,04, $p < 0,001$), alteración funcional (RR = 2,07; $p < 0,001$) y baja calidad de vida (RR = 3,23; $p < 0,001$) a los 12-24 meses después de la prueba.

Entre los individuos con otros trastornos mentales a los 6-12 meses después de la prueba (Tabla 5), las pruebas de PGD e ICD-11 positivas se relacionaron significativamente con otros trastornos mentales (PGD: RR = 4,00; $p = 0,039$; ICD-11: RR = 4,64, $p = 0,022$) a los 12-24 meses después de la pérdida.

Las pruebas de CG positivas no se relacionaron significativamente con otros trastornos mentales, alteración funcional y baja calidad de vida a los 12-24 meses después de la prueba, sea en pacientes sin (Tabla 4) o en pacientes con (Tabla 5) trastornos mentales concomitantes (6-12 meses después de la prueba).

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como propósito determinar si las diferencias entre PGD, CG y PCBD son sustantivas o simplemente se-

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de las pruebas en relación con la norma de criterio (N=268)

Prueba	Positivo verdadero	Positivo falso	Negativo verdadero	Negativo falso	Valor diagnóstico	Valor diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
					de resultado positivo	de resultado negativo		
PGD	28	4	234	2	87,5%	99,2%	93,3%	98,3%
CG	30	51	187	0	37,0%	100%	100%	78,6%
PCBD	26	12	226	4	68,4%	98,3%	86,7%	95,0%
CD-11	25	9	229	5	73,5%	97,9%	83,3%	96,2%

PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba de trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para la ICD-11).

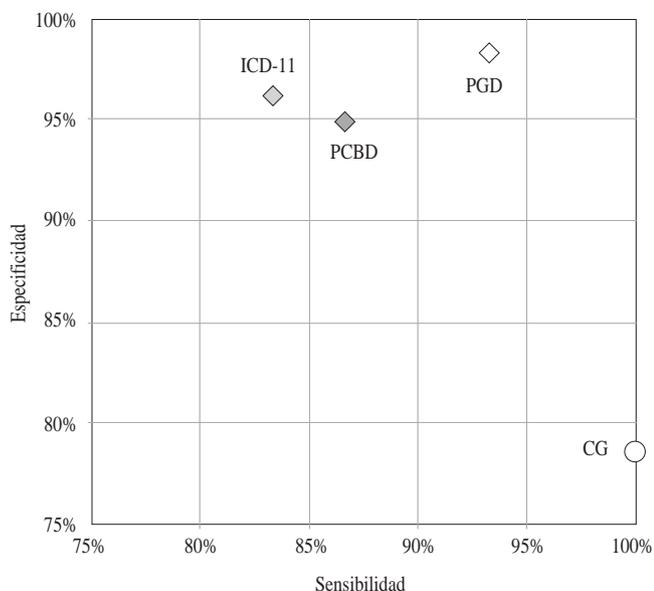


Figura 2. Especificidad frente a sensibilidad de prueba de síntomas y diagnóstico (N = 268). PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba de trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

mánticas. Nuestros resultados indican que no hay una diferencia sustantiva entre PGD y PCBD. El alto nivel de acuerdo entre las pruebas de PGD, PCBD e ICD-11 propuesta; sus estimaciones similarmente bajas de la tasa de trastorno (~10%) en esta población comunitaria; sus grados comparativamente altos de especificidad diagnóstica y su validez predictiva equivalente señalan que PGD y PCBD identifican la misma entidad diagnóstica. Por tanto, la diferencia entre PGD y PCBD es principalmente semántica. En cambio, la prueba de CG sólo tuvo un acuerdo moderado con las pruebas de PGD, PCBD e ICD-11 propuestas, una estimación de la tasa del trastorno tres tantos mayor (~30%) en esta muestra de la población, una especificidad diagnóstica mucho más deficiente y ninguna validez predictiva. Por consiguiente, la diferencia entre PGD y PCBD por una parte, y CG por la otra, es sustancial.

Dado que las pruebas de PGD y PCBD identifican la misma entidad diagnóstica, la principal diferencia entre PGD (propuesta para adopción en ICD-11) y PCBD (introducida en el DSM-5) está en el significado de los términos utilizados para describir esta misma entidad. La oposición primaria es entre el uso del término “duelo” (grief) y el uso del término aflicción (bereavement) en el mismo nombre del trastorno. El duelo es la angustia mental profunda, un proceso de la psique. La aflicción es un suceso, la pérdida de un ser querido valioso a causa de su muerte. El duelo es una entidad mental; la aflicción no lo es. A simple vista, no se identifica una identidad mental en el nombre PCBD. ¿Cómo puede el nombre de un trastorno mental no identificar una entidad mental?

La utilización del término “complejo” en el nombre PCBD también ofusca un poco. El constructo PGD es relativamente sencillo de comprender. Individuos que están “atascados” en un estado de duelo intenso por mucho tiempo tienen PGD. El trastorno subyacente no es difícil de comprender, entonces ¿qué es lo “complejo” del PCBD? El nombre PCBD no tiene un significado claro y el DSM lo debiera abandonar a favor del PGD. Aun cuando el DSM retenga este nombre, los investigadores, los profesionales clínicos y el público en general debieran comprender que no hay una diferencia sustantiva entre lo que el DSM llama PCBD y lo que la ICD llama PGD.

El desacuerdo entre la prueba de CG, por una parte, y las pruebas de PGD y PCBD por la otra, en combinación con la especificidad limitada de la prueba de CG (78,6%), el valor diagnóstico de un resultado positivo deficiente (sólo 37,0%) y la falta de validez predictiva, parecen indicar que la prueba de CG no es un indicador válido de un trastorno específico de duelo. De hecho, en la muestra del estudio actual, la mayoría de los individuos con pruebas CG positivas tuvieron pruebas de PGD (versión original), PCBD y PGD (versión propuesta para la ICD-11) con resultados negativos. Por este motivo, los estudios sobre el tratamiento basados en muestras definidas en términos del CG pueden tener utilidad cuestionable para un trastorno específico de duelo desprovisto de los “contaminantes” de CG.

El hecho de que la prueba contenga una serie de apartados diferentes los de otra prueba no necesariamente implica que las dos pruebas estén basadas en diferentes constructos o identi-

Tabla 4. Validez predictiva de pruebas de síntoma y diagnóstico en personas sin otros trastornos mentales (N=213)

Prueba (6-12 meses después de la prueba)	Resultado (12-24 meses después de la prueba)							
	Otros trastornos mentales		Ideación suicida		Alteración funcional		Baja calidad de vida	
	RR	p	RR	P	RR	p	RR	p
PGD	4,40	0,048	3,06	0,017	2,08	0,001	3,40	0,001
CG	2,90	0,101	–	–	0,98	0,926	1,08	0,834
PCBD	3,52	0,097	–	–	1,61	0,058	2,68	0,006
CD-11	3,52	0,097	5,04	0,001	2,07	0,001	3,23	0,001

PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba de trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

Otros trastornos mentales considerados fueron trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés postraumático y trastorno por ansiedad generalizada.

La ideación suicida no se consideró como resultado potencial para CG y PCBD, ya que incluyen ideación suicida como un apartado.

Los valores estadísticamente significativos se resaltan en negrita.

Tabla 5. Validez predictiva de pruebas de síntoma y diagnóstico en personas con otros trastornos mentales (N=27)

Prueba (6-12 meses después de la prueba)	Resultado (12-24 meses después de la prueba)							
	Otros trastornos mentales		Ideación suicida		Alteración funcional		Baja calidad de vida	
	RR	p	RR	P	RR	p	RR	p
PGD	4,00	0,039	2,00	0,121	0,80	0,480	1,03	0,930
CG	3,14	0,221	–	–	0,86	0,655	0,86	0,655
PCBD	3,44	0,065	–	–	0,69	0,228	0,88	0,697
CD-11	4,64	0,022	1,67	0,203	0,93	0,816	1,19	0,586

PGD, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión original); CG, prueba de duelo complicado; PCBD, prueba del trastorno por duelo complejo persistente; ICD-11, prueba de trastorno por duelo prolongado (versión propuesta para ICD-11).

Otros trastornos mentales considerados fueron trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés postraumático y trastorno por ansiedad generalizada. La ideación suicida no se consideró como resultado potencial para CG y PCBD, en virtud de que incluyeron ideación suicida como un apartado.

Los valores estadísticamente significativos se resaltan en negrita.

fiquen diferentes trastornos. Las pruebas para PGD (tanto la versión original como la propuesta para la ICD-11) y la PCBD son diferentes, pero básicamente medidas equivalentes a un atributo individual subyacente, es decir, duelo intenso, y debe verse como tal. La noción de que los síntomas de duelo son normales pero que una combinación de su mayor intensidad y duración prolongada es anormal, reconcilia la creencia de que todos los síntomas de duelo son normales, pero no todos los procesos de duelo son normales. Este punto de vista, enraizado en la unidimensionalidad del constructo de duelo subyacente se contrapone a la noción de que algunos síntomas son normales y otros son atípicos y anormales, es decir, las alteraciones mentales se expresan en la forma de síntomas atípicos. Las pruebas actuales y futuras de síntomas y diagnóstico alternativas se deben evaluar en términos de especificidad, precisión, sencillez y tal vez en referencia a la validez externa, no en términos de si los apartados individuales en la prueba definen o no la alteración mental.

La inclusión de los apartados sesgados y correlaciones externas del PGD (por ejemplo, ideas suicidas) en una serie de criterios para trastorno de duelo es cuestionable con base en las medidas psicométricas y conceptuales. Las pruebas para CG y PCBD contienen apartados que anteriormente se identificaron como sesgados¹.

En concreto, se ha comunicado que el aspecto de la soledad incluido en las dos pruebas está sesgado no sólo por lo que respecta al género del individuo doliente y la relación con el finado, sino también por lo que respecta al tiempo transcurrido desde la pérdida. Aunque la inclusión de uno o incluso unos cuantos apartados sesgados en una prueba de múltiples apartados no necesariamente significa que la prueba como un todo esté sesgada, la inclusión de apartados sesgados abre la posibilidad de que algunos grupos de individuos pueden diagnosticarse incorrectamente con la prueba a consecuencia de la mala interpretación de la gravedad de sus síntomas. Por ejemplo, para los cónyuges dolientes la soledad es un síntoma moderado, en tanto que para los no cónyuges dolientes, la soledad es un síntoma significativamente más grave de duelo. La inclusión del apartado de soledad en una prueba diagnóstica para un trastorno de duelo vuelve más factible que a un cónyuge doliente se le diagnostique incorrectamente ese trastorno, debido a una mala interpretación de

la gravedad de su síntoma de soledad. Las pruebas para CG y PCBD también incluyen como un apartado una correlación externa o consecuencia del PGD, es decir, pensamientos suicidas. La ideación suicida puede estar relacionada con el trastorno por duelo, pero incluirla como un síntoma que representa duelo es mal entender lo que es el duelo y confundir la esencia del síndrome con sus consecuencias.

A fin de incluir una “versión de ICD-11” de una prueba de síntomas y diagnóstico para PGD en el presente análisis, necesitamos especificar un umbral de síntomas. La propuesta descriptiva actual¹³ para una versión de PGD en la ICD-11 no hace esta especificación. En un esfuerzo por desarrollar las directrices diagnósticas que dan cabida al ejercicio flexible del criterio clínico, la WHO desaconseja métodos de evaluación diagnóstica que empleen umbrales arbitrarios y “listas de identificación” de apartados, pero apoya el empleo de umbrales de síntomas que se han establecido en forma empírica.³⁸ Con base en los resultados del análisis de ROC en este estudio, la presentación de al menos tres de los cinco síntomas accesorios propuestos representa un equilibrio óptimo de sensibilidad y especificidad diagnósticas en relación con nuestra norma de criterio. Por este motivo, recomendamos que los criterios diagnósticos de investigación para la ICD-11 en un futuro incluyan esta regla de “por lo menos tres de cinco” síntomas accesorios para diagnosticar casos de PGD. La “versión de ICD-11” de la prueba PGD de cinco apartados breve también tiene la ventaja que tienen las pruebas breves con respecto a las más extensas en cuanto a facilidad de uso y utilidad clínica²¹⁻²³.

En el presente estudio se evalúa el desempeño de las pruebas de síntomas y diagnóstico para el trastorno por duelo aplicadas dentro de un periodo de 6 a 12 meses después de la prueba. Esto es congruente con la evidencia empírica de que la presencia de duelo persistente e intenso después de seis meses de la prueba predice trastornos mentales subsiguientes, ideación suicida, alteración funcional y peor calidad de vida¹, y con los criterios diagnósticos propuestos para PGD^{1,13} y CG¹⁵. Sin embargo, es incongruente con la especificación del DSM-5 de que el PCBD no se debiera diagnosticar en los primeros 12 meses después de la pérdida. Desde nuestro punto de vista, este criterio de “tiempo transcurrido desde la pérdida” de DSM-5 no sólo es arbitrario

sino también contrario a los hallazgos de la investigación empírica publicados. En el presente estudio, la prueba de PCBD aplicada dentro de los primeros 6 a 12 meses después de la prueba tuvo un acuerdo casi perfecto con las pruebas de PGD, tuvo gran especificidad y sensibilidad con respecto a nuestra norma de criterio y fue predictiva de peor calidad de vida subsiguiente (es decir, 12 a 24 meses). Con base en estos hallazgos, la prueba de síntomas y diagnóstico de PCBD en los primeros 6 a 12 meses después de la pérdida es una prueba empíricamente válida para el trastorno, no obstante el criterio para el PCBD arbitrario de "por lo menos 12 meses de tiempo transcurrido desde la pérdida", según el DSM-5.

La presente investigación tiene algunas limitaciones que justifican alguna consideración. Una limitación es que algunos apartados de ICG-R utilizados en el presente análisis pueden no haberse registrado exactamente en algunos apartados en las pruebas de CG y PCBD propuestas. Se han introducido recientemente instrumentos más formales para evaluar CG y PCBD^{39,40}. Estos aún tienen que establecerse y validarse en los contextos de la población general. El hecho de que nuestra prueba de síntomas y diagnóstico de PCBD sustitutiva tuviese alta especificidad y sensibilidad diagnóstica, así como cierta validez predictiva, señala que alguna imprecisión en nuestra representación de algunos apartados de PCBD no menoscabó en forma ostensible la validez de la prueba general de PCBD. Dadas las propiedades de las pruebas de PGD y PCBD, los refinamientos futuros en la concepción y la terminología de los apartados, podría esperarse que hicieran mejoras marginales en lo que ya son pruebas muy fiables y válidas.

Otra limitación del presente estudio es que la muestra de YBS representa principalmente ancianos, viudas caucásicas que viven en una región relativamente pequeña de Estados Unidos, cuyos cónyuges fallecieron principalmente por causas naturales. Estudios futuros debieran analizar si, y en qué grado las propiedades de las pruebas de PGD y PGBD y los apartados difieren por lo que respecta a edad, género, raza, grupo étnico, relación con el finado y contexto geográfico cultural del individuo doliente, así como con respecto a las circunstancias de la muerte del ser querido.

El presente estudio tiene una serie de fortalezas. Es muy importante que la YBS fue concebida explícitamente para evaluar criterios diagnósticos para el duelo trastornado. La instrumentación del YBS incluyó una batería extensa de apartados sobre duelo suficiente para comparar las cuatro pruebas de síntomas y diagnóstico incluidas en el presente análisis. Los datos del YBS fueron obtenidos en una muestra en la población, lo que nos permitió evaluar métodos de evaluación diagnóstica cuyo propósito fue distinguir entre el duelo normal y el trastornado. Por último, el diseño longitudinal del YBS nos permitió analizar la validez predictiva de las pruebas de síntomas positivos y diagnóstico para el trastorno en el duelo.

En conclusión, las pruebas de síntomas y diagnóstico de PGD, PCBD y PGD propuesto para la ICD-11 identifican una sola entidad diagnóstica común. Por consiguiente, las principales diferencias entre PGD y PCBD son semánticas, no sustantivas. La prueba para CG es incongruente con las de PGD y PCBD, tiene una especificidad diagnóstica más deficiente y ninguna validez predictiva. Las comunidades clínicas y científicas

debieran reconocer que el PGD y el PCBD son sustantivamente el mismo trastorno y debieran trabajar para una comprensión común de este trastorno y adoptar formas útiles de reconocerlo clínicamente. El término "trastorno por duelo prolongado" capta la esencia del trastorno, facilita comprenderlo y por tanto respalda el criterio clínico en su evaluación diagnóstica.

AGRADECIMIENTOS

P.K. Maciejewski y H.G. Prigerson fueron respaldados por apoyos económicos para investigación MD007652 del National Institute of Minority Health and Health Disparities, MH56529 del National Institute of Mental Health, y CA106370 y CA197730 del National Cancer Institute. Los financiadores no intervinieron en el diseño, la obtención de datos y el análisis del estudio, la decisión para publicar o la preparación del manuscrito. A. Maercker es presidente del Grupo de Trabajo sobre Trastornos Específicamente Relacionados con Estrés de la ICD-11 que elaboró la propuesta de PGD para la WHO. A menos que se especifique lo contrario, los puntos de vista expresados en este artículo son los de este autor y no representan las políticas o posturas oficiales de la WHO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC et al. Prolonged grief disorder: psychometric validation of criteria proposed for DSM-V and ICD-11. *PLoS Med* 2009;6:e1000121.
2. Prigerson HG, Frank E, Kasl SV et al. Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *Am J Psychiatry* 1995;152:22-30.
3. Prigerson HG, Bierhals AJ, Kasl SV et al. Complicated grief as a disorder distinct from bereavement-related depression and anxiety: a replication study. *Am J Psychiatry* 1996;153:1484-6.
4. Boelen PA, van den Bout J, de Keijser J. Traumatic Grief as a disorder distinct from bereavement-related depression and anxiety: a replication study with bereaved mental health care patients. *Am J Psychiatry* 2003;160:1339-41.
5. Boelen PA, van den Bout J. Complicated grief, depression, and anxiety as distinct postloss syndromes: a confirmatory factor analysis study. *Am J Psychiatry* 2005;162:2175-7.
6. Golden AM, Dalgleish T. Is prolonged grief distinct from bereavement-related posttraumatic stress? *Psychiatry Res* 2010;178:336-41.
7. Spuij M, Reitz E, Prinzie P et al. Distinctiveness of symptoms of prolonged grief, depression, and post-traumatic stress in bereaved children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:673-9.
8. Horowitz MJ, Siegel B, Holen A et al. Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:904-10.
9. Silverman GK, Jacobs SC, Kasl SV et al. Quality of life impairments associated with diagnostic criteria for traumatic grief. *PsycholMed* 2000;30:857-62.
10. Prigerson HG, Bierhals AJ, Kasl SV et al. Traumatic grief as a risk factor for mental and physical morbidity. *Am J Psychiatry* 1997;154:616-23.
11. Boelen PA, Prigerson HG. The influence of symptoms of prolonged grief disorder, depression, and anxiety on quality of life among bereaved adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:444-52.

12. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Proposals for mental disorders specifically associated with stress in the International Classification of Diseases-11. *Lancet* 2013;381:1683-5.
13. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
14. Zisook S, Shuchter SRX. Uncomplicated bereavement. *J Clin Psychiatry* 1993;54:365-72.
15. Shear MK, Simon N, Wall M et al. Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28:103-17.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2015.
17. Zisook S, Pies R, Corruble E. When is grief a disease? *Lancet* 2012;379:1590.
18. Prigerson HG, Maciejewski PK, Reynolds CF et al. Inventory of Complicated Grief: a scale to measure maladaptive symptoms of loss. *Psychiatry Res* 1995;59:65-79.
19. Boelen PA, van den Bout J, de Keijser J et al. Reliability and validity of the Dutch version of the Inventory of Traumatic Grief. *Death Stud* 2003;27:227-47.
20. Simon NM, Wall MM, Keshaviah A et al. Informing the symptom profile of complicated grief. *Depress Anxiety* 2011;28:118-26.
21. Evans SC, Reed GM, Roberts MC et al. Psychologists' perspectives on the diagnostic classification of mental disorders: results from the WHOIUPsyS Global Survey. *Int J Psychol* 2013;48:177-93.
22. Reed GM, Correia JM, Esparza P et al. The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
23. First MB, Pincus HA, Levine JB et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.
24. Prigerson HG, Shear MK, Jacobs SC et al. Consensus criteria for traumatic grief. A preliminary empirical test. *Br J Psychiatry* 1999;174:67-73.
25. Prigerson HG, Jacobs S. Traumatic grief as a distinct disorder: a rationale, consensus criteria, and a preliminary empirical test. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W et al (eds). *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington: American Psychological Association, 2001:613-45.
26. Horowitz MJ, Siegel B, Hohen A et al. Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:904-10.
27. Latham AE, Prigerson HG. Suicidality and bereavement: complicated grief as psychiatric disorder presenting greatest risk for suicidality. *Suicide Life Threat Behav* 2004;34:350-62.
28. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-98.
29. Hambleton RK, Swaminathan H, Rogers HJ. *Fundamentals of items response theory*. Newbury Park: Sage, 1991.
30. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Non-Patient Version (SCID-I/NP)*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
31. Williams JBW, Gibbon M, First MB et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID): II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:630-6.
32. Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM, Taylor JO et al. Established populations for epidemiologic studies of the elderly: study design and methodology. *Aging Clin Exp Res* 1993;5:27-37.
33. Katz S, Downs TD, Cash HR et al. Progress in the development of an index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
34. Nagi SZ. An epidemiology of disability among adults in the United States. *Milbank Mem Fund Q* 1976;54:439-67.
35. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-82.
36. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Ed Psychol Meas* 1960;20:37-46.
37. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
38. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
39. Bui E, Mauro C, Robinaugh DJ et al. The Structured Clinical Interview for Complicated Grief: reliability, validity, and exploratory factor analysis. *Depress Anxiety* 2015;32:485-92.
40. Lee SA. The Persistent Complex Bereavement Inventory: a measure based on the DSM-5. *Death Stud* 2015;39:399-410.

DOI:10.1002/wps.20348

La atención psiquiátrica extrahospitalaria a nivel mundial: estado actual y más avances

GRAHAM THORNICROFT, TANYA DEB, CLAIRE HENDERSON

Centre for Global Mental Health, King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, London SE5 8AF, UK

Este estudio tiene como propósito presentar un panorama de los aspectos clave que afrontan quienes están en una posición de influir en la planificación y la provisión de sistemas de salud mental, y que necesitan abordar interrogantes en torno a en qué personal, servicios y sectores invertir; y para cuáles pacientes. El artículo considera también: a) definiciones de atención psiquiátrica extrahospitalaria; b) un modelo conceptual para utilizar al evaluar la necesidad de la atención psiquiátrica intrahospitalaria y extrahospitalaria; c) el potencial de plataformas más amplias, fuera de los servicios de salud, para mejorar la salud mental, lo que comprende escuelas y los lugares de trabajo; d) datos sobre cuánto se han desarrollado los servicios de salud mental extrahospitalaria en diferentes regiones del mundo; e) la necesidad de desarrollar con más detalle modelos de servicio de atención psiquiátrica extrahospitalaria para los países con bajos y medianos ingresos que estén basados directamente en evidencia para esos países; f) cómo incorporar el ejercicio de la psiquiatría dentro de los modelos integrados para identificar y tratar a personas con trastornos concomitantes a largo plazo; g) posibles efectos adversos de la abolición del internamiento. Luego presentamos una serie de diez recomendaciones para el fortalecimiento futuro de los sistemas de salud para apoyar y tratar a las personas con enfermedades mentales.

Palabras clave: Atención psiquiátrica en la población, servicios de salud mental, países con bajos y medianos ingresos, intervenciones basadas en evidencia, escuelas, lugar de trabajo, modelo de atención crónica, abolición de internamiento

(*World Psychiatry* 2016;14:276-286)

La mayoría de las personas en el mundo que tienen enfermedades mentales no reciben ningún tratamiento^{1,2}. Esta “brecha de tratamiento” se aprecia cada vez más a nivel mundial³⁻⁶. La Organización Mundial de la Salud (WHO) publicó en el 2010 la primera edición de su Guía de Implementación del Programa de Acción contra la Brecha en Salud Mental (mhGAP)⁷⁻⁹, la cual contiene directrices para el hallazgo y el tratamiento de casos correspondientes a nueve categorías de trastornos mentales y neurológicos que tienen una gran repercusión en la salud pública global.

El enfoque basado en evidencia ahora se está poniendo en práctica en más de 90 países en todo el mundo. Sin embargo, ¿Qué patrón de servicios y qué sistemas de atención respaldan mejor la calidad y la cantidad de tratamiento y atención que necesitan las personas con enfermedades mentales en los diferentes ámbitos (no solo en los países con altos frente a bajos y medianos ingresos, sino también en regiones con altos frente a bajos recursos dentro de cada país)? Esta interrogante es abordada en este artículo, el cual se enfoca en la situación actual y en los nuevos avances en la atención psiquiátrica extrahospitalaria en todo el mundo.

DEFINICIÓN DE LA ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA

Nuestra definición de atención psiquiátrica extrahospitalaria resalta varios aspectos fundamentales.

En primer lugar, la atención psiquiátrica extrahospitalaria abarca: a) un enfoque en la población, b) visualización de los pacientes en un contexto socioeconómico, c) prevención basada en el individuo lo mismo que en la población, d) una perspectiva sistémica de la prestación de servicios, e) acceso gratuito a los servicios, f) servicios basados en equipo, g) Una perspectiva a largo plazo, longitudinal, en el curso de la vida y h) rentabilidad en términos de la población¹⁰. También incluye un compromiso con la justicia social al abordar las necesidades de poblaciones tradicionalmente desprotegidas, como minorías étnicas, personas sin hogar, niños y adolescentes e inmigrantes, y la prestación

de servicios donde están ubicados los que los necesitan y de una manera que sea aceptable lo mismo que accesible¹¹.

En segundo lugar, la atención psiquiátrica extrahospitalaria se enfoca no solo en las disfunciones y discapacidades de las personas (una perspectiva de la enfermedad), sino también en sus fortalezas, capacidades y aspiraciones (una perspectiva de restablecimiento). Por consiguiente, los servicios y los apoyos pretenden mejorar la capacidad de una persona para desarrollar una identidad positiva, enmarcar la experiencia de la enfermedad, autocontrolar la enfermedad y búsqueda de roles sociales de valor personal¹².

En tercer lugar, la atención psiquiátrica extrahospitalaria incluye a la población en un sentido ampliamente definido. Como un corolario del segundo aspecto, resalta no solo la reducción o el manejo de la adversidad ambiental, sino también las fortalezas de las familias, las redes sociales, los grupos sociales y las organizaciones que rodean a las personas que presentan enfermedades mentales¹³.

En cuarto lugar, la atención psiquiátrica extrahospitalaria combina la medicina basada en la evidencia con la ética práctica. Un enfoque científico en los servicios establece prioridades que utilizan los mejores datos disponibles sobre la eficacia de las intervenciones. Al mismo tiempo, las personas que experimentan enfermedades mentales tienen el derecho a comprender sus enfermedades (en el grado en que los profesionales las comprenden), considerar las opciones disponibles para las intervenciones y cualquier información que esté disponible sobre su eficacia y efectos secundarios, e incluir sus preferencias en un proceso de tomas de decisiones compartida^{14,15}.

En consecuencia, definimos la atención psiquiátrica extrahospitalaria como un constructo que comprende los principios y prácticas que son necesarios para fomentar la salud mental en una población local al: a) abordar las necesidades de la población en formas que sean accesibles y aceptables; b) aprovechar las metas y las fortalezas de las personas que experimentan enfermedades mentales; c) promover una amplia red de apoyos, servicios y recursos de capacidad adecuada y d) resaltar los servicios que estén basados en evidencia y orientados al restablecimiento¹⁶.

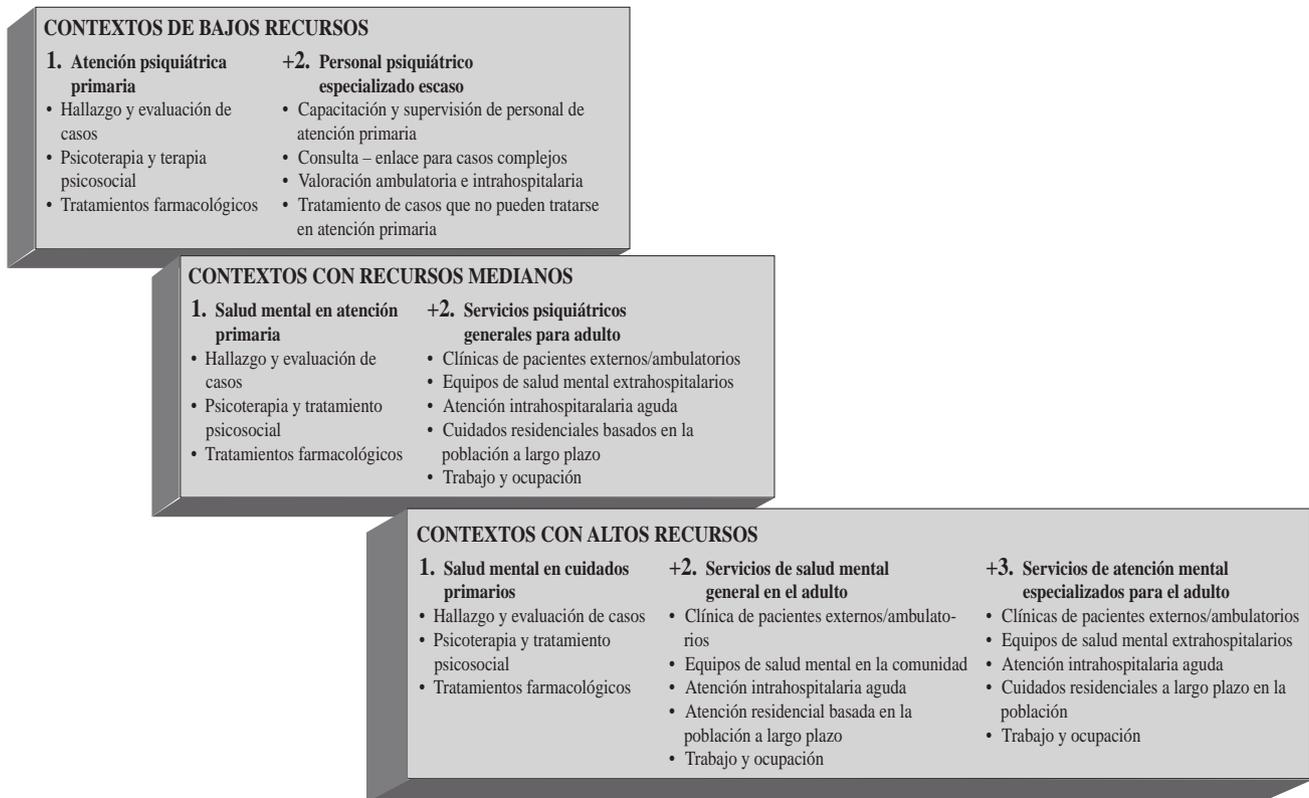


Figura 1. Modelo de atención equilibrada en relación con países con altos, medianos y bajos ingresos.

UN MODELO CONCEPTUAL PARA LA ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA

La evidencia disponible¹⁷⁻²⁰ parece indicar que un modelo de atención que incluya únicamente la prestación de servicios basada en el hospital (por lo general atención intrahospitalaria y ambulatoria) será insuficiente para proporcionar acceso a las personas que afrontan obstáculos para la atención, y para ofrecer continuidad en el seguimiento a los individuos con discapacidad a más largo plazo. Al mismo tiempo, no se cuenta con evidencia sólida que indique que los servicios basados en la población en sí puedan ofrecer los episodios breves de tratamiento intenso que a veces se necesita durante las crisis de salud mental. El modelo de atención equilibrada se ha formulado como un modelo conceptual para proporcionar servicios basados en el hospital y extrahospitalarios¹⁸.

Sin embargo, está claro que los países con altos ingresos tienen alrededor de 200 veces más recursos económicos para sus servicios de salud mental que los países con bajos ingresos²¹. Muchos países con bajos ingresos en el África subsahariana, por ejemplo, solo cuentan con casi un psiquiatra por cada millón de personas (Chad, Eritrea y Liberia cuentan sólo con un psiquiatra en cada uno de estos países), en comparación con 137 por millón en Estados Unidos²². Así que, un modelo global único de atención simplemente no se puede aplicar. El modelo de atención equilibrada, por consiguiente, se aplica un poco diferente a países que son clasificados por el Grupo del Banco Mundial²³ como países con altos, medianos y bajos ingresos (Fig. 1) y, si se utilizan, se debe considerar muy bien para la adaptación menor o mayor en algún lugar o país específico.

El modelo de atención equilibrada indica que en países o lugares con bajos ingresos la mayor parte de la prestación de servicios psiquiátricos disponibles se debe invertir en personal para la atención primaria y el ámbito extrahospitalario²⁴. Los roles de este personal comprenden el hallazgo y la evaluación de casos, las charlas breves y los tratamientos psicosociales así como farmacológicos^{25,26}. La dotación muy limitada de personal especializado en atención psiquiátrica (por lo general en las capitales y a veces también en centros regionales) solo puede proporcionar capacitación y supervisión al personal de atención primaria, consulta y enlace para casos complejos y evaluación ambulatoria e intrahospitalaria y tratamiento de casos que no se pueden tratar en el ámbito de la atención primaria^{27,28}.

En contextos de medianos ingresos, el modelo de atención equilibrada indica incluir como prioridades en la inversión, además de un énfasis constante en la atención primaria, cinco elementos clave de los servicios de salud mental del adulto en general: a) clínicas de pacientes externos y ambulatorios²⁹; b) equipos de salud mental en la población³⁰⁻³³; c) atención intrahospitalaria aguda, aun cuando siga habiendo evidencia relativamente débil sobre varios aspectos de la atención intrahospitalaria o contextos alternativos con gran apoyo³⁴⁻³⁸; d) atención residencial basada en la población a largo plazo, con un rango de apoyo apropiado¹⁶; y e) opciones para trabajo y ocupación³⁹.

En los contextos de altos ingresos, además de los servicios de atención primaria y de la prestación de servicios generales de salud mental para el adulto, el modelo de atención equilibrada implica que se debe proporcionar una serie de servicios especializados, según lo permitan los recursos (Fig. 1). Estos servicios deberán proporcionarse en las mismas cinco categorías establecidas para los países con medianos ingresos.

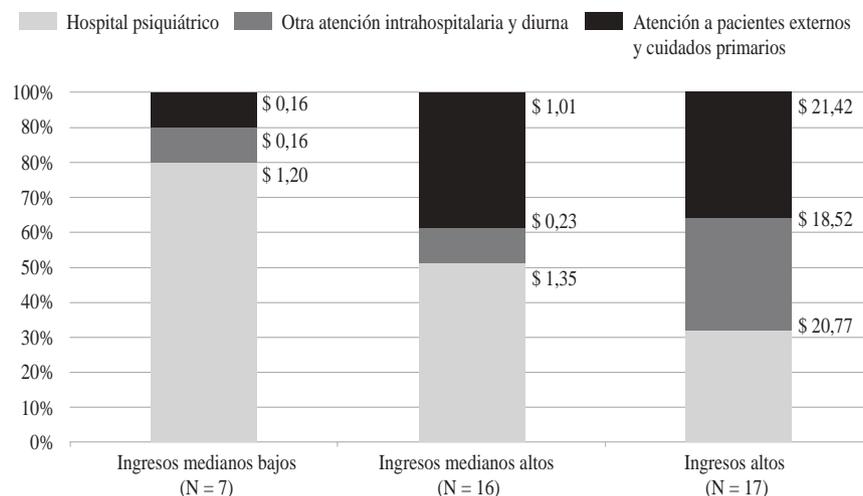


Figura 2. Distribución global del gasto per cápita en salud mental, según contexto de atención sanitaria (datos del Atlas de la WHO²¹).

SERVICIOS EXTRAHOSPITALARIOS PROPORCIONADOS A TRAVÉS DE PLATAFORMAS DE ATENCIÓN MÁS AMPLIAS

Algunas intervenciones destinadas a mejorar la salud mental pueden proporcionarse mejor desde servicios de salud externos. La edición reciente del Manual de Prioridades en el Control de las Enfermedades (DSP-3) plantea los argumentos para este caso⁴⁰. Las bases para estos tipos más amplios de intervención a veces se denominan “plataformas”, y dos son muy relevantes aquí: Las plataformas a nivel de la población y a nivel extrahospitalario. Ejemplo de la primera son legislación, reglamentos y campañas de información al público, y ejemplos de la últimas comprenden escuelas, lugares de trabajo y barrios y grupos de la comunidad^{41,42}. Un análisis reciente⁴² basado en la mejor evidencia disponible derivada de contextos de bajos y medianos ingresos, ha demostrado cuáles de estas intervenciones son más rentables.

A nivel de la población, las intervenciones que están basadas en evidencia son: leyes y reglamentos para reducir la demanda de consumo de alcohol (hacer cumplir los límites de concentraciones sanguíneas de alcohol en conductores, gravamen al alcohol, prohibiciones para publicidad, edad mínima para beber^{43,44}); leyes y reglamentos para restringir el acceso a medios de autolesión y suicidios⁴⁵; leyes para protección infantil⁴⁶; leyes que promuevan las transferencias de efectivo condicionales a fin de aliviar la pobreza⁴⁷ y campañas de concientización masiva del público^{48,51}.

A nivel social las intervenciones con eficacia comprobada son: integración de las estrategias de promoción de la salud mental (por ejemplo, reducción del estrés y concienciación sobre el consumo inadecuado de alcohol y drogas) en las políticas de salud y seguridad en el trabajo⁵²; programas escolares de aprendizaje universal y socioemocional dirigido a los niños vulnerables^{50,53}; programas escolares de concienciación en salud mental^{54,55}; métodos para la identificación y detección de casos de niños con trastornos mentales en las escuelas⁵⁶; programas educativos tempranos de enriquecimiento del niño y preescolar⁵⁷; programas de parentalidad para niños de 2 a 14 años⁵⁸; programas de empoderamiento de equidad de género o económica para grupos vulnerables⁵⁹; y capacitación de vigilantes (lo que incluye trabajadores de salud en la población, policía y trabajadoras sociales) para la identificación de personas jóvenes con trastornos mentales, incluido el autodaño⁶⁰.

EL ALCANCE DEL DESARROLLO DE SERVICIOS PSIQUIÁTRICOS EXTRAHOSPITALARIOS

Hay una gran variabilidad en todo el mundo en cuanto al desarrollo de servicios de atención psiquiátrica extrahospitalaria⁶¹. La fuente de información global más exhaustiva en este respecto es el Atlas Mundial de Salud Mental de la WHO²¹, el cual resume las características clave de los sistemas de salud mental nacionales en todo el mundo y se actualiza periódicamente. La edición más reciente (2014) incluye datos de 171 de los 194 estados miembros de las Naciones Unidas.

La Figura 2 muestra el dispendio proporcional para hospitales psiquiátricos, otros servicios de atención intrahospitalaria y de asistencia diurna y servicios de atención ambulatoria y primaria, de diferentes países con ingresos medianos bajos, medianos altos y altos. Esto claramente ilustra las enormes diferencias en el dispendio absoluto, y también el gasto relativo diferente para las tres categorías de servicio, lo que refuerza la idea de que los países con bajos y medianos ingresos tienen presupuestos para salud mental relativamente pequeños destinados a la atención que no sea intrahospitalaria²¹.

Varias tendencias importantes emergen del Atlas de la WHO. En comparación con los resultados de la encuesta de 2011, a nivel mundial hubo una pequeña disminución (5%) en el número de hospitales psiquiátricos y una mayor reducción en el número de camas de hospitales psiquiátricos, que descendió en casi un 30%, con una reducción más sustancial (45%) en la región de los países de América. Al mismo tiempo, hubo un incremento de más del 20% en la tasa de ingresos a hospitales psiquiátricos, lo que indica un incremento de la tasa de recambio de camas y una distribución de la hospitalización promedio²¹.

A nivel mundial el número de camas disponibles en las salas de psiquiatría en los hospitales generales aumentó un 60% entre el 2011 y el 2014. En la región del Pacífico Occidental, en concreto, las camas psiquiátricas en los hospitales generales aumentaron más de 8 tantos desde el 2011.

El Atlas de la WHO no contiene datos que permitan conclusiones con respecto a si reducir el número de camas en los hospitales psiquiátricos conlleva un mayor dispendio en los servicios extrahospitalarios.

DESARROLLO DE MODELOS DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA EN PAÍSES CON INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS

El trabajo de la Comisión sobre Pasos, Obstáculos y Errores a Evitar en la Implementación de la Atención Psiquiátrica Extrahospitalaria de la WPA revela patrones más detallados en el desarrollo de los servicios de salud mental en la población en los últimos años^{11,62}. Este trabajo en combinación con un análisis de la literatura relevante con procesos de consulta detallados en muchas regiones del mundo para identificar retos y soluciones en la implementación de modelos de atención psiquiátrica extrahospitalaria. Una serie de artículos regionales describen los hallazgos con detalle⁶³⁻⁶⁸. La Tabla 1 resume las principales dificultades que se identificaron y da ejemplos de enfoques a través del cual a veces se han logrado avances.

La falta continuada de médicos psiquiátricos capacitados es un problema sustancial que afecta a casi todos los países del mundo²¹. En respuesta a esto, se han implementado enfoques alternativos que asignan a un personal no especializado deberes previamente reservados a los psiquiatras o a las enfermeras psiquiátricas. Esta redistribución de las tareas clínicas suele referirse como cambio de tareas o compartir tareas⁶⁹ y se ha aplicado a una gama de trastornos de salud, VIH/SIDA⁷⁰, epilepsia⁷¹, cirugía⁷², hipertensión y diabetes⁷³.

En la actualidad hay evidencia emergente de que este enfoque puede ser un método rentable para proporcionar tratamiento y atención a las personas con depresión⁷⁴⁻⁷⁶, psicosis^{77,78} y trastornos psiquiátricos perinatales⁷⁹. Una parte de este nuevo enfoque es proporcionar capacitación utilizando guía clara y relevante que el personal pueda aplicar directamente en la situación clínica, como la guía de intervención de mhGAP de la WHO⁷. Sin embargo, la capacitación por sí sola es insuficiente y cada vez resulta más claro que probablemente va ser necesaria la supervisión continua para apoyar al personal a comenzar a aplicar las directrices, y ganar y mantener la capacidad clínica⁸⁰. Por consiguiente, los costos de tal supervisión deben incluirse en los recursos centrales necesarios para hacer sostenible la atención a la población⁷⁸.

El nuevo cuadro de personal incluye trabajadores de atención a la salud en la línea del frente, como los trabajadores de la salud en la población, y plazas entre los roles tradiciones de enfermera y médico, como el oficial clínico o el oficial médico⁸¹⁻⁸⁴. Tal personal a menudo es reclutado del área local y tendrá una rica comprensión del contexto sociocultural⁸²⁻⁸⁴.

Esta reconceptuación del rol del psiquiatra exige primero que nada un nuevo programa de capacitación que resalte la necesidad en salud pública de que los psiquiatras trabajen tanto de manera directa en los servicios secundarios como en los terciarios, y que actúen como multiplicadores al potenciar la capacidad del personal de atención primaria para detectar y tratar a personas con enfermedades mentales^{4,85,86}. Se ha señalado⁸⁷ que en los países con altos ingresos esta capacidad (en concreto en el tratamiento de personas con trastorno depresivo mayor) bien puede intensificarse con cambios en la organización y la función de los equipos de atención a la salud, como los que ya se están utilizando para mejorar los resultados en otras enfermedades crónicas. La responsabilidad por el seguimiento activo debe brindarse a un coordinador de caso (por ejemplo, una enfermera profesional); se debe vigilar con regularidad el apego a los resultados del tratamiento y los resultados en el paciente; los planes de tratamiento a menudo deben ajustarse cuando los pacientes no mejoran; y el coordinador del caso y el médico

de atención primaria deben tener la posibilidad de consultar y remitir al paciente a un psiquiatra cuando sea necesario.

Las relaciones de trabajo flexibles y accesibles entre el médico de atención primaria, el coordinador del caso y un especialista en salud mental se consideran esenciales para permitir a la mayoría de los pacientes con trastornos mentales tener acceso a un tratamiento más eficaz en la atención primaria, así como identificar y remitir a la minoría que necesita atención especializada constante. La adaptación de las ideas inherentes a este modelo para los países con ingresos bajos y medianos todavía se ha de investigar.

INTEGRACIÓN DE LA ATENCIÓN PARA LAS PERSONAS CON TRASTORNOS CONCOMITANTES A LARGO PLAZO

Cada vez se reconoce más que los trastornos físicos y mentales crónicos suelen presentarse en forma concomitante. Por ejemplo, en pacientes con diabetes, hipertensión, tuberculosis e infección por VIH/SIDA, las tasas de ansiedad y depresión son al menos del doble que las de la población general⁸⁸. La presentación concomitante frecuente de estas enfermedades en una persona puede interferir en el esquema de tratamiento de un trastorno específico; por ejemplo, el apego al tratamiento de la tuberculosis o el tratamiento antirretroviral para VIH/SIDA se menoscaban significativamente por la existencia de depresión no tratada en estos pacientes^{89,90}.

Al mismo tiempo, en muchos países con ingresos bajos y medianos, el personal de atención primaria es capacitado para identificar y tratar trastornos físicos pero no mentales. La evidencia creciente de con cuánta frecuencia ocurren tales trastornos concomitantes, y la respuesta inadecuada del sistema de atención sanitaria a ellos, claramente indica la necesidad de un cambio estructural en cómo se proporciona el tratamiento.

Dentro del contexto de instancias cada vez más fuertes para abordar los factores sociales determinantes de la salud⁹¹ y de avanzar hacia una cobertura sanitaria universal, pocos países podrán responder con eficacia a la carga futura para la salud y económica que plantearán los trastornos mentales y otras enfermedades crónicas si implementan sólo los enfoques “habituales”. Más bien, los sistemas de salud necesitan nuevos enfoques que sean capaces de montar una respuesta eficaz, integrada y eficiente a la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales y otros trastornos crónicos.

A fin de reformar o transformar progresivamente los sistemas de salud de manera que estén mejor equipados para lidiar con las clases de problemas de salud que cada vez más dominan las demandas que se les plantean, es necesario un modelo integrado de prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas. Tal enfoque ya se ha articulado en la forma del “modelo de atención crónica”, el cual inicialmente fue desarrollado por investigadores de servicio de salud de Estados Unidos y médicos^{92,93}, y posteriormente adaptado a nivel internacional por la WHO en su modelo de tratamiento innovador para los trastornos crónicos (ICCCF)⁹⁴.

Este modelo establece principios críticos y requisitos para la atención coordinada, es decir, que debe estar basado en la población, centrado en la persona y orientado al sistema. Se ha demostrado que es eficaz para mejorar los resultados del paciente y la satisfacción del paciente en una gama de trastornos crónicos en contextos de altos ingresos^{95,96}. Sin embargo, pocos ejemplos hasta la fecha han demostrado su implementación satisfactoria en países con bajos y medianos ingresos. Tenemos ejemplos en curso y completados de determinados elementos en India, Etiopía y sobre

Tabla 1. Obstáculos, dificultades, enseñanzas aprendidas y soluciones en la implementación de la atención psiquiátrica orientada a la población

	Obstáculos y dificultades	Ejemplos de enseñanzas aprendidas y soluciones
Sociedad	Omisión o violación de los derechos humanos de personas con enfermedades mentales	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia por: sociedad civil y grupos de usuarios de servicio, supervisores gubernamentales, organizaciones internacionales no gubernamentales (NGO), asociaciones profesionales
	Estigma y discriminación, que se reflejan en actitudes negativas del personal sanitario	<ul style="list-style-type: none"> • Fomentar la participación del consumidor y la familia y del cuidador en el establecimiento de políticas, capacitación médica, prestación de servicios (por ejemplo, miembro de consejo, proveedor de consumidor), evaluación de servicios (encuesta para la satisfacción del consumidor)
	Necesidad de abordar diferentes modelos de conducta anormal	<ul style="list-style-type: none"> • Los paradigmas tradicionales y basados en la fe deben amalgamarse, fusionarse o alinearse en la medida de lo posible con los paradigmas médicos
Gobierno	Baja prioridad del gobierno para la salud mental	<ul style="list-style-type: none"> • Comisión del gobierno sobre enfermedades mentales • Establecer apoyo entre partidos para las políticas e implementación a nivel nacional • Defensa eficaz de la brecha en salud mental, morbilidad global de las enfermedades, repercusión de los trastornos de la salud mental, rentabilidad e intervenciones
	Políticas de salud mental nulas o inadecuadas	<ul style="list-style-type: none"> • Defender y formular políticas con base en la consulta general con la amplia gama de grupos de interesados
	Legislación de salud mental obsoleta o inadecuada	<ul style="list-style-type: none"> • Crear grupos de presión poderosos y fundamentación para las leyes en salud mental
	Recursos económicos inadecuados en relación con las necesidades a nivel de la población	<ul style="list-style-type: none"> • Reclutar defensores políticos y de gobierno clave para defender la financiación adecuada de las iniciativas
	Falta de alineación entre métodos de pago, servicios y resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar pequeños incentivos económicos para resultados valiosos • Crear categorías de reembolso compatibles con la estrategia del sistema
	Necesidad de abordar la infraestructura	<ul style="list-style-type: none"> • Gobierno para planificar y financiar la utilización eficiente de edificios, suministros esenciales y sistemas de información electrónica
	Necesidad de abordar la estructura del sistema de servicio orientado a la población	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño de sistema de salud mental desde la atención primaria local hasta la atención regional y hasta los cuidados especializados centrales y llenar las brechas con nuevos recursos a medida que crezca la financiación
	Recursos humanos inadecuados para la prestación de cuidados de salud mental	<ul style="list-style-type: none"> • Compartir tareas con los cuadros de personal no tradicionales como personal sanitario extrahospitalario y trabajadores de extensión en la salud
	Fuga de cerebros e incapacidad para retener personal	<ul style="list-style-type: none"> • Agencias de las Naciones Unidas y NGO internacionales para optimizar la sustentabilidad de sus proyectos
	Programas no sustentables, paralelos por las NGO internacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Relaciones estrechas con ministerios y otros interesados y NGO internacionales • Plan de salud mental implantado de manera que las NGO puedan ayudar a lograr estas metas de forma sustentable
Organización del sistema de salud	Es necesario diseñar, vigilar y ajustar la organización del sistema de salud mental	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer un plan de implementación con una coordinación clara entre los servicios • Priorización de los grupos elegidos como objetivo, sobre todo con enfermedades mentales graves
	La falta de un programa de salud mental factible o la no implementación de un programa de salud mental	<ul style="list-style-type: none"> • Hacer que el programa sea muy práctico mediante la identificación de los recursos disponibles, tareas que se han de completar, asignación de responsabilidades, cronogramas, arreglos para notificación y responsabilidad, sistemas de vigilancia y evaluación de progresos
	Se necesita especificar las fases del desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> • Planificadores y líderes profesionales para diseñar planes a 5 y a 10 años
	Utilización deficiente de instalaciones en salud mental existentes	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la concienciación de los beneficios de las instalaciones y servicios • Vigilancia integrada en la calidad de la atención, sobre todo fases de proceso y resultado
	Necesidad de incluir servicios no médicos	<ul style="list-style-type: none"> • Incluir familias, servicios sociales basados en la fe, NGO, servicios de albergue, servicios vocacionales, servicios de apoyo a compañeros y servicios de autoayuda. Todos los interesados intervienen en el diseño del sistema
	Falta de colaboración multisectorial, por ejemplo, que incluya curanderos tradicionales, albergues, justicia penal o sectores de educación	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de políticas y plan de implementación claro por todos los interesados • Colaborar con otros servicios locales para identificar y ayudar a las personas con enfermedades mentales • Sesiones de familiarización entre los médicos en las tradiciones occidental y local
	Disponibilidad eficiente de medicación psicoactiva	<ul style="list-style-type: none"> • Fondos revolventes para fármacos, asociaciones públicas-privadas
Profesionales y médicos	Necesidad de liderazgo	<ul style="list-style-type: none"> • Los psiquiatras y otros profesionales deben participar como expertos en planificación, participación e investigación y en superar la inercia y la resistencia en el entorno actual

Tabla 1. Obstáculos, dificultades, enseñanzas aprendidas y soluciones en la implementación de la atención psiquiátrica orientada a la población (Continuación)

Obstáculos y dificultades	Ejemplos de enseñanzas aprendidas y soluciones
Dificultades para sostener la capacitación de servicio y la supervisión adecuada	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación de los capacitadores por el personal de otras regiones o países • Cambio de algunas funciones psiquiátricas a médicos capacitados y disponibles
Alto recambio de personal y desgaste profesional, o baja moral del personal	<ul style="list-style-type: none"> • Hacer hincapié en programas de capacitación continua durante toda la carrera • Capacitación de supervisores
Deficiente calidad en la atención y preocupación en torno a las habilidades del personal	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación y supervisión constantes • Fomentar y recompensar la calidad mediante premios y procesos similares
Resistencia profesional, por ejemplo, al tratamiento orientado a la población y la participación de usuario de servicio	<ul style="list-style-type: none"> • El gobierno y las sociedades profesionales promueven la importancia de la atención orientada a la población y la participación de usuarios del servicio • Desarrollar la capacitación en la rehabilitación psicosocial orientada al restablecimiento como parte de la capacitación de nuevos psiquiatras, lo que incluye escuelas de medicina en los países con bajos y medianos ingresos
Escasez de investigación relevante para aportar información para los servicios rentables y falta de datos sobre la evaluación de servicios de salud mental	<ul style="list-style-type: none"> • Más financiación para la investigación, para evidencia tanto cualitativa como cuantitativa de ejemplos implementados satisfactoriamente en la atención orientada a la población
Imposibilidad para resolver las disparidades (por ejemplo, según grupos étnicos y económicos)	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los interesados clave participantes; defensa de los grupos más representados para desarrollar políticas y planes de implementación
Usuarios, familia y otros defensores	
Necesidad de defensa	<ul style="list-style-type: none"> • Usuarios y otros defensores pueden intervenir en todos los aspectos del cambio social, la planificación, los grupos de defensa ante el gobierno, la vigilancia del desarrollo y funcionamiento del sistema de servicio y mejora del sistema de servicio
Necesidad de autoayuda y servicios de apoyo a compañeros	<ul style="list-style-type: none"> • Usuarios para que dirijan estos movimientos
Necesidad de toma de decisiones compartida	<ul style="list-style-type: none"> • Usuarios y otros defensores deben exigir en todos los niveles que el sistema cambie para tomar en cuenta las metas de los usuarios y las familias y que se convierta en norma la toma de decisiones compartida

todo Sudáfrica, donde podemos encontrar tal vez el esfuerzo más ambicioso hasta la fecha para reformar o “reestructurar” todo el sistema de salud hacia la atención a los problemas crónicos⁹⁷⁻⁹⁹.

El modelo de atención crónica codifica una serie de cambios sistemáticos asociados a mejoras en la calidad de la atención a las enfermedades crónicas, lo que comprende: apoyo de usuarios de servicio para tratarse ellos mismos (“apoyo al autotratamiento”); apoyo de la toma de decisiones clínica a través de directrices; de delimitación clara de roles clínicos y responsabilidades; mejoras en los sistemas de información clínica y coordinación de servicios; y colaboración con grupos de la población⁹³. Los resultados satisfactorios logrados con este modelo en la hipertensión y la diabetes han conducido a investigadores y médicos de los servicios de atención mental a aplicarlo a los trastornos mentales como la depresión y la ansiedad, y está creciendo la evidencia sobre la eficacia del enfoque de ICCCF^{88,95,96,100-106}.

Una ventaja de tal método de atención integrada, para evaluarse empíricamente en un futuro, es que puede ser más eficaz para proporcionar atención a la salud física a personas con enfermedades mentales graves, y de esta manera reducir los altos niveles de mortalidad prematura en el último grupo, lo cual puede conducir a una esperanza de vida 20 a 30 años más corta¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

POSIBLES EFECTOS DE LA ABOLICIÓN DEL INTERNAMIENTO

La abolición del internamiento ha tenido lugar durante medio siglo en muchos países con altos ingresos de todo el mundo¹¹¹.

Aunque es respaldada por la WHO¹¹² y la WPA¹¹, este proceso ha sido sujeto a una serie de críticas. Los comentaristas han reclamado una serie de efectos adversos, específicamente, gran número de personas con enfermedades mentales que están en prisión, no tienen hogar o se descuidan. Ha habido un llamado reciente a “reinstaurar el manicomio”¹¹³. Esta idea se ha planteado sobre todo donde se han externado inquietudes porque la reducción del número de camas, por ejemplo, por “reducción del tamaño” o cierres de hospitales, no se han acompañado de incrementos proporcionados en los números de lugares residenciales con apoyo apropiado en la población^{114,115}.

Estas objeciones a la atención en la población se han analizado en un estudio reciente en el que se analizaron las consecuencias de reducir el número de camas para los pacientes psiquiátricos a largo plazo¹¹⁶. Los autores de este análisis se enfocaron en estudios de cohortes de personas con trastornos mentales graves que fueron dadas de alta de hospitales psiquiátricos después de un ingreso de un año o más, y en quienes se analizaron los datos a nivel individual. Concluyeron que, contrario a los resultados de los estudios ecológicos, eran infrecuentes los casos de desamparo, encarcelamiento o suicidio entre los dados de alta.

De hecho, donde la reducción de camas se efectúa con responsabilidad, se ha demostrado que los costos globales de la atención basada en la población son similares a los de los servicios basados en el hospital para pacientes crónicos, en tanto que la calidad de vida y la satisfacción en individuos que reciben atención en residencias en la población son mayores en comparación con los de los hospitalizados¹¹⁷⁻¹¹⁹. Por otra parte, donde los cierres de hospitales tienen como propósito ser ejercicios de

recorte de costos principalmente, sin reposición adecuada de servicios extrahospitalarios, entonces está claro que la cantidad y la calidad de la atención sufrirán y bien pueden llevar a desenlaces adversos para las personas interesadas, lo que comprende el riesgo de “transinternamiento”^{120,121}.

IMPLICACIONES DE LA BASE DE EVIDENCIA PARA EL DESARROLLO DE LA ATENCIÓN PSQUIÁTRICA EXTRAHOSPITALARIA

La exposición siguiente plantea interrogantes profundas en torno a porqué el tratamiento y la atención para las personas con enfermedades mentales establecidas, así como los métodos basados en evidencia para evitar enfermedades mentales, se han mantenido como una baja prioridad de inversión para los gobiernos en casi todos los países del mundo, realmente un nivel de negligencia que se ha descrito como discriminación estructural o sistémica^{122,123}. ¿Qué se ha aprendido desde mediados del siglo XX, cuando la abolición del internamiento comenzó a ganar impulso en algunos países con altos ingresos? Enmarcamos esta sección de cierre de nuestro artículo en función de una serie de recomendaciones con base en las enseñanzas aprendidas.

Consideramos que el máximo reto en la atención psiquiátrica es el grado de descuido demostrado en el hecho de que la gran mayoría de las personas con enfermedades mentales en todo el mundo no reciben tratamiento¹²⁴. Escalar los servicios a la cantidad requerida significa necesariamente proporcionar la mayor parte de los servicios no en contextos de atención especializada, sino en los servicios de atención a la salud primaria de la población, y en plataformas de nivel de la población y nivel de la comunidad según se describió antes.

Propuesta 1. Los gobiernos centrales y regionales deberían medir el porcentaje tratado de personas con enfermedades mentales (cobertura) y establecer objetivos específicos para aumentar la cobertura en periodos establecidos.

Es inaceptable que los gobiernos continúen permitiendo que las personas con todos los tipos de enfermedades mentales mueran alrededor de 10 años antes que otros en sus poblaciones¹²⁵, y que las personas con enfermedades mentales graves mueran 15 a 30 años antes, en países con todos los niveles de recursos^{107,109,110,126,127}. Tomar en serio este problema significa reducir los factores de riesgo cardiovascular y pulmonar así como de suicidio, de nuevo con tareas que son más factibles en los contextos de atención primaria y extrahospitalaria.

Propuesta 2. Los servicios de atención a la salud deben reconocer la esperanza de vida mucho más baja en personas con trastornos mentales y desarrollar y evaluar nuevos métodos para reducir esta discrepancia en la salud.

Resulta claro que el estigma y la discriminación actúan como una influencia general que afecta a todos los niveles de planificación e implementación de tratamientos y servicios relacionados con la salud mental. No obstante, ahora hay una base de evidencia que indica que las intervenciones basadas en contacto son eficaces para reducir el estigma^{48,128-130}. La implicación para la salud mental de la comunidad es la necesidad de plataformas a nivel de la población y de la comunidad que utilicen intervenciones basadas en contacto para reducir el estigma y la discriminación.

Propuesta 3. Deben proporcionarse intervenciones basadas en evidencia a nivel de la población y de la comunidad para reducir el estigma y la discriminación experimentados por personas con enfermedades mentales.

Parte de la explicación de la brecha en salud mental es que los servicios proporcionados suelen vistos por personas con enfermedades mentales y sus cuidadores como inaccesibles o inaceptables. De hecho, el escalamiento de la atención psiquiátrica significa prestar atención tanto a la cantidad como a la calidad de la atención disponible^{131,132}. Si bien por lo general se ha descrito la cuestión del internamiento en contextos hospitalarios, los problemas de derechos humanos también deben tener asegurada la calidad dentro de los servicios psiquiátricos extrahospitalarios¹³³.

Propuesta 4. El personal de salud mental debe proporcionar atención que a los usuarios de los servicios (y sus familiares) les resulte accesible y aceptable.

La evidencia disponible demuestra que una gama aceptable de servicios de salud mental, por ejemplo para un distrito o para una región, habrá de incluir la prestación de cuidados tanto intrahospitalarios (limitados) como una serie de servicios ambulatorios y extrahospitalarios, de acuerdo con los recursos disponibles¹⁷.

Propuesta 5. La atención a la salud mental debe consistir en un equilibrio cuidadoso entre la atención hospitalaria y la extrahospitalaria y la mayor parte del tratamiento debe proporcionarse en los domicilios de las personas o cerca de los mismos.

El valor económico al proporcionar tratamientos a las personas con enfermedades mentales significa tanto invertir en el tratamiento basado en la evidencia como desinvertir en intervenciones nocivas ineficaces o menos eficaces. En la actualidad, en países de todos los niveles de recursos, no está bien desarrollado el conocimiento de cómo implementar un buen ejercicio clínico¹³⁴⁻¹³⁶.

Propuesta 6. Quienes planifican la salud mental, tanto en tiempos de crecimiento económico como de recesión, deberían invertir en tratamientos que son eficaces y desinvertir en tratamientos que son ineficaces o incluso perjudiciales.

Hay una necesidad concreta de prestar atención a qué tanto las personas con enfermedades mentales controlan su propio tratamiento y planes de atención, ya que en casi todos los países del mundo se suelen poner en práctica formas de tratamiento involuntario u obligatorio. La Convención de las Naciones Unidas sobre Derechos de las Personas con Discapacidad establece un modelo que se puede utilizar para mejorar el respeto a los derechos humanos en personas con enfermedades mentales (referidas en este contexto a la persona con discapacidades psicosociales)¹³⁷. Dentro de los servicios intrahospitalarios y extrahospitalarios, un aspecto importante es que tanto los pacientes como los consumidores participen activamente en el tratamiento durante los procesos de toma de decisiones conjunta.

Propuesta 7. El personal de atención a la salud y los usuarios de servicios deben desarrollar y evaluar métodos para mejorar la toma de decisiones compartida.

En varios países, con altos y bajos ingresos, un amplio rango de profesionales de atención a la salud de tradiciones no occidentales proporcionan intervenciones relacionadas con la atención a la salud¹³⁸, y sin embargo en la actualidad hay una serie de dificultades

Tabla 2. Referencias a la salud mental en Metas de Desarrollo Sustentables (SDG)¹⁴⁴

La salud mental se incluye en los principios de las SDG (formalmente denominada la “Declaración”)

- Para fomentar la salud física y mental y el bienestar, y prolongar la esperanza de vida de todos, debemos lograr una cobertura de salud universal y acceso a la atención sanitaria de calidad (Párrafo 7)
- Estamos comprometidos a la prevención y al tratamiento de enfermedades no transmisibles, lo que comprende trastornos de la conducta, del desarrollo y neurológico, que constituyen un reto importante para el desarrollo sustentable (Párrafo 26)

Se incluye la salud mental dentro de la meta tres en tres objetivos

- Hacia el 2030, reducir un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles a través de la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar (Objetivo 3.4)
- Fortalecer la prevención y el tratamiento de abuso de sustancias, lo que incluye abuso de narcóticos y consumo dañino de alcohol (Objetivo 3.5)
- Alcanzar la cobertura universal en salud, lo que incluye protección para el riesgo financiero, acceso a servicios de atención a la salud esenciales de calidad y acceso a vacunas y medicamentos esenciales, inocuos, eficaces, de calidad y asequibles para todos (Objetivo 3.8)

para un enfoque integrado, a saber: a) las vías a tales médicos por las personas con enfermedades mentales no se han documentado en una forma sistemática; b) raras veces se describen los métodos de evaluación y de formulación de casos, y tampoco qué tan lejos el personal occidental y no occidental remite en forma cruzada a los pacientes; c) se desconoce la cantidad de personas que reciben tal atención (y por tanto su contribución a la cobertura global de tratamientos); d) a veces no se describe la naturaleza de las intervenciones que se proporcionan; e) los resultados de la atención pueden no haberse analizado mediante métodos científicos; y así f) a menudo se desconoce la rentabilidad de tales tratamientos.

De hecho, las declaraciones oficiales de las políticas de salud mental, por ejemplo en los planes de salud mental nacionales, raras veces incluso reconocen la existencia de proveedores de atención a la salud no financiados por el gobierno y los sectores. En consecuencia, en nuestro punto de vista, ahora debe hacerse mucho para esclarecer estos aspectos y reencontrar métodos eficaces para lograr que el personal de atención a la salud occidental se incorpore a un sistema de atención a la salud mental que sea más amplio e integrado¹³⁹⁻¹⁴¹. Se necesita trabajo cada vez más detallado para identificar las fortalezas relativas de estos diversos enfoques, y como los médicos occidentales y tradiciones no occidentales pueden formar redes de proveedores con patrones de remisión cruzada, para el beneficio de los pacientes.

Propuesta 8. Los profesionales de la atención a la salud (de tradiciones occidentales y no occidentales) deben implementar pasos prácticos para verse entre sí como compañeros en un sistema integrado que aumente la cantidad total de atención a la salud mental disponible y a la vez garantice que solo se proporcionen tratamientos eficaces y aceptables.

Muchos informes de usuarios de servicios y grupos de defensa de usuarios de servicio resaltan que el pesimismo terapéutico del personal sanitario, sea en el hospital o fuera del hospital, en sí puede ser un factor que promueva peores desenlaces clínicos¹⁴². El movimiento social relacionado con el restablecimiento ha identificado esta característica del personal psiquiátrico, en particular, como un factor que dificulta el avance clínico¹⁴³.

Propuesta 9. Los servicios de salud mental deberían desarrollar programas específicos para el restablecimiento: Esto implica que el personal comprenda unas metas de restablecimiento personal del individuo y apoyen por completo su logro.

Las Naciones Unidas recientemente le ha otorgado más importancia relativa a la salud mental, como se ha referido clara-

mente dentro las Metas para el Desarrollo Sustentable (SDG) y sus dianas e indicadores relacionados¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ (Tabla 2). En el periodo hasta el 2030, el desarrollo de la salud mental global avanzará si se integran las iniciativas de salud mental, lo más lejos que sea posible, en las inversiones relacionadas con SDG más amplias, a fin de mejorar la salud mental tanto en forma directa como indirecta.

Propuesta 10. Los avances para mejorar la salud mental serán intensificados mediante: a) un incremento en la prestación de cuidados psiquiátricos; b) fortalecimiento de los sistemas de salud (sobre todo los que proporcionan atención integrada a las personas con trastornos a largo plazo); c) invertir en plataformas que proporcionen intervenciones a nivel de la población y a nivel extrahospitalario y d) integrar medidas basadas en evidencia en las actividades globales relacionadas con SDG que promuevan la salud mental y eviten las enfermedades mentales.

AGRADECIMIENTOS

G. Thornicroft recibe el apoyo de Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South London at King's College London Foundation Trust del National Institute for Health Research (NIHR). Agradece el apoyo económico del Departamento de Salud del Reino Unido a través de la Unidad del Centro de Investigación Biomédica y Demencia del NIHR, otorgada a South London and Maudsley National Health System (NHS) Foundation Trust en colaboración con King College London y King's College Hospital NHS Foundation Trust. También es apoyado por el Programa del Séptimo Marco de la Unión Europea (FP7/2007-2013) proyecto Esmeralda. Los puntos de vista expresados aquí corresponden a los de los autores y no necesariamente son los del NHS, el NIHR o el Departamento de Salud del Reino Unido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO World Mental Health Surveys. *Lancet* 2007;370:841-50.
2. Thornicroft G. Most people with mental illness are not treated. *Lancet* 2007;370:807-8.
3. 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.

4. Saxena S, Thornicroft G, Knapp M et al. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet* 2007;370:878-89.
5. Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27-30.
6. Collins PY, Saxena S. Action on mental health needs global cooperation. *Nature* 2016;532:25-7.
7. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization, 2010.
8. Dua T, Barbui C, Clark N et al. Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of WHO recommendations. *PLoS Med* 2011;8:e1001122.
9. Barbui C, Dua T, Van Ommeren M et al. Challenges in developing evidence-based recommendations using the GRADE approach: the case of mental, neurological, and substance use disorders. *PLoS Med* 2010;7:e1000322.
10. Thornicroft G, Tansella M. Better mental health care. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
11. Thornicroft G, Alem A, Antunes Dos Santos R et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry* 2010;9:67-77.
12. Slade M. Personal recovery and mental illness. A guide for mental health professionals. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
13. Warner R. Recovery from schizophrenia: psychiatry and political economy. Hove: Brunner-Routledge, 2004.
14. Drake RE, Bajraktari I, Tansella M. Technology and behavioural health: an implementation challenge. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23:313-5.
15. Slade M, Amering M, Farkas M et al. Uses and abuses of recovery: implementing recovery-oriented practices in mental health systems. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.
16. Thornicroft G, Szmukler G, Mueser K et al. Oxford textbook of community mental health. Oxford: Oxford University Press, 2011.
17. Thornicroft G, Tansella M. Components of a modern mental health service: a pragmatic balance of community and hospital care – Overview of systematic evidence. *Br J Psychiatry* 2004;185:283-90.
18. Thornicroft G, Tansella M. The balanced care model for global mental health. *Psychol Med* 2013;43:849-63.
19. Thornicroft G, Tansella M. The balanced care model: the case for both hospital- and community-based mental healthcare. *Br J Psychiatry* 2013; 202:246-8.
20. Thornicroft G, Tansella M, Law A. Steps, challenges and lessons in developing community mental health care. *World Psychiatry* 2008;7:87-92.
21. World Health Organization. World mental health atlas 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
22. Miller G. Mental health in developing countries. The unseen: mental illness's global toll. *Science* 2006;311:458-61.
23. World Bank. World Bank list of economies. Washington: World Bank, 2014.
24. Desjarlais R, Eisenberg L, Good B et al. World mental health. Problems and priorities in low income countries. Oxford: Oxford University Press, 1995.
25. Eaton J. Ensuring access to psychotropic medication in sub-Saharan Africa. *Afr J Psychiatry* 2008;11:179-81.
26. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet* 2008; 372:1988-96.
27. Saxena S, Maulik P. Mental health services in low and middle income countries: an overview. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:437-42.
28. Alem A. Community-based vs. hospital-based mental health care: the case of Africa. *World Psychiatry* 2002;1:99-100.
29. Becker T, Koesters M. Psychiatric outpatient clinics. In: Thornicroft G, Szmukler GI, Mueser KT et al (eds). Oxford textbook of community mental health. Oxford: Oxford University Press, 2011:179-91.
30. Rodriguez JJ. Mental health care systems in Latin America and the Caribbean. *Int Rev Psychiatry* 2010;4:317-24.
31. Thornicroft G, Becker T, Holloway F et al. Community mental health teams: evidence or belief? *Br J Psychiatry* 1999;175:508-13.
32. Tyrer S, Coid J, Simmonds S et al. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and disordered personality. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000270.
33. Dieterich M, Irving CB, Park B et al. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007906.
34. Holloway F, Sederer L. Inpatient treatment. In: Thornicroft G, Szmukler GI, Mueser KT et al (eds). Oxford textbook of community mental health. Oxford: Oxford University Press, 2011:223-31.
35. Johnstone P, Zolese G. Systematic review of the effectiveness of planned short hospital stays for mental health care. *BMJ* 1999;318:1387-90.
36. Lasalvia A, Tansella M. Acute in-patient care in modern, community-based mental health services. Where and how? *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010;19:275-81.
37. Lelliott P, Bleksley S. Improving the quality of acute inpatient care. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010;19:287-90.
38. Lloyd-Evans B, Slade M, Jagielska D et al. Residential alternatives to acute psychiatric hospital admission: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009; 195:109-17.
39. Crowther RE, Marshall M, Bond GR et al. Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *BMJ* 2001;322:204-8.
40. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 2016;387:1672-85.
41. Wahlbeck K. Public mental health: the time is ripe for translation of evidence into practice. *World Psychiatry* 2015;14:36-42.
42. Petersen I, Evans-Lacko S, Semrau M et al. Promotion, prevention and protection: interventions at the population- and community-levels for mental, neurological and substance use disorders in low- and middle-income countries. *Int J Ment Health Syst* 2016;10:30.
43. Rehm J, Chisholm D, Room R et al. Alcohol. In: Jamison D, Breman J, Measham A et al (eds). Disease control priorities in developing countries, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006:887-906.
44. Rehm J, Mathers C, Popova S et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223-33.
45. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
46. Petersen I, Lund C, Stein DJ. Optimizing mental health services in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:318-23.
47. Lund C, De Silva M, Plagerson S et al. Poverty and mental disorders: breaking the cycle in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378:1502-14.
48. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet* 2016;387:1123-32.
49. Clement S, Lassman F, Barley E et al. Mass media interventions for reducing mental health-related stigma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD009453.
50. Knapp M, McDavid D, Parsonage M. Mental health promotion and prevention: the economic case. London: Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science, 2011.
51. Evans-Lacko S, Henderson C, Thornicroft G et al. Economic evaluation of the anti-stigma social marketing campaign in England 2009-2011. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 55):s95-101.
52. Probst TM, Gold D, Caborn J. A preliminary evaluation of SOLVE: addressing psychosocial problems at work. *J Occup Health Psychol* 2008;13:32-42.
53. Durlak JA, Weissberg RP, Dymnicki AB et al. The impact of enhancing students' social and emotional learning: a meta-analysis of school-based universal interventions. *Child Dev* 2011;82:405-32.
54. Rahman A, Mubbashar MH, Gater R et al. Randomised trial of impact of school mental-health programme in rural Rawalpindi, Pakistan. *Lancet* 1998;352:1022-5.
55. Kelly CM, Mithen JM, Fischer JA et al. Youth mental health first aid: a description of the program and an initial evaluation. *Int J Ment Health Syst* 2011;5:4.

56. Barry MM, Clarke AM, Jenkins R et al. A systematic review of the effectiveness of mental health promotion interventions for young people in low and middle income countries. *BMC Public Health* 2013;13:835.
57. Kagitcibasi C, Sunar D, Bekman S et al. Continuing effects of early enrichment in adult life: the Turkish Early Enrichment Project 22 years later. *J Appl Dev Psychol* 2009;30:764-79.
58. Rahman A, Iqbal Z, Roberts C et al. Cluster randomized trial of a parentbased intervention to support early development of children in a lowincome country. *Child Care Health Dev* 2009;35:56-62.
59. Ssewamala FM, Han CK, Neilands TB. Asset ownership and health and mental health functioning among AIDS-orphaned adolescents: findings from a randomized clinical trial in rural Uganda. *Soc Sci Med* 2009;69: 191-8.
60. Chibanda D, Mesu P, Kajawu L et al. Problem-solving therapy for depression and common mental disorders in Zimbabwe: piloting a task-shifting primary mental health care intervention in a population with a high prevalence of people living with HIV. *BMC Public Health* 2011;11:828.
61. Thornicroft G, Semrau M, Alem A et al. *Global mental health: putting community care into practice*. London: Wiley-Blackwell, 2011.
62. Thornicroft G, Alem A, Drake RE et al. *Community mental health: putting policy into practice globally*. London: Wiley-Blackwell, 2011.
63. Hanlon C, Wondimagegn D, Alem A. Lessons learned in developing community mental health care in Africa. *World Psychiatry* 2010;9:185-9.
64. Semrau M, Barley EA, Law A et al. Lessons learned in developing community mental health care in Europe. *World Psychiatry* 2011;10:217-25.
65. Drake RE, Latimer E. Lessons learned in developing community mental health care in North America. *World Psychiatry* 2012;11:47-51.
66. McGeorge P. Lessons learned in developing community mental health care in Australasia and the South Pacific. *World Psychiatry* 2012;11:129-32.
67. Thara R, Padvamati R. Community mental health care in South Asia. *World Psychiatry* 2013;12:176-7.
68. Ito H, Setoya Y, Suzuki Y. Lessons learned in developing community mental health care in East and Southeast Asia. *World Psychiatry* 2012;11:186-90.
69. McPake B, Mensah K. Task shifting in health care in resource-poor countries. *Lancet* 2008;372:870-1.
70. Shumbusho F, van GJ, Lowrance D et al. Task shifting for scale-up of HIV care: evaluation of nurse-centered antiretroviral treatment at rural health centers in Rwanda. *PLoS Med* 2009;6:e1000163.
71. Kengne AP, Fezeu L, Awah PK et al. Task shifting in the management of epilepsy in resource-poor settings. *Epilepsia* 2010;51:931-2.
72. Chu K, Rosseel P, Gielis P et al. Surgical task shifting in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2009;6:e1000078.
73. Labhardt ND, Balo JR, Ndam Met al. Task shifting to non-physician clinicians for integrated management of hypertension and diabetes in rural Cameroon: a programme assessment at two years. *BMC Health Serv Res* 2010;10:339.
74. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:2086-95.
75. Patel VH, Kirkwood BR, Pednekar S et al. Improving the outcomes of primary care attenders with common mental disorders in developing countries: a cluster randomized controlled trial of a collaborative stepped care intervention in Goa, India. *Trials* 2008;9:4.
76. Chatterjee S, Chowdhary N, Pednekar S et al. Integrating evidence-based treatments for common mental disorders in routine primary care: feasibility and acceptability of the MANAS intervention in Goa, India. *World Psychiatry* 2008;7:39-46.
77. Chatterjee S, Leese M, Koschorke M et al. Collaborative community based care for people and their families living with schizophrenia in India: protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011;12:12.
78. Chatterjee S, Naik S, John S et al. Effectiveness of a community-based intervention for people with schizophrenia and their caregivers in India (COPSI): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1385-94.
79. Rahman A, Fisher J, Bower P et al. Interventions for common perinatal mental disorders in women in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91:593-601.
80. Kohrt BA, Jordans MJ, Rai S et al. Therapist competence in global mental health: development of the ENhancing Assessment of Common Therapeutic factors (ENACT) rating scale. *Behav Res Ther* 2015;69:11-21.
81. Sodhi S, Banda H, Kathyola D et al. Supporting middle-cadre health care workers in Malawi: lessons learned during implementation of the PALM PLUS package. *BMC Health Serv Res* 2014;14(Suppl. 1):S8.
82. Kakuma R, Minas H, van Ginneken N et al. Human resources for mental health care: current situation and strategies for action. *Lancet* 2011;378:1654-63.
83. Ssebunnya J, Kigozi F, Kizza D et al. Integration of mental health into primary health care in a rural district in Uganda. *Afr J Psychiatry* 2010;13:128-31.
84. Balaji M, Chatterjee S, Koschorke M et al. The development of a lay health worker delivered collaborative community based intervention for people with schizophrenia in India. *BMC Health Serv Res* 2012;12:42.
85. Kigozi F, Ssebunnya J. The multiplier role of psychiatrists in low income settings. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23:123-7.
86. Prince M, Patel V, Saxena S et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859-77.
87. Von Korff M, Goldberg D. Improving outcomes in depression. The whole process of care needs to be enhanced. *BMJ* 2001;323:948-9.
88. Oni T, McGrath N, BeLue R et al. Chronic diseases and multi-morbidity –a conceptual modification to the WHO ICC model for countries in health transition. *BMC Public Health* 2014;14:575.
89. Joska JA, Obayemi A Jr, Cararra H et al. Severe mental illness and retention in anti-retroviral care: a retrospective study. *AIDS Behav* 2014;18:1492-500.
90. Gaynes BN, Pence BW, Atashili J et al. Changes in HIV outcomes following depression care in a resource-limited setting: results from a pilot study in Bamenda, Cameroon. *PLoS One* 2015;10:e0140001.
91. World Health Organization. *Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final Report of the Commission on Social Determinants of Health*. Geneva: World Health Organization, 2008.
92. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511-44.
93. Wagner EH, Austin BT, Davis C et al. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff* 2001;20:64-78.
94. World Health Organization. *Innovative Care for Chronic Conditions: building blocks for action*. Geneva: World Health Organization, 2002.
95. Tsai AC, Morton SC, Mangione CM et al. A meta-analysis of interventions to improve care for chronic illnesses. *Am J Manag Care* 2005;11:478-88.
96. Coleman K, Austin BT, Brach C et al. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff* 2009;28:75-85.
97. Semrau M, Evans-Lacko S, Alem A et al. Strengthening mental health systems in low- and middle-income countries: the Emerald programme. *BMC Med* 2015;13:79.
98. Lund C, Tomlinson M, De Silva M et al. PRIME: a programme to reduce the treatment gap for mental disorders in five low- and middle-income countries. *PLoS Med* 2012;9:e1001359.
99. Von Korff M, Gruman J, Schaefer J et al. Collaborative management of chronic illness. *Ann Intern Med* 1997;127:1097-102.
100. World Health Organization and Calouste Gulbenkian Foundation. *Integrating the response to mental disorders and other chronic diseases in health care systems*. Geneva: World Health Organization, 2014.
101. Hipgrave DB, Alderman KB, Anderson I et al. Health sector priority setting at meso-level in lower and middle income countries: lessons learned, available options and suggested steps. *Soc Sci Med* 2014;102:190-200.
102. Ku GM, Kegels G. Adapting chronic care models for diabetes care delivery in low-and-middle-income countries: a review. *World J Diabetes* 2015;6:566-75.v

103. Maher D, Harries AD, Zachariah R et al. A global framework for action to improve the primary care response to chronic non-communicable diseases: a solution to a neglected problem. *BMC Public Health* 2009;9:355.
104. Mahomed O, Asmail S, Freeman M. An integrated chronic disease management model: a diagonal approach to health system strengthening in South Africa. *J Health Care Poor Underserved* 2014;25:1723-9.
105. Mahomed OH, Asmail S. Development and implementation of an integrated chronic disease model in South Africa: lessons in the management of change through improving the quality of clinical practice. *Int J Integr Care* 2015;15:e038.
106. Nuno R, Coleman K, Bengoa R et al. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCC Framework. *Health Policy* 2012;105:55-64.
107. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M et al. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry* 2011;199:453-8.
108. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* 2011;199:441-2.
109. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
110. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* (in press).
111. Thornicroft G, Bebbington P. Deinstitutionalisation – from hospital closure to service development. *Br J Psychiatry* 1989;155:739-53.
112. World Health Organization. World health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
113. Sisti DA, Segal AG, Emanuel EJ. Improving long-term psychiatric care: bring back the asylum. *JAMA* 2015;313:243-4.
114. Lamb RH, Bachrach LL. Some perspectives on deinstitutionalization. *Psychiatr Serv* 2001;52:1039-45.
115. Leff J, Thornicroft G, Coxhead N et al. The TAPS Project. 22: A five-year follow-up of long-stay psychiatric patients discharged to the community. *Br J Psychiatry* 1994;165(Suppl. 25):13-7.
116. Winkler P, Barrett B, McCrone P et al. Deinstitutionalised patients, homelessness and imprisonment: systematic review. *Br J Psychiatry* 2016;208:421-8.
117. Salisbury TT, Thornicroft G. Deinstitutionalisation does not increase imprisonment or homelessness. *Br J Psychiatry* 2016;208:412-3.
118. Knapp M, Beecham J, Anderson J et al. The TAPS project. 3: Predicting the community costs of closing psychiatric hospitals. *Br J Psychiatry* 1990;157:661-70.
119. Taylor TL, Killaspy H, Wright C et al. A systematic review of the international published literature relating to quality of institutional care for people with longer term mental health problems. *BMC Psychiatry* 2009;9:55.
120. Prins SJ. Does transinstitutionalization explain the overrepresentation of people with serious mental illnesses in the criminal justice system? *Community Ment Health J* 2011;47:716-22.
121. Fakhoury W, Priebe S. Deinstitutionalization and reinstitutionalization: major changes in the provision of mental healthcare. *Psychiatry* 2007;6:313-6.
122. Corrigan PW, Markowitz FE, Watson AC. Structural levels of mental illness stigma and discrimination. *Schizophr Bull* 2004;30:481-91.
123. Thornicroft G. *Shunned: discrimination against people with mental illness*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
124. Kohn R, Saxena S, Levav I et al. Treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004;82:858-66.
125. 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.
126. Thornicroft G. Premature death among people with mental illness. *BMJ* 2013;346:f2969.
127. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental disorders: a 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015;206:289-96.
128. Mehta N, Clement S, Marcus E et al. Systematic review of evidence for effective interventions to reduce mental health related stigma and discrimination: medium and long-term effectiveness and interventions in low- and middle-income countries. *Br J Psychiatry* 2015;207:377-84.
129. Corrigan PW, Morris SB, Michaels PJ et al. Challenging the public stigma of mental illness: a meta-analysis of outcome studies. *Psychiatr Serv* 2012;63:963-73.
130. Griffiths KM, Carron-Arthur B, Parsons A et al. Effectiveness of programs for reducing the stigma associated with mental disorders. A meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2014;13:161-75.
131. Eaton J, McCay L, Semrau M et al. Scale up of services for mental health in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378:1592-603.
132. Gaebel W, Grossimlinghaus I, Heun R et al. European Psychiatric Association (EPA) guidance on quality assurance in mental healthcare. *Eur Psychiatry* 2015;30:360-87.
133. Drew N, Funk M, Tang S et al. Human rights violations of people with mental and psychosocial disabilities: an unresolved global crisis. *Lancet* 2011;378:1664-75.
134. Bauer MS, Williford WO, Dawson EE et al. Principles of effectiveness trials and their implementation in VA Cooperative Study #430: 'Reducing the efficacy-effectiveness gap in bipolar disorder'. *J Affect Disord* 2001;67:61-78.
135. Thornicroft G, Lempp H, Tansella M. The place of implementation science in the translational medicine continuum. *PsycholMed* 2011;41:2015-21.
136. Thornicroft G. Evidence-based mental health care and implementation science in low- and middle-income countries. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21:241-4.
137. United Nations. *Convention on the Rights of Persons with Disabilities*. New York: United Nations, 2006.
138. Campbell-Hall V, Petersen I, Bhana A et al. Collaboration between traditional practitioners and primary health care staff in South Africa: developing a workable partnership for community mental health services. *Transcult Psychiatry* 2010;47:610-28.
139. Abbo C, Ekblad S, Waako P et al. The prevalence and severity of mental illnesses handled by traditional healers in two districts in Uganda. *Afr Health Sci* 2009;9(Suppl. 1):S16-22.
140. Ngoma MC, Prince M, Mann A. Common mental disorders among those attending primary health clinics and traditional healers in urban Tanzania. *Br J Psychiatry* 2003;183:349-55.
141. Shankar BR, Saravanan B, Jacob KS. Explanatory models of common mental disorders among traditional healers and their patients in rural south India. *Int J Soc Psychiatry* 2006;52:221-33.
142. Starcevic V. Overcoming therapeutic pessimism in hypochondriasis. *Am J Psychother* 2002;56:167-77.
143. Slade M. *100 ways to support recovery*. London: Rethink, 2009.
144. United Nations. *The 2030 Agenda for Global Action and the Sustainable Development Goals*. New York: United Nations, 2015.
145. Thornicroft G, Patel V. Including mental health among the new sustainable development goals. *BMJ* 2014;349:g5189.
146. Gureje O, Thornicroft G. Health equity and mental health in post-2015 sustainable development goals. *Lancet Psychiatry* 2015;2:12-4.
147. Votruba N, Eaton J, Prince M et al. The importance of global mental health for the Sustainable Development Goals. *J Ment Health* 2014;23:283-6.
148. Minas H, Tsutsumi A, Izutsu T et al. Comprehensive SDG goal and targets for non-communicable diseases and mental health. *Int J Ment Health Syst* 2015;9:12.

DOI:10.1002/wps.20349

Los cuatro componentes básicos de la técnica psicoanalítica y las psicoterapias psicoanalíticas derivadas

Cuatro aspectos en conjunto determinan la verdadera esencia de la técnica psicoanalítica: interpretación, análisis de transferencia, neutralidad técnica y análisis de contratransferencia.

La interpretación es la comunicación verbal que hace el psicoanalista de la hipótesis de un conflicto inconsciente que parece haber surgido en forma dominante ahora en la comunicación del paciente en el encuentro terapéutico. En general, la interpretación de una defensa o una relación defensiva inicia el proceso interpretativo, seguido de la interpretación del contexto, o la relación impulsiva contra la cual se erigió la defensa, y el análisis de la motivación para este proceso defensivo.

Las intervenciones interpretativas pueden clasificarse en: a) esclarecimiento, mediante el cual el analista trata de aclarar lo que conscientemente está sucediendo en la mente del paciente; b) confrontación, que es, concientizar con tacto aspectos no verbales de la conducta del paciente; y c) la interpretación propiamente dicha, la hipótesis que propone el analista del significado inconsciente que relaciona entre sí todos estos aspectos de la comunicación del paciente.

Esta hipótesis condensada es la interpretación “en el aquí y el ahora”, que va seguida o completada con la interpretación en el “allí y entonces”, es decir, los aspectos genéticos de la interpretación que hacen referencia al pasado del paciente y vinculan los aspectos inconscientes del presente con los aspectos inconscientes del pasado.

La transferencia puede definirse como la repetición inconsciente en el aquí y el ahora de conflictos patógenos del pasado, y el análisis de la transferencia es la principal fuente de cambio específico desencadenado por el tratamiento psicoanalítico.

El concepto clásico del análisis de la transferencia se ha expandido significativamente por el concepto del análisis de la “transferencia total” propuesta por el enfoque kleiniano¹. Este conlleva un análisis sistemático de las implicaciones de transferencia de las manifestaciones verbales y no verbales totales del paciente en las horas, así como los esfuerzos de comunicación directos e implícitos del paciente para influencia al analista en una determinada dirección, y la exploración constante de las implicaciones que en la transferencia tiene el material de la vida externa del paciente que, en algún momento plantea en la sesión.

La inclusión de una consideración sistemática del funcionamiento total del paciente en el momento de la activación de una transferencia predominante apunta a una consecuencia implícita importante de la interpretación de la transferencia, es decir, el análisis del carácter. Los patrones caracterológicos defensivos tienden a convertirse en resistencias a la transferencia dominante y se prestan para el análisis sistemático que conduce a la modificación caracterológica. Este es un efecto importante del tratamiento psicoanalítico que sorprendentemente no se ha resaltado en la literatura.

La neutralidad técnica tiende a malinterpretarse como una recomendación para una actitud distante y no involucrada del analista, “un espejo para las presentaciones del paciente”. En

esencia, simplemente hace referencia a que el analista no toma partido en los conflictos internos activados del paciente, permaneciendo equidistante, como A. Freud² lo planteó, del id, ego y superego del paciente y de su realidad externa. La neutralidad técnica, además, implica que el analista no intenta influir en el paciente con sus propios sistemas de valores. La metáfora inicial de S. Freud del analista como un “espejo” claramente fue cuestionada por él mismo, y protestó contra una perspectiva de la objetividad analítica como “indiferencia contrariada”³.

La neutralidad técnica también implica el concepto de “abstinencia”, en el sentido de que la relación analítica no se debiera utilizar para la compensación de impulsos libidinosos o agresivos del paciente o el analista. En contraste, la neutralidad técnica no implica el concepto de “anonimato”, un avance cuestionable en el pensamiento psicoanalítico en la década de 1950, que desde mi punto de vista, tiene una relación importante con las presiones autoritarias dentro de la educación psicoanalítica, y la idealización fomentada institucionalmente relacionada del analista capacitador, que no debe mostrar ninguna característica humana personal habitual al paciente. Esta idealización del analista se ha criticado agudamente en los últimos años, sobre todo por la escuela relacional.

La neutralidad técnica implica un enfoque natural y sincero en el paciente con una conducta socialmente adecuada general, como parte de lo cual el analista evita todas las referencias o se enfoca en sus propios intereses vitales o problemas. El analista no puede evitar las características personales que surgen en la situación de tratamiento y se convierten en la fuente de reacciones de transferencia. La reacción realista del paciente a los aspectos realísticos de la conducta del analista no se debe considerar una reacción de transferencia: no todo es transferencia. El mantenimiento de la definición de la transferencia como una reacción inadecuada a la realidad presentada por el analista, que refleja la activación de los conflictos inconscientes del paciente, debe diferenciar la transferencia de otras reacciones realistas del paciente a los aspectos naturales e idiosincrásicos de la situación de tratamiento.

La contratransferencia es la reacción emocional total, momento a momento, del analista al paciente y al material específico que presenta éste. La perspectiva contemporánea de la contratransferencia es la de una formación compleja codeterminada por la reacción del analista a la transferencia del paciente, a la realidad de la vida del paciente, a la realidad de la vida del analista y a las disposiciones de transferencia específicas activadas en el analista como una reacción al paciente y a su material.

En circunstancias ordinarias, la contratransferencia está determinada en su mayor parte por las vicisitudes de la transferencia, y como tal, las reacciones emocionales del analista pueden fluctuar significativamente dentro de cada sesión. En contraste con las fluctuaciones agudas de la contratransferencia, las distorsiones crónicas de la actitud interna del analista hacia el paciente por lo general indican dificultades significativas en la comprensión de la transferencia por el analista. A menudo apuntan a un estancamiento en la situación analítica que el analista necesita

resolver fuera de los tiempos efectivos de las sesiones analíticas con el paciente, a través de la autoexploración o la consulta. Las dificultades caracterológicas serias del analista pueden contribuir a tales distorsiones crónicas en la contratransferencia, pero muy a menudo se relacionan con dificultades más limitadas en su comprensión e interpretaciones y están relacionadas con los avances específicos en la transferencia⁴.

La tolerancia interna completa de las reacciones de contratransferencia, lo que incluye las fantasías regresivas sobre las relaciones específicas con el paciente, pueden ir seguidas de la exploración interna que hace el analista de los significados de su reacción, en términos de la presente situación de transferencia y por tanto prepara el camino para el análisis de transferencia.

Esta es una descripción general de los aspectos básicos que creo definen esencialmente la técnica psicoanalítica y que pueden aplicarse al análisis de diversos avances en la situación analítica, como el análisis de sueños, carácter, representación y

compulsión a la repetición, todo lo cual, al final, culminará en el análisis de la transferencia.

Otto F. Kernberg

Personality Disorders Institute, New York Presbyterian Hospital, Westchester Division, and Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA

1. Joseph B. *Int J Psychoanal* 1985;66:447-54.
2. Freud A. *The ego and the mechanisms of defense*. New York: International Universities Press, 1936.
3. Freud S. Letter to Oskar Pfister of 10/22/1927. In: Meng H, Freud EL (eds). *Psychoanalysis and faith: the letters of Sigmund Freud and Oskar Pfister*. New York: Basic Books, 1963.
4. Kernberg OF. In: vanLuyn B, Akhtar S, Livesley J (eds). *Severe personality disorders: major issues in everyday practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:42-58.

DOI:10.1002/wps.20368

Rehabilitación funcional: la vía de la remisión al restablecimiento en el trastorno bipolar

El trastorno bipolar no es sólo un trastorno afectivo. Los pacientes en la actualidad no sólo quieren sentirse bien, desean hacerlo bien porque quieren estar bien. Esto equivale a decir que el objetivo final decisivo no es algo más que simple mejoría, ni siquiera remisión, sino restablecimiento. El arsenal terapéutico actual, que consta de fármacos usuales como litio más anticonvulsivos, antipsicóticos y, en algunos casos, antidepresivos, ha hecho de la remisión una meta lograble para muchos pacientes con trastorno bipolar. Las intervenciones psicológicas enfocadas en la enfermedad, como la psicoeducación, han ayudado a muchos a mantenerse bien por periodos más prolongados y en algunos casos, por tiempo indefinido. Sin embargo, muchos pacientes con trastorno bipolar permanecen ahí, más o menos sintiéndose bien, pero no haciéndolo bien del todo. Muchos toman sus medicamentos, después de haber aprendido que suspenderlos conduce a recaídas y miseria y, además, más medicación, pero no pueden volver a sus trabajos o terminar sus estudios. Muchos viven en las cenizas de lo que solía ser su vida social antes que todo se fuera con el fuego de la enfermedad.

Por mucho tiempo, se presupuso que el restablecimiento era difícil a consecuencia de factores sociales, estigma y discriminación. Y estos realmente son motivos poderosos para que muchos se sientan socialmente discapacitados. Sin embargo, hemos aprendido que la enfermedad por sí misma conlleva más vulnerabilidad al estrés y a las dificultades cognitivas, las cuales históricamente se han descuidado, y que estos problemas persisten con el tiempo, después de la remisión clínica.

La rehabilitación funcional es una intervención que tiene como propósito llenar la brecha entre la remisión y el restablecimiento. Desde luego, inspirada en las técnicas de rehabilitación neurocognitiva habituales, como las que han funcionado bien en el daño cerebral y en otros trastornos neuropsiquiátricos, su principal característica es que se enfocan en el funcionamiento más que en la cognición¹.

La intervención, por tanto, tiene un fondo neurocognitivo y psicosocial que incluye técnicas de modelación, juego de roles,

autoinstrucciones, instrucciones verbales y reforzamiento positivo, junto con metacognición, y funcionamiento objetivo como la diana principal. Incluye educación sobre disfunciones cognitivas y su repercusión en la vida cotidiana y proporciona estrategias para controlar deficiencias en diferentes dominios cognitivos, como atención, memoria y funciones ejecutivas. La familia y los cuidadores también pueden participar en el proceso para facilitar la práctica de estas estrategias en el domicilio y para reforzamiento².

La rehabilitación funcional no es solamente una propuesta sensible. Está manualizada y basada en evidencia. Se publicó el primer estudio aleatorizado y controlado que la evaluó³ y ahora se ha reproducido. El criterio principal de valoración fue la mejora del funcionamiento psicosocial en la medida global evaluada por el profesional clínico. Un total de 268 pacientes ambulatorios fueron reclutados en 10 centros académicos en España. Después de 21 sesiones de grupo semanales, la rehabilitación funcional mejoró aspectos relacionados con el funcionamiento laboral y las capacidades interpersonales, aumentando la autonomía personal y reduciendo la dependencia económica.

La intervención funciona también en pacientes con trastorno bipolar I y bipolar II, y los efectos positivos perduran al menos seis meses después de la última sesión del programa⁴. En su formato actual, está concebida para el trastorno bipolar en etapa tardía, pero con algunas modificaciones se podría ajustar para intensificar la reserva cognitiva⁵ y evitar un avance adicional de las alteraciones cognitivas y funcionales en pacientes en etapas tempranas. Por consiguiente, hay un gran potencial en diseñar una intervención que combine psicoeducación y rehabilitación funcional con un enfoque en las etapas iniciales y la prevención de morbilidad y mortalidad adicionales.

Como lo ha cuestionado Insel⁶, ¿es realista esperar que trastornos tan complejos como los trastornos psicóticos, afectivos o por ansiedad respondan a una intervención singular? El trastorno bipolar, tal vez es el más polimorfo y complejo de todos los trastornos psiquiátricos, claramente necesita un enfoque interdis-

ciplinario e integral que combine lo mejor de la farmacoterapia, las técnicas biofísicas y las intervenciones psicosociales.

Una crítica frecuente que se hace a las psicoterapias refinadas y prolongadas es que son difíciles de implementar en un sistema basado en la atención a la población y puede no ser rentable. Ha habido varios intentos por reducir la duración y la intensidad de los paquetes de psicoeducación basados en evidencia, pero la mayor parte de éstos no están publicados debido a que fracasaron. Suele haber un fondo “ilusorio” en quienes pretenden diseñar una intervención que sea eficaz y breve. Sería como aprender un segundo idioma o ejecutar un instrumento musical con sólo algunas sesiones.

La rentabilidad es un problema pero, si se toman en cuenta los costos indirectos, es probable que cualquier intervención que funcione realmente sea rentable, sobre todo por lo que respecta al desenlace laboral. Hay cierta hipocresía y discriminación en restringir el acceso a psicoterapias refinadas cuando se otorga acceso a procedimientos médicos complejos y muy costosos, como el trasplante, a la mayoría de los pacientes en el mundo occidental. La paradoja es que se puede recibir un trasplante hepático si se tiene 69 años de edad y abstinencia durante tres meses, pero no se puede tener acceso a la psicoterapia que te mantendrá abstinentes por el resto de tu vida. Una vez más, no hay salud sin salud mental.

La rehabilitación funcional no sólo es una terapia de moda para el trastorno bipolar. A través de las 21 sesiones, los pacientes son encaminados a través de abundantes retos prácticos y ejercicios que los ayudan a mejorar sus destrezas interpersonales, sociales y laborales. Una fortaleza importante de este enfoque es que llena la brecha entre procesos neurocognitivos y habilidades sociales, acercando la neurociencia a la perspectiva tradicional de las terapias sociales. En consecuencia, cabe esperar cambios en la capacidad para desactivar la red en modo por defecto ante dificultades neurocognitivas en pacientes bipolares que han recibido este tipo de tratamiento, y se están realizando estudios para confirmar esto.

En muchos campos dentro de la psiquiatría está ocurriendo que los resultados tradicionales, como los síntomas psicóticos, depresivos, maníacos o de ansiedad, se están reemplazando o tal vez actualizando con otras dianas que están más íntimamente correlacionadas con el funcionamiento⁷. Los síntomas neurocognitivos son el mejor ejemplo. Trastornos como la depresión mayor, que nunca fueron el foco de la evaluación neuropsicológica, excepto para descartar a los pacientes con riesgo de demencia, en la actualidad se están estudiando utilizando no sólo el estado de ánimo, sino también la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva y la memoria, como criterios principales de

valoración⁸. Las evaluaciones mediante neuroimágenes y neuropsicológicas, entre otros biomarcadores, se estarán incorporando cada vez más en los estudios clínicos. La estadificación clínica se convertirá en parte de la evaluación sistemática⁹. El interés creciente en los desenlaces distales, como el funcionamiento por contraposición a la calidad de vida o los síntomas, serán paralelos a las alteraciones mentales a nivel molecular y de transferencia¹⁰ y la explosión de la medicina personalizada según se aplica a la salud mental.

La rehabilitación funcional es una intervención psicosocial nueva que ha resultado mejorar el pronóstico de pacientes con trastorno bipolar. En contraste con la psicoeducación del paciente y la familia, la psicoterapia cognitiva conductual y la terapia de ritmo social interpersonal, el enfoque de esta intervención no radica en mejorar el estado de ánimo o prevenir las recaídas, sino en el ajuste psicosocial. Resultó eficaz para reducir la discapacidad global y para mejorar el funcionamiento interpersonal y laboral. A pesar de que se considera una terapia para los pacientes bipolares en etapa tardía con alteraciones funcionales, hay un enorme interés en ajustarla para la prevención de las alteraciones cognitivas y psicosociales en pacientes con diagnóstico reciente, siguiendo el principio de que la prevención es mejor que la curación. El objetivo final es permitir a las personas con trastorno bipolar no sólo sentirse bien, sino hacerla bien y estar bien. Nos estamos acercando.

Eduard Vieta, Carla Torrent

Bipolar Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

1. Martínez-Aran A, Torrent C, Sole B et al. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:112-6.
2. Vieta E, Torrent C, Martínez-Aran A. *Functional remediation for bipolar disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
3. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Aran A et al. *Am J Psychiatry* 2013; 170:852-9.
4. Bonnin CM, Torrent C, Arango A et al. *Br J Psychiatry* 2016;208:87-93.
5. Forcada I, Mur M, Mora E et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:214-22.
6. Insel TR. *World Psychiatry* 2015;14:151-3.
7. Martínez-Aran A, Vieta E. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:151-7.
8. Sole B, Jiménez E, Martínez-Aran A et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:231-47.
9. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
10. Vieta E. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:323-7.

DOI:10.1002/wps.20351

Terapia cognitiva basada en el “Mindfulness” para la prevención de recaídas en los trastornos afectivos

Las recaídas y recidivas son aspectos frecuentes y debilitantes del trastorno depresivo mayor. Por otra parte, el riesgo de presentar una evolución crónica de la enfermedad aumenta con cada episodio sucesivo y, aun en pacientes que logran la

remisión clínica, suelen informarse síntomas depresivos residuales. La monoterapia antidepresiva de mantenimiento es eficaz mientras se continúa, aunque en la práctica la morbilidad de efectos secundarios, la taquifilaxia, los problemas de toxicidad

y la suspensión prematura pueden combinarse para favorecer tasas de incumplimiento de hasta un 40%¹. Las alternativas a la monoterapia antidepressiva a largo plazo, sobre todo las que abordan las variables afectivas en un contexto más amplio del bienestar, pueden atraer a los pacientes preocupados por la intervención continuada.

Estudios han demostrado que en múltiples pacientes deprimidos restablecidos, la disforia leve activa los patrones de autocavilación y mantener e intensificar el estado disfórico². La tarea de la prevención de las recaídas, por tanto, pueden ser evitar que se establezcan estos patrones disfuncionales. La terapia cognitiva basada en la atención plena –mindfulness- (MBCT) fue concebida para lograr este propósito, al enseñar a pacientes previamente deprimidos cómo darse más cuenta de los pensamientos y sentimientos negativos en los momentos de recaídas y recidivas potenciales, y responder a estos pensamientos y sentimientos de forma que les permita desconectarse de tratarlos como hechos o identificarlos con su sentido de valía personal. A fin de aumentar su rentabilidad potencial, esta estrategia fue concebida como un enfoque de capacitación para habilidades de grupo, más que como una psicoterapia individual.

El programa MBCT³ integra la práctica de la meditación con atención plena y las herramientas de la psicoterapia cognitiva (CT). El componente importante consiste en ejercicios de meditación formales, como la exploración mental del cuerpo, meditaciones en posición sedente y ambulatoria, así como el movimiento consciente en forma de yoga suave y estiramientos. La generalización de las habilidades de atención plena a aspectos de la vida cotidiana está respaldada a través de prácticas informales como el comer con atención plena; notar las sensaciones corporales, el afecto y los pensamientos durante experiencias placenteras y desagradables, así como adoptar un enfoque consciente en aspectos de la rutina diaria que suelen completarse en “piloto automático”. Un nuevo aspecto es añadir un “espacio de tres minutos para respirar”, un ejercicio breve de meditación centrada, concebido para utilizar durante momentos de dificultades emocionales o estrés. Los componentes de CT comprenden psicoeducación sobre los síntomas depresivos y descripción del modelo cognitivo, lo que incluye pensamientos automáticos y cómo los pensamientos son influidos por situaciones y estados de ánimo. A los participantes también se les fomenta identificar actividades que generen un sentido de placer o dominio, para implementarse durante momentos de decaimiento del ánimo.

Las primeras cuatro sesiones del programa de ocho semanas proporcionan un marco de referencia para que los pacientes aprendan a enfocarse en las experiencias del presente momento de una manera simplificada. Este mensaje se transmite tácitamente a través de prácticas de meditación formal que favorecen que el aprendizaje se enfoque en recursos de la atención (y se reenfoque según sea necesario) a anclajes como la respiración y las sensaciones corporales. Este proceso facilita la capacidad de observar la estructura de la propia experiencia interna conforme surge en un determinado momento, con la intención no de juzgar el contenido, sabiendo que el componente de “juicio” o “reacción” de la propia experiencia puede ser más perjudicial que la experiencia bruta en sí. La habilidad para desconstruir la experiencia de esta manera y luego aplicarla a la depresión, utilizando ejercicios de CT que subrayan

cómo las reacciones a determinadas situaciones pueden verse matizadas por el pensamiento y la interpretación. En consecuencia, se cultiva la comprensión de que los pensamientos no son hechos, y que los pensamientos, los sentimientos y las sensaciones corporales a menudo son aspectos transitorios y dinámicos de la experiencia.

En la cuarta sesión, se introduce formalmente la psicoeducación específica para la enfermedad depresiva. Además de la información en torno a la índole de los síntomas depresivos que se suelen describir (neurovegetativos y afectivos), se exploran los tipos de pensamientos negativos que se asocian a la depresión. En consecuencia, se alienta a los individuos a aprovechar su capacidad para detectar los primeros signos de advertencia de recaída e identificar sus “firmas de recaída” singulares.

Las últimas cuatro sesiones del programa resaltan el desarrollo de un estilo de respuesta reflexivo y flexible para hacer frente a los signos y síntomas de las recaídas. El tema “pensamientos no son hechos” es el foco en la sexta sesión, que utiliza un ejercicio de CT para indicar cuán fácilmente el estado de ánimo puede repercutir en los pensamientos. En la séptima sesión, se describen las estrategias de prevención de recaídas obtenidas de la CT. Se sientan las bases para un plan de prevención de recaídas individualizado para cada participante, que incluya la participación de familiares en un sistema de advertencia temprana, manteniendo una lista de actividades placenteras y de dominio muy eficaces, así como observando pensamientos automáticos conocidos y temas cognitivos que han precedido a la recaída en el pasado.

Los estudios aleatorizados controlados que evalúan la eficacia de la MBCT han revelado que es superior al tratamiento usual⁴ y que tiene un desempeño tan eficaz como la farmacoterapia antidepressiva continuada⁵ para prevenir las recaídas y la recidiva de la depresión. Estos resultados están respaldados por un metanálisis⁶ que informa una reducción del riesgo relativo de un 34% para quienes reciben MBCT. Tiene especial interés el que los pacientes con depresión recurrente (tres o más episodios previos), tengan más probabilidades de beneficiarse del tratamiento que los que han experimentado solo uno o dos episodios de la enfermedad.

En un estudio reciente de 424 pacientes que estaban recibiendo una dosis terapéutica de farmacoterapia antidepressiva de mantenimiento, la mitad continuó con este esquema terapéutico, en tanto que la otra mitad fue distribuida de manera aleatoria a MBCT y suspendió su medicación⁷. No hubo diferencias en las tasas de recidivas y recaídas entre los dos grupos (47% con antidepressivo frente a 44% con MBCT) en un seguimiento a dos años.

Estos hallazgos, entre otros, han respaldado la adopción de la MBCT en una matriz más amplia de tratamiento de salud mental para los trastornos afectivos. Por ejemplo, las Directrices del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE) del Reino Unido, para evitar la recidiva depresiva, comprenden una recomendación para proporcionar MBCT a los pacientes que han experimentado más de dos episodios de depresión previos.

Es sorprendente que se conozca relativamente poco sobre cómo ocurren los efectos de prevención de la MBCT. De acuerdo con un análisis reciente, el patrón más fiable de resultado en la predicción del cambio en la MBCT es bifactorial: los aumentos en la atención plena y en la percatación metacognitiva de las

emociones se acompañan de reducciones en la cavilación y la preocupación⁸. Estos hallazgos son congruentes con las entrevistas cualitativas de los pacientes, que describen desarrollar un tipo diferente de relación con los estados de ánimo tristes, en vez de su eliminación del todo.

La expansión del impacto de la MBCT en la salud pública exigirá abordar dos aspectos destacados. En primer lugar, la MBCT afronta cambios a la difusión que son comunes a todos los tratamientos psicoterapéuticos, lo que incluye costos del servicio, listas de espera, tiempo de traslado y escasez de terapeutas capacitados. Las intervenciones psicológicas basadas en internet ofrecen una solución a muchos de estos obstáculos. El equilibrio afectivo consciente (MMB) es un tratamiento por internet que proporciona gran fidelidad y acceso generalizado a los beneficios centrales del programa de MBCT en persona⁹.

En segundo lugar, todavía no hay una comprensión clara del tipo y la cantidad de práctica que se necesita para lograr los desenlaces clínicos positivos. Tal vez el hallazgo más fiable es que los beneficios del programa se han asociado a la práctica de la atención plena formal (30-40 minutos) en comparación con la informal (3-5 minutos)¹⁰. A medida que evolucione la base de evidencia, cabe esperar que el establecimiento de normas de competencia para los profesionales clínicos que trabajan en

el modelo de MBCT genere recomendaciones más dirigidas en relación con los niveles óptimos de densidad de la práctica.

Zindel V. Segal, Le-Anh Dinh-Williams

Program in Psychological Clinical Science, University of Toronto Scarborough, Toronto, Ontario, Canada

1. Simon GE, Von Korff M, Rutter CM et al. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:395-401.
2. Segal ZV, Kennedy S, Gemar Met al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:749-55.
3. Segal ZV, Williams JM, Teasdale JD. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. New York: Guilford, 2013.
4. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM et al. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:615-23.
5. Segal ZV, Bieling P, Young T et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1256-64.
6. Piet J, Hougaard E. *Clin Psychol Rev* 2011;31:1032-40.
7. Kuyken W, Hayes R, Barrett B et al. *Lancet* 2015;386:63-73.
8. van der Velden AM, Kuyken W, Wattar U et al. *Clin Psychol Rev* 2015;37:26-39.
9. Boggs JM, Beck A, Felder JN et al. *J Med Internet Res* 2014;16:e87.
10. Crane C, Crane RS, Eames C et al. *Behav Res Ther* 2014;63:17-24.

DOI:10.1002/wps.20352

Trastorno de estrés corporal en la ICD-11: problemas y perspectivas

Clasificar los trastornos relacionados con las preocupaciones somáticas problemáticas ha sido un ejercicio difícil en nosología psiquiátrica¹. Las clasificaciones de estos trastornos en la ICD-10 y el DSM-IV no han salido mejor libradas que las tentativas previas². Aun cuando no sean exactamente idénticas, estas clasificaciones eran en general similares y, por tanto, las críticas a cualquiera de los dos sistemas en general es aplicable a los dos. Entre las críticas más destacadas son las relativas a su utilidad en el ejercicio clínico sistemático. Estas comprenden la rareza de las principales categorías del grupo, tanto en la población como en el ejercicio clínico general, así como la evidencia indicativa de una fiabilidad diagnóstica deficiente³.

Una característica central de la definición de estos trastornos, que los síntomas no se deben a causas físicas o médicas, ha sido criticada por no ser fiable y por plantear un problema nosológico fundamental: definir un trastorno sobre la base de la falta de una manifestación más que la presentación de un problema⁴. Las etiquetas asignadas a las preocupaciones somáticas problemáticas que han llegado a verse como despectivas, crean otro problema para la utilidad clínica. Algunos pacientes objetan el término “somatiforme”, que consideran que puede implicar que sus síntomas tienen importancia clínica dudosa y solo están “en sus mentes” o no son reales. Además, la noción de que los síntomas son inexplicables desde el punto de vista médico a menudo es rechazada por los pacientes como básicamente un problema de detección.

Como parte de las actividades concebidas para culminar en la aprobación de la ICD-11 por la Asamblea de Salud Mundial en 2018, la Organización Mundial de la Salud, a través de su Grupo Asesor Internacional⁵, constituyó el Grupo de Trabajo de

Trastornos de Estrés Corporal y Trastornos Disociativos, al cual, entre otras tareas, se le pidió que propusiera cambios a la sección sobre trastornos somatiformes en la ICD-10. El Grupo de Trabajo ha propuesto una categoría nueva y mucho más simplificada del trastorno de estrés corporal, que reemplaza a todas las categorías de la ICD-10 dentro del grupo de trastornos somatiformes (F45.0) y, en gran medida, a la neurastenia (F48.0), integrando éstos en una sola categoría. El único trastorno somatiforme de la ICD-10 excluido de la BDD es la hipocondría (F45.2).

En la nueva clasificación propuesta, el trastorno de estrés corporal se define como “caracterizado por la presentación de síntomas corporales que son angustiantes para el individuo y la atención excesiva dirigida a los síntomas, los cuales pueden manifestarse por el contacto repetido con los médicos. Si un trastorno médico está ocasionando síntomas o contribuyendo a ellos, el grado de atención claramente es excesivo en relación con su naturaleza y evolución. La atención excesiva no se alivia mediante el examen clínico apropiado y las investigaciones y la tranquilización adecuada. Los síntomas corporales y la ansiedad asociada son persistentes, presentándose casi todos los días durante al menos varios meses, y conllevan una alteración importante en los dominios de funcionamiento personal, familiar, social, educativo, laboral u otros importantes. Es característico que el trastorno implique síntomas corporales múltiples que pueden variar con el tiempo. En ocasiones hay un solo síntoma –por lo general dolor o fatiga– que se asocia a las otras manifestaciones del trastorno” (esta es la definición breve propuesta para el trastorno de estrés corporal; para el formato de las directrices diagnósticas de ICD-11, véase First et al)⁶.

En respuesta a la misma serie de críticas, el DSM-5 creó un nuevo agrupamiento llamado Trastornos de Síntomas Somáticos y Afines, en el cual el trastorno prototípico es el trastorno de síntomas somáticos. Aun cuando este diagnóstico se pueda dar a un trastorno con “uno o más síntomas somáticos”, exige de todas formas que “pensamientos, conductas o sentimientos excesivos se relacionen con síntomas somáticos o con inquietudes de salud”. En concreto, para un diagnóstico de un trastorno de síntomas somáticos, al menos deben estar presentes uno de los tres criterios psicológicos: ansiedad sobre la salud, inquietudes desproporcionadas y persistentes sobre la gravedad médica de los síntomas y tiempo y energía excesivos dedicados a los síntomas o a las inquietudes de salud.

Tanto en el trastorno de estrés corporal como en el trastorno por síntomas somáticos, la modificación más fundamental ha sido la abolición de la diferenciación entre las manifestaciones somáticas médicamente explicadas y médicamente inexplicadas. Por otra parte, no hay ahora criterios específicos que deban cumplirse para poder establecer el diagnóstico. En consecuencia, las clasificaciones revisadas abordan el problema de definir los trastornos somatiformes con base en la falta de una manifestación (una causa física o médica) al especificar las manifestaciones que deban estar presentes, como la ansiedad y los pensamientos y conductas excesivos⁷.

Descartar el criterio de “médicamente inexplicable” no está exento de consecuencias y ha sido criticado en el trastorno por síntomas somáticos. Se ha aducido que los pacientes con trastornos médicos y con un motivo justificable para las manifestaciones somáticas pueden recibir un diagnóstico psiquiátrico inadecuado, con posibilidad de estigma social⁸. La especificación en el trastorno de estrés corporal de que “si un trastorno médico está ocasionando los síntomas o contribuyendo a ellos, el grado de atención claramente es excesivo en relación con su naturaleza y progresión”, tiene como propósito dirigir la atención a esta inquietud.

Un síntoma somático individual puede conducir a un diagnóstico de trastorno de estrés corporal o un trastorno por síntomas somáticos. Una buena justificación para esta revisión es que un solo síntoma, por ejemplo, el dolor, a veces puede ser tan problemático como múltiples síntomas somáticos. Sin embargo, se ha planteado que esta reducción del umbral para el diagnóstico puede dar por resultado una designación inadecuada de personas al parecer sanas, como portadoras de un trastorno psicológico⁸. Esta inquietud se aborda en el trastorno de estrés corporal mediante el requisito de otras manifestaciones, en particular las psíquicas asociadas, así como la alteración funcional importante, deben estar presentes antes que se pueda establecer el diagnóstico. Asimismo, se proporciona más información en las directrices somáticas propuestas, que pretende delimitar el trastorno de estrés corporal leve de las preocupaciones somáticas que pueden existir en las personas y que no precisan atención clínica.

Una de las diferencias importantes entre los enfoques propuestos en la ICD-11 y el DSM-5 es el nombre del trastorno prototipo. Si bien el DSM-5 ha retenido la palabra “somático”, la categoría propuesta en la ICD ha evitado este término del todo. Aunque ninguna designación puede evitar por completo el riesgo de connotaciones negativas y mal interpretaciones, una

designación más descriptiva que evita el término “somático” podría resultar más aceptable tanto para los pacientes como para los médicos de atención primaria.

Si bien el DSM-5 ha retenido la hipocondría (o ansiedad por la salud) dentro del grupo de trastornos por síntomas somáticos y afines, la propuesta actual para la ICD-11 ha ubicado a la hipocondría dentro del agrupamiento de los Trastornos Obsesivos-Compulsivos y Afines. La postura del DSM-5 está respaldada por evidencia que indica una presentación concomitante muy frecuente de la hipocondría con trastorno de somatización, así como estilos perceptuales cognitivos compartidos entre los dos trastornos. Por otra parte, la postura del Grupo de Trabajo de la ICD-11 está respaldada por hallazgos que asocian la cognición repetitiva y las conductas lo mismo que los patrones de activación neural relacionados con las tareas en las imágenes cerebrales con hipocondría¹. Asimismo, existe evidencia de que, a diferencia de los trastornos por somatización, la hipocondría responde a algunos tratamientos utilizados para los trastornos obsesivo-compulsivos y afines⁹.

Las nuevas propuestas para el trastorno de estrés corporal se están evaluando en forma sistemática en estudios de campo realizados como parte del proceso de revisión de la ICD. Estos estudios incluyen enfoques basados en internet, en los cuales un gran número de profesionales clínicos participan a través de la Red de Práctica Clínica Global (<http://gcp.network>), así como estudios de campo realizados en contextos clínicos. Cabe esperar que los hallazgos de los estudios de campo brinden oportunidades para un mayor fortalecimiento de la utilidad y la validez de las clasificaciones de las preocupaciones somáticas onerosas en la ICD-11 antes de su aprobación por la Asamblea Mundial de la Salud

Oye Gureje¹, Geoffrey M. Reed²

¹WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Neuroscience and Substance Abuse, Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; ²World Health Organization, Geneva, Switzerland and School of Psychology, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

O. Gureje es Presidente del Grupo de Trabajo de la WHO sobre trastornos de estrés corporales y disociativos. G.M. Reed es miembro de la Secretaría de la WHO, Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias. Los puntos de vista expresados aquí son de los autores y, con excepción donde se indica específicamente, no representan las posturas oficiales del Grupo de Trabajo de la WHO, el Grupo Asesor Internacional para la Revisión de los Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-10 o la WHO.

1. Gureje O. *Curr Opin Psychiatry* 2015;5:345-9.
2. Mayou R, Kirmayer LJ, Simon G et al. *Am J Psychiatry* 2005;162:847-55.
3. Creed F, Gureje O. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:556-67.
4. Voigt K, Nagel A, Meyer B et al. *J Psychosom Res* 2010;68:403-14.
5. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
6. First MB, Reed GM, Saxena S et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
7. Rief W, Martin A. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:339-67.
8. Frances A. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:530-1.
9. Greeven A, Van Balkom AJ, Visser S et al. *Am J Psychiatry* 2007;164:91-9.

DOI:10.1002/wps.20353

Terapia psicodinámica del trastorno obsesivo-compulsivo: principios de un enfoque manualizado

El trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) es un trastorno discapacitante crónico que se caracteriza por obsesiones recurrentes y compulsiones descontroladas. Investigaciones recientes indican que el OCD es más común de lo que se suponía antes¹. Se ha demostrado que la psicoterapia cognitiva conductual y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen la misma eficacia en el OCD², pero con tasas de entre un 50% y un 60% para la respuesta y un 25% o menos para la remisión³. En consecuencia, se necesita desarrollar más tratamientos eficaces.

Pese a la tradición clínica antigua de describir y tratar el OCD desde una perspectiva psicodinámica, no existe ningún tratamiento psicodinámico basado en evidencia. No obstante, investigaciones recientes sobre el trastorno por ansiedad parecen indicar que la terapia psicodinámica a corto plazo (STPP) guiada por manual puede ser un enfoque promisorio⁴. Aprovechando la STPP para los trastornos por ansiedad, se creó un modelo de STPP para el OCD el cual está basado en la terapia expresiva y de apoyo de Luborsky⁵. El tratamiento consta de doce módulos que incluyen tanto los elementos característicos de la terapia expresiva de apoyo (es decir, enfoque en el tema de la relación conflictual central, CCRT, y en la alianza para ayuda) y elementos adicionales de tratamiento específico del trastorno. A continuación se describe brevemente el tratamiento.

Al inicio del tratamiento se evalúa el CCRT relacionada con los síntomas de OCD. Un CCRT abarca tres componentes: un deseo (W, por ejemplo, impulsos agresivos o sexuales), una respuesta de otros (RO, por ejemplo, ser condenado) y una respuesta del yo (RS, por ejemplo, obsesiones o compulsiones)⁵. Enfocándose en el CCRT, el terapeuta relaciona los síntomas de OCD del paciente (RS) con sus deseos (o impulsos y afectos, W) y con las respuestas (esperadas) de otros (RO). El CCRT se presenta al paciente como su “fórmula para OCD”. Esta fórmula permite a los pacientes comprender su patrón de ansiedad y las reacciones de OCD. Traduce los síntomas del paciente en relaciones interpersonales (internas y externas).

Intensificar la comprensión cognitiva y emocional del paciente de sus síntomas y de comprender el CCRT representa el elemento expresivo (interpretativo) de la terapia de SE⁵. Una intervención expresiva que aborda el CCRT para el deseo compulsivo de Lady Macbeth de Shakespeare puede ser⁶: “Como hemos visto, su deseo compulsivo (RS) está relacionado con su agresividad, el asesinato de Duncan (W) y sus sentimientos de culpa (RO interiorizado). A través de sus rituales de deseo compulsivo, está tratando de deshacer su acción y obtener el alivio de sus sentimientos de culpa. Al lavarse las manos una y otra vez, está remplazando la pureza moral con limpieza física”.

Durante el tratamiento, el CCRT y sus componentes se dilucidan en las relaciones presentes y pasadas, incluyendo la relación del “aquí y ahora” con el terapeuta. En congruencia con la evidencia disponible⁷, cabe esperar que el trabajo a través del CCRT mejore la comprensión de los conflictos de los pacientes, reduzca sus síntomas de OCD y los ayude a adoptar conductas

más adaptativas (RS). Tanto en las sesiones como entre ellas, se les pide a los pacientes que trabajen con su fórmula de OCD, es decir, que vigilen sus emociones incluyendo sus componentes corporales, y que identifiquen los componentes del CCRT que conducen a ansiedad y OCD. Al hacerlo, los pacientes pueden lograr una mejor comprensión y concienciación de sus síntomas de OCD y un sentido de control (es decir, no sentirse impotente ante el OCD), pues esto último tiene especial importancia para los pacientes con OCD.

Establecer una alianza terapéutica segura se considera como el componente central del elemento de apoyo de la intervención. Luborsky⁵ ha formulado varios principios para establecer una alianza segura, por ejemplo, transmitir un sentido de comprensión y afectación o reconocer la capacidad creciente del paciente para trabajar en sus problemas de la misma manera que el terapeuta.

A fin de ajustar el tratamiento específicamente al OCD, integramos los elementos del tratamiento específico del trastorno que resultaron ser clínicamente útiles en el OCD en el modelo manualizado de la STPP⁸. Comprenden, por ejemplo:

- Diferenciar entre el pensamiento y la acción (por ejemplo, “si tienes deseos sexuales hacia esas mujeres jóvenes, esto no implica que realmente ha cometido adulterio).
- Mitigar el superego (consciencia) rígido e hiperrestricto que suele caracterizar a los pacientes con OCD⁸ (por ejemplo, no condenando al paciente por sus impulsos sexuales o agresivos, alentando al paciente a que se resista a las demandas estrictas del superego)⁷. El superego puede considerarse una parte del componente de RO del CCRT.
- La recomendación original de Freud de inducir a los pacientes con OCD a afrontar la situación temida y utilizar las experiencias desencadenadas para trabajar en el conflicto subyacente⁹, en otras palabras en el CCRT. El terapeuta puede hacerlo diciendo, por ejemplo, “cuando usted tiene estos pensamientos sexuales (agresivos, etc.) hacia mujeres jóvenes, le da miedo que algo terrible le vaya a ocurrir a su esposa. Al llevar a cabo sus rituales está tratando de evitar esto. Necesitamos trabajar en su expectativa, lo que implica no realizar sus rituales y tolerar el temor –y finalmente ver lo que ocurre–”.

Otros módulos son: a) informar al paciente sobre el trastorno y el tratamiento, b) abordar la ambivalencia y establecer metas de tratamiento, c) establecer un diálogo interno alentador, d) abordar la falta de respuesta (potencial) y la resistencia, y e) enfocarse en la terminación y prevención de la recaída.

Estamos planeando evaluar el enfoque presentado en un estudio aleatorizado controlado.

Falk Leichsenring, Christiane Steinert

Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Giessen, Giessen, Germany

1. Jacobi F, Hofler M, Siegert J et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23:304-19.

2. Romanelli RJ, Wu FM, Gamba R et al. *Depress Anxiety* 2014;31: 641-52.
3. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ et al. *Am J Psychiatry* 2005;162:151-61.
4. Keefe JR, McCarthy KS, Dinger U et al. *Clin Psychol Rev* 2014;34:309-23.
5. Luborsky L. *Principles of psychoanalytic psychotherapy. Manual for supportive-expressive treatment.* New York: Basic Books, 1984.
6. Freud S. *Obsessions and phobias.* London: Hogarth Press, 1962/1895.
7. Crits-Christoph P, Luborsky L. In: Luborsky L, Crits-Christoph P (eds). *Understanding transference: the CCRT method.* New York: Basic Books, 1990:133-46.
8. Lang H. *The inhibited rebel. Structure, psychodynamics and therapy of subjects with obsessive-compulsive disorders.* Stuttgart: Klett-Cotta, 2015.
9. Freud S. *Lines of advance in psycho-analytic therapy.* London: Hogarth Press, 1955/1919.

DOI:10.1002/wps.20339

La hipótesis del rechazo social en la esquizofrenia: problemas de medición y causalidad inversa

Hace once años, dos de los autores publicamos la hipótesis del rechazo social en la esquizofrenia, en un intento por encontrar un denominador común para varios factores de riesgo de la esquizofrenia. La hipótesis plantea que la experiencia crónica de ser excluido del grupo mayoritario conduce a un aumento en la actividad o sensibilización inicial del sistema dopaminérgico mesolímbico, lo que aumenta el riesgo del trastorno en el individuo^{1,2}.

La hipótesis puede explicar en cierto grado por qué un antecedente de migración, ser parte de un grupo minoritario étnico en desventaja (por ejemplo, grupo étnico afroestadounidense), crianza en un entorno urbano, IQ bajo, trauma infantil, abuso de drogas, alteraciones auditivas, homosexualidad^{3,4}, y tal vez también autismo, son factores de riesgo para la esquizofrenia.

Señalamos que la experiencia del rechazo no es un factor de riesgo específico ni suficiente o necesario para la esquizofrenia y que otros factores, como la vulnerabilidad genética, coparticipan en la determinación de la índole del resultado. Resulta interesante que los estudios por imágenes de neuroreceptores hayan comunicado indicios de sensibilización a la dopamina en sujetos no psicóticos con alteraciones auditivas o con un antecedente de trauma infantil, lo que respalda la hipótesis^{5,6}.

Sin embargo, existen al menos dos buenos motivos para criticar la hipótesis. En primer lugar, es difícil medir el rechazo social en seres humanos, ya que las evaluaciones basadas en entrevistas o cuestionarios están sesgadas por una tendencia a dar respuestas socialmente deseables. En segundo lugar, se podría aducir que muchos niños que llegan a presentar esquizofrenia muestran alteraciones motoras, cognitivas y sociales y que el rechazo social, por consiguiente, no es un factor causal, sino una consecuencia de un trastorno en el desarrollo neurológico ya presente antes del inicio de la psicosis e impulsado principalmente por factores genéticos.

Con respecto al primer problema, reconocemos que la hipótesis del rechazo social está basada en una interpretación de comparaciones de grupo (por ejemplo, migrantes frente a nativos, sujetos sordos frente a individuos con audición normal) y que no sabemos con certeza si las personas que desarrollan esquizofrenia son más “rechazadas” que otros. Esta situación contempla el riesgo de una falacia ecológica, lo que sería el caso si, por ejemplo, se observara que migrantes exitosos tuviesen un mismo riesgo de esquizofrenia que migrantes no exitosos. Sin embargo, sostenemos que la hipótesis del rechazo social es la interpretación más viable de los datos disponibles. El patrón de hallazgos para minorías étnicas

en Europa, por ejemplo, demuestra los máximos riesgos para los grupos menos exitosos y más discriminados: africano-caribeños y africanos negros en el Reino Unido, inuits en Dinamarca y marroquíes-neerlandeses en Países Bajos.

Con respecto al segundo punto de la crítica, estamos de acuerdo en que la esquizofrenia probablemente “comienza” mucho antes del inicio de la psicosis. Estudios de la Cohorte del Neurodesarrollo de Filadelfia, por ejemplo, han demostrado que individuos de 11 a 21 años de edad, que admiten síntomas psicóticos (pero que no cumplen los criterios para esquizofrenia) tienen retraso cognitivo, tienen una disminución del volumen de la sustancia gris de todo el cerebro y déficit de volumen de sustancia gris en la corteza frontal, temporal y parietal⁷. Es verdad que estos individuos tienen más probabilidades de llegar a presentar esquizofrenia que otros. Sin embargo, dado el hecho de que casi un 16% de todos los miembros de la cohorte admiten síntomas psicóticos, también es evidente que la mayoría no llegará a presentar el trastorno y que las alteraciones motoras, cognitivas, sociales o anatómicas son simplemente factores de riesgo o indicadores de riesgo del trastorno, no rasgos distintivos.

Proponemos que la epidemiología de la esquizofrenia respalda un rol de la exclusión social, pues es improbable que los genes que contribuyen al neurodesarrollo defectuoso también codifiquen migración, estado de minoría étnica en desventaja, crianza en un entorno urbano, IQ bajo, trauma infantil, abuso de drogas, homosexualidad, sordera y autismo. La hipótesis del rechazo social ofrece una explicación más sencilla de este patrón de hallazgos y merece más desarrollo y pruebas.

En primer lugar, puesto que sólo dos estudios analizaron el riesgo de esquizofrenia en individuos con una orientación no heterosexual, se necesitan más investigaciones sobre este tema. También se puede evaluar la hipótesis en otros diversos grupos discriminados, como aquellos que son físicamente menos atractivos, que albergan una incapacidad congénita o adquirida o un trastorno de identidad de género, etc.

En segundo lugar, es importante analizar si los individuos “rechazados” que presentan después esquizofrenia difieren de los otros sujetos rechazados en la forma en que hacen frente al rechazo. ¿Tienen más probabilidades de negar la precisa presentación del rechazo o atribuyen sus problemas a causas externas? Si niegan algún problema, ¿pueden las pruebas de asociación implícita revelar que están implícitamente conscientes de una posición inferior?

En tercer lugar, es posible llevar a cabo experimentos en el laboratorio.

Se puede exponer a los individuos a una evaluación negativa o al rechazo y analizar cuáles sujetos reaccionan presentando un incremento en los síntomas psicóticos leves.

En cuarto lugar, cualquiera de estos enfoques puede analizarse en modelos de interacción entre gen y rechazo social que, si se manifiesta, se sumaría a la validez de la noción del “rechazo” subyacente a efectos ambientales.

Por último, utilizando imágenes de neuroreceptores, se puede comparar la función de la dopamina entre miembros no psicóticos de grupos excluidos y no excluidos. Por ejemplo, un estudio prospectivo de la función dopaminérgica en migrantes, poco después de la llegada y después de un intervalo de varios años, una comparación de los resultados con los obtenidos en un grupo de control nativo, sería muy informativo.

En suma, la hipótesis parece proporcionar muchos caminos prometedores para investigar los patrones epidemiológicos que todavía carecen de una explicación satisfactoria.

Jean-Paul Selten^{1,2}, Jim van Os^{1,3}, Elizabeth Cantor-Graae⁴

¹Department of Psychiatry and Psychology, University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands, ²Rivierduinen, Leiden, The Netherlands; ³King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK; ⁴Division of Social Medicine and Global Health, Department of Clinical Sciences in Malmö, Lund University, Malmö, Sweden

1. Selten JP, Cantor-Graae E. Br J Psychiatry 2005;187:101-2.
2. Selten JP, van der Ven E, Rutten B et al. Schizophr Bull 2013; 39:1180-6.
3. Chakraborty A, McManus S, Brugha TS et al. Br J Psychiatry 2011;198:143-8.
4. Gevonden MJ, Selten JP, Myin-Germeys I et al. PsycholMed 2014;44:421-33.
5. Gevonden MJ, Booij J, van den Brink W et al. JAMA Psychiatry 2014;71:1364-72.
6. Oswald LM, Wand GS, Kuwabara H et al. Psychopharmacology 2014;231:2417-33.
7. Satterthwaite TD, Wolf DH, Calkins ME et al. JAMA Psychiatry 2016;73:515-24.

DOI:10.1002/wps.20369

Autoayuda Plus (SH+): un nuevo paquete de la WHO para el control del estrés

En congruencia con sus recomendaciones para el control del estrés¹, La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha desarrollado una nueva intervención psicológica para controlar el estrés y hacer frente a la adversidad. Esta nueva intervención está concebida para ser relevante en la adaptación a cualquier tipo de adversidad, lo que comprende pobreza crónica, violencia endémica en la población y basada en género, conflictos armados a largo plazo y desplazamiento. Está especialmente dirigida a lugares con enormes necesidades pero acceso humanitario limitado, como Siria y Sudán del Sur.

Tras la exposición a la adversidad, aumentan las tasas de diversos problemas de salud mental y de ansiedad no patológica. Al mismo tiempo, la mayoría de las personas afectadas por la adversidad no tienen acceso a apoyo a la salud mental y psicosocial². Sin especialistas en salud mental en el campo, sea para la prestación de servicios directos o para la capacitación y supervisión de no especialistas^{3,4}, es necesario establecer nuevos enfoques que puedan aplicarse sin una fuerza operativa amplia para la salud mental.

SH+ fue desarrollada para abordar estas necesidades. No precisa mucho tiempo de expertos para la implementación: en cambio, utiliza un formato de autoayuda con guía y se aplica a través de un curso de audio pregrabado, complementado con biblioterapia. El potencial de utilizar un curso para tener acceso a poblaciones a las que es difícil llegar se ha demostrado con anterioridad⁵. La evidencia para la biblioterapia también es promisorio⁶. Además, la investigación ha revelado que los programas de autoayuda guiados producen mejores resultados que la autoayuda “pura” (sin guía), y los efectos producidos por la autoayuda con guía son sorprendentemente similares al tratamiento psicológico en persona⁷. SH+ fue concebida para ser relevante para grandes segmentos de poblaciones afectadas por la adversidad: está concebida para aplicarse a diver-

sos diagnósticos, fácilmente adaptable a diferentes culturas y lenguajes, y significativa e inocua para las personas con y sin trastornos mentales. El programa fue ideado con expertos en tratamiento psicológico y salud mental global, y colaboradores en el campo humanitario. Fue objeto de análisis extenso por especialistas, de manera que 43 expertos externos analizaron la intervención.

El paquete de SH+ tiene dos componentes: un curso pregrabado y un libro de autoayuda. El material de audio pregrabado (adaptado a la localidad) se aplica a través de cinco sesiones de dos horas y en grupos de 20 a 30 personas. El material de audio imparte información clave sobre el control del estrés y guía a los participantes a través de ejercicios individuales y pequeñas charlas de grupo. Una guía escrita para el facilitador ayuda brevemente a facilitadores no especializados, capacitados para llevar a cabo el curso utilizando estos materiales de audio. Para aumentar los materiales del curso, un libro de autoayuda ilustrado analiza todo el contenido esencial y los conceptos. El libro –inspirado en una guía de autoayuda ilustrada existente⁸– contiene más de 400 ilustraciones y transmite puntos clave con texto mínimo. Fue redactado para ser útil un producto independiente y a la vez como un recurso clave para quienes participan en el curso.

El formato de SH+ es innovador por cuanto busca asegurar que se apliquen los componentes clave de la intervención según se pretendía a través del audio pre-grabado, sin la carga de la capacitación y la supervisión extensas. Este modo de aplicación ofrece perspectivas favorables para ayudar a las poblaciones a las que es difícil llegar: el paquete puede introducirse en áreas donde no sería factible la intervención psiquiátrica aplicada en forma habitual (por ejemplo, zonas distantes o zonas donde es limitado el acceso humanitario).

SH+ está basada en la terapia de aceptación y compromiso (ACT), una forma de psicoterapia cognitiva conductual con características distintivas⁹. ACT está basada en el concepto de que las tentativas existentes para suprimir pensamientos y sentimientos indeseados paradójicamente pueden empeorar estos problemas. En cambio, resalta el aprendizaje de nuevas formas para adaptarse a pensamientos y sentimientos difíciles –principalmente a través de los enfoques de atención plena– sin dejarlos que dominen, y a la vez, guían a las personas a que implementen pasos proactivos para vivir en una forma que sea congruente con sus valores. Se ha demostrado que la ACT es útil para una gama de problemas de salud mental¹⁰ y se ha utilizado satisfactoriamente en un formato de autoayuda guiada¹¹.

Los componentes del paquete de SH+ en la actualidad se están iniciando en un proyecto preliminar en Siria, con refugiados sirios en Turquía y con refugiados sudaneses del sur en Uganda del norte. Los comentarios iniciales han sido positivos. Se ha logrado la financiación para un estudio aleatorizado controlado a escala completa, para evaluar el curso de SH+ en Uganda más tarde este año.

Después de la evaluación y de cualquier revisión necesaria, el paquete de SH+ puede convertirse en parte del cúmulo creciente de intervenciones psicológicas de baja intensidad de la WHO. Pensar Sanamente (para la depresión perinatal)¹² y Manejo de Problemas Plus (PM+; aplicado en sesiones en persona)⁴ son las primeras dos de esta colección. En los próximos cinco años, la WHO diseñará y evaluará en forma rigurosa intervenciones psicológicas adicionales para diferentes grupos de edad y utilizando diferentes modelos de aplicación. Los especialistas en salud mental siempre serán esenciales para la supervisión y para el tratamiento de aquellos en quienes estas intervenciones son insuficientes. Sin embargo, estos programas de intervención potencialmente escalables pueden reducir el fiarse en los escasos especialistas, y con ello, cabe esperar que la atención psiquiátrica esté disponible en forma más amplia para los que la necesitan.

JoAnne E. Epping-Jordan¹, Russ Harris², Felicity L. Brown³, Kenneth Carswell⁴, Claudette Foley², Claudia Garcia-Moreno⁴, Cary Kogan⁵, Mark van Ommeren⁴

¹WHO Consultant, Seattle, WA, USA; ²WHO Consultant, Melbourne, Australia; ³Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA. ⁴World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁵University of Ottawa, Ottawa, Canada

Los autores son los responsables de los puntos de vista expresados en esta carta, que no necesariamente representan los puntos de vista, las decisiones o las políticas de las instituciones a las cuales están afiliados. SH+ fue desarrollada a través de fondos del United Nations (UN) Multi-Partner Trust Fund para la Acción Contra la Violencia Sexual en Conflicto de UN, y la Oficina del País de la WHO en Siria. Las pruebas con refugiados de Sudán del Sur en Uganda están apoyadas por la Iniciativa Research for Health in Humanitarian Crises (R2HC) de Humanitarian Assistance (ELHRA) financiada por el Departamento para Desarrollo Internacional y la Wellcome Trust del Reino Unido.

1. Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. *JAMA* 2013;310:477-8.
2. Tol WA, Barbui C, Galappatti A et al. *Lancet* 2011;378:1581-91.
3. World Health Organization and United Nations High Commissioner for Refugees. mhGAP Humanitarian Intervention Guide (mhGAP-HIG). Geneva: World Health Organization, 2015.
4. Dawson KS, Bryant RA, Harper Met al. *World Psychiatry* 2015;14:354-7.
5. Cuijpers P, Muñoz RF, Clarke GN et al. *Clin Psychol Rev* 2009;29:449-58.
6. den Boer PC, Wiersma D, Van den Bosch RJ. *Psychol Med* 2004;34:959-71.
7. World Health Organization. WHO mhGAP guideline update. Geneva: World Health Organization, 2015.
8. Harris R, Aisbett B. *The illustrated happiness trap*. Boston: Shambhala, 2013.
9. Hayes SC, Pistorello J, Levin M. *Couns Psychol* 2012;40:976-1002.
10. A-Tjak JGL, Davis ML, Morina N et al. *Psychother Psychosom* 2015;84:30-6.
11. Fledderus M, Bohlmeijer ET, Pieterse ME et al. *Psychol Med* 2012;42:485-95.
12. World Health Organization. *Thinking Healthy: a manual for psychosocial management of perinatal depression (WHO generic field-trial version 1.0)*. Geneva: World Health Organization, 2015.

DOI:10.1002/wps.20355

Incremento alarmante de suicidio en una población australiana indígena distante: un análisis de los datos de 2005 a 2014

A principios de 2016, una niña indígena de 10 años cometió suicidio en una comunidad desértica distante de Australia Occidental¹. Esta tragedia desencadenó la atención de los medios a nivel nacional o internacional, a lo cual siguieron demandas de mayores recursos para proporcionar prevención eficaz del suicidio en australianos indígenas. Debido a la falta de alguna información de referencia fiable con respecto a las tendencias de suicidio, llevamos a cabo una auditoría retrospectiva sin identificación de muertes por suicidio en esta región entre 2005 y 2014.

Publicaciones contemporáneas han descrito un incremento mundial en el suicidio en niños y jóvenes, que ahora ocupan las cinco principales causas de mortalidad en el grupo de 15 a 19 años de edad. La investigación en otros países desarrollados, como Canadá y Estados Unidos, ha identificado una

amplificación indígena de este fenómeno que obtuvo atención internacional². En cada uno de estos países, las poblaciones indígenas tienen su propia historia singular de conflicto social y cultural y de discriminación poscolonial continua y dificultades de ajuste³.

El suicidio indígena al parecer prácticamente ha sido desconocido en Australia durante los primeros 100 años después de la colonización europea del país⁴. Nuestra evaluación reveló que la región de Kimberley ahora tiene una de las tasas más altas de suicidio en el mundo (tasa ajustada a edad de 174 por 100.000 en 2014). Esta región forma la parte más septentrional del Estado de Australia Occidental, comprendiendo 500.000 km² de litoral adyacente al desierto interior. Aproximadamente un tercio de los 35.000 habitantes son australianos indígenas, dispersos en 200

poblados de tamaño variable, muchos accesibles únicamente por aire o senderos polvorientos, con condiciones de vida deficientes y niveles de educación significativamente bajos. Muchos han experimentado trauma complejo, lo que comprende desplazamiento de la familia, y tienen familiares que forzosamente se han llevado a custodia del estado o cuidado tutelar durante la infancia: las “generaciones robadas”^{5,6}. Como el proveedor de atención psiquiátrica de la población que sirve a la región, el Servicio de Salud Mental y Drogas de Kimberley registró detalles de suicidios en un registro sin identificación para los años 2005 a 2014. Estos informes, que fueron realizados internamente por personal y externamente por otros servicios de salud y la policía, ahora se han evaluado.

Los suicidios comunicados en décadas previas entre australianos indígenas en la región fueron los siguientes: 1 en la década de 1960, 3 en la década de 1970, 21 en la década de 1980 y 46 en la década de 1990⁷. Nuestro registro consignó un total de 125 muertes durante el periodo 2005-2014, lo cual probablemente es una subestimación. De estas, 102 (81%) se identificaron como australianos indígenas y 91 (73%) eran del género masculino. Esto proporcionó una tasa de suicidio ajustada a la edad de 74 por 100.000 en la región, en contraste con 10,6 por 100.000 para la población australiana general en 2012, y 11,4 por 100.000 a nivel mundial en el mismo año².

De los 102 suicidios indígenas, 69 (67%) eran menores de 30 años y 28 (27%) eran menores de 20 años. El suicidio en niños indígenas se incrementó espectacularmente durante este periodo y los suicidios en los niños de 14 años o menos aumentaron de 1 en los primeros 5 años (2005-2009) a 5 en los segundos 5 años (2010-2014).

Cuando los suicidios indígenas se estratificaron por mes, hubo una variación estacional, con un incremento de los suicidios durante la estación tropical “húmeda”. Solo 30% de los que cometieron suicidio habían previamente contactado o se habían remitido al Servicio de Salud Mental y Drogas de Kimberley, lo que señala que los diagnósticos de trastornos mentales de la ICD-10 y del DSM-5 pueden no ser un predictor satisfactorio de

suicidio indígena. En cambio se identificó la impulsividad (posiblemente debida a alcohol y toxicidad por cannabis complicada por trauma complejo) y se correlacionó con tasas más altas de suicidio indígena⁷. El ahorcamiento fue el método de suicidio en un 88% de los casos de indígenas.

Las respuestas actuales a este problema, aunque bien intencionadas, son fragmentadas y están financiadas por diversos programas de gobierno. Un enfoque colaborativo culturalmente informado y a largo plazo que se enfoque en la resistencia a la adversidad en niños puede ser la clave para la prevención eficaz del suicidio en la región de Kimberley^{7,8}. Factores de continuidad cultural identificados en las personas de las primeras naciones de Canadá se han relacionado con la prevención del suicidio⁸. Recomendamos que la financiación adicional se enfoque en la investigación y el desarrollo de programas eficaces para la resistencia a la adversidad en jóvenes indígenas que fortalezcan la identidad cultural.

Anita Campbell¹, Sivasankaran Balaratnasingam^{2,3}, Catherine McHugh⁴, Aleksandar Janca³, Murray Chapman^{2,3}

¹Kimberley Aboriginal Medical Services Council, Broome, WA, Australia; ²Kimberley Mental Health and Drug Service, Broome, WA, Australia; ³School of Psychiatry and Clinical Neurosciences, University of Western Australia, Perth, WA, Australia; ⁴Kimberley Population Health Unit, Broome, WA, Australia

1. News.com.au. Calls for nation action after girl, 10, commits suicide. March 9, 2016.
2. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
3. Elliott-Farrelly T. *Adv Ment Health* 2004;3:138-45.
4. Australian Bureau of Statistics. 2011 Census quickstats. Canberra: Australian Bureau of Statistics, 2013.
5. Jones IH, Horne DJ. *Soc Sci Med* 1973;7:219-28.
6. Hunter E, Milroy H. *Arch Suicide Res* 2006;10:141-57.
7. Hunter E. *Soc Sci Med* 1991;33:661-71.
8. Chandler MJ, Lalonde CE, Sokol BW et al. *Monogr Soc Res Child Dev* 2003; 68:1-130.

DOI:10.1002/wps.20356

Juego patológico: una adicción conductual

El juego patológico, también conocido como ludopatía compulsiva, se ha convertido en la primera adicción conductual no a sustancias reconocida en el DSM-5. En esta clasificación, varios trastornos de la categoría de Trastornos de Control de Impulsos no Clasificados en otra parte heterogénea del DSM-IV fueron clasificados de nuevo con base en datos recopilados durante el periodo del DSM-IV. Sin embargo, la clasificación del DSM-5 ha generado controversias y algunas opiniones académicas han sido a favor de dejar el juego patológico en el capítulo de trastornos del control de impulsos (véase, por ejemplo, Grant et al.¹ en esta revista).

Aquí proporcionamos un resumen de los argumentos que respaldan la clasificación del juego patológico como un trastorno adictivo (los argumentos “a favor”) y abordamos los argumentos planteados por colaboradores que están a favor de una nosología diferente (los argumentos en “contra”). En el lado “a favor”, se

pueden resaltar varios aspectos comunes entre el juego patológico y los trastornos por uso de sustancias. Entre estos factores comunes están sus bases neurobiológicas similares de la función cerebral y las características cognitivas². Estas comprenden similitudes en aspectos del procesamiento de recompensa entre el juego patológico y los trastornos por uso de sustancias que son diferentes a los trastornos por control de impulsos. Aunque estos últimos trastornos tienen aspectos recompensadores para el individuo, esta recompensa se basa en el reforzamiento negativo: las personas tienen una sensación de alivio después del acto. En contraste agudo, las adicciones inducidas por sustancias y el juego ofrecen reforzamiento positivo, al menos en las primeras etapas del proceso patológico², cuando las personas informan sentir un “placer” o estado de “fluencia”. Solo en las etapas posteriores predominan las características compulsivas y el reforzamiento negativo. Por otra parte, una mayor prominencia de los

estímulos vinculados a la conducta problemática es una característica central que comparten el juego patológico y los trastornos por uso de sustancias. En los dos trastornos, la expectativa de la recompensa es disfuncional independientemente del tipo de recompensa. La evidencia señala que los individuos con ludopatía compulsiva o uso de sustancias muestran un circuito de recompensas hiporreactivo. Estos resultados respaldan el punto de vista de que la disfunción dopaminérgica constituye una característica común de las adicciones relacionadas con sustancias y las conductuales, aunque se necesita más investigación².

Además, el juego patológico y los trastornos por uso de sustancias tienen características diagnósticas similares y las tasas de comorbilidad son altas². Hay imbricación en los tratamientos farmacológicos y conductuales. Existen vulnerabilidades genéticas y compartidas entre el juego patológico y los trastornos por uso de sustancias³ y se ha observado una presentación concomitante de juego patológico y trastorno por uso de sustancias en parientes en primer grado de individuos con juego patológico en comparación con familiares de los controles⁴.

Los argumentos en contra de una clasificación del juego patológico como un trastorno adictivo, como por ejemplo lo describe Grant et al.¹, pueden refutarse sin la necesidad de clasificar el juego patológico como un trastorno de control de los impulsos. Uno de los argumentos planteados es que es prematuro considerar el juego patológico como una adicción dado el hallazgo de factores de vulnerabilidad genética compartidos entre el juego patológico y la depresión mayor. Consideramos que la existencia de estos factores compartidos puede explicarse de otra manera, dado que los trastornos afectivos son los segundos trastornos concomitantes más frecuentes en el juego patológico, después de los trastornos por uso de sustancias. Además, también existe una susceptibilidad genética compartida entre la dependencia a sustancias (por ejemplo, nicotina⁵, cocaína⁵) y la depresión.

Otro argumento planteado es que no existe una utilidad clínica evidente para clasificar el juego patológico como una adicción por cuanto los enfoques terapéuticos diferentes a los utilizados en el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias pueden ser útiles para ese trastorno. Los ejemplos descritos son el litio y las terapias de exposición. Sin embargo, el litio tiene el potencial de reducir el juego excesivo con toda probabilidad debido a su eficacia en el tratamiento de los síntomas bipolares concomitantes más que el juego patológico en sí⁷. Estamos de acuerdo en que las terapias de exposición pueden ayudar a reducir los deseos de juego en el juego patológico. Sin embargo, este enfoque terapéutico también se ha utilizado satisfactoriamente

en los trastornos por uso de sustancias y es eficaz para reducir los deseos relacionados con drogas o con señales de drogas⁸.

Por último, al considerar la prevención, la clasificación del juego patológico puede tener una repercusión importante. Si bien el inicio y el curso de las adicciones pueden ser influidos profundamente por medidas preventivas⁹, esto no se ha demostrado para los trastornos por control de impulsos.

En resumen, los argumentos planteados por Grant et al.¹ no son suficientes para contrarrestar la clasificación del juego patológico como un trastorno adictivo en el DSM-5 y para justificar una clasificación diferente en la próxima ICD-11. Más bien, lo opuesto es lo aplicable. El juego patológico puede comprenderse mejor como una adicción “conductual”, en la cual el individuo no es adicto a una sustancia química recompensadora sino a una conducta que lo recompensa.

Karl Mann¹, Mira Fauth-Bühler¹, Susumu Higuchi², Marc N. Potenza³, John B. Saunders⁴

¹Department of Addictive Behavior and Addiction Medicine, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim/Heidelberg University, Mannheim, Germany; ²National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center, Yokosuka, Kanagawa, Japan; ³Departments of Psychiatry, Neurobiology and Child Study Center and CASAColumbia, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ⁴Centre for Youth Substance Abuse Research, University of Queensland, Brisbane, Australia; Disciplines of Psychiatry and Addiction Medicine, Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia

K. Mann y J.B. Saunders son miembros del Grupo de Trabajo sobre Trastornos Relacionados con Sustancias y Adictivos de la ICD-11. Los puntos de vista expresados en esta carta no son representativos de los puntos de vista de este grupo de trabajo. K. Mann y M. Fauth-Bühler contribuyeron en igual proporción a este artículo.

1. Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA et al. *World Psychiatry* 2014;13:125-7.
2. Fauth-Bühler M, Mann K, Potenza MN. *Addict Biol* (in press).
3. Lang M, Lemenager T, Streit F et al. *Eur Psychiatry* 2016;36:38-46.
4. Mann K, Lemenager T, Zois E et al. Submitted for publication.
5. Edwards AC, Kendler KS. *J Affect Disord* 2012;15:142:90-7.
6. Arango-Lievano M, Kaplitt MG. *Med Sci* 2015;31:546-50.
7. Hollander E, Pallanti S, Allen A et al. *Am J Psychiatry* 2005;162:137-45.
8. Vollstädt-Klein S, Loeber S, Kirsch Met al. *Biol Psychiatry* 2011; 69:1060-6.
9. Holder HD. *Am J Addict* 2001;10:1-15.

DOI:10.1002/wps.20373

Declaración de postura de la WPA sobre la identidad de género y orientación, atracción y conductas relacionadas con el mismo sexo

Las controversias recientes en muchos países parecen indicar la necesidad de esclarecer la orientación, atracción y conducta relacionadas con el mismo sexo (antes referida como homosexualidad). Al igual que otras organizaciones internacionales, la WPA considera que la orientación sexual es innata y está determinada por factores biológicos, psicológicos, del desarrollo y sociales.

Hace 50 años, Kinsey et al.¹ documentaron una diversidad de conductas sexuales entre las personas. Sorprendentemente para la época, describió que para más de 10% de los individuos esto incluía conductas sexuales con individuos del mismo sexo. La investigación subsiguiente en la población ha demostrado que alrededor del 4% de las personas se identifican con una orientación sexual hacia el mismo sexo (es decir, orientaciones homosexuales, lésbicas y bisexuales). Otro 0,5% se identifica con una identidad de género diferente al género asignado al nacer (por ejemplo, transgénero)². A nivel global, esto equivale a más de 250 millones de individuos. Hay una necesidad reconocida de desplazarse hacia una identidad de género no binaria.

Los psiquiatras tienen una responsabilidad social para abogar por una reducción de las desigualdades sociales para todos los individuos, lo que comprende las desigualdades relacionadas con la identidad de género y la orientación sexual.

Pese a un historial infortunado de perpetuación de estigma y discriminación, han transcurrido décadas desde que la medicina moderna abandonó la patologización de la orientación y la conducta del mismo sexo³. La Organización Mundial de la Salud (WHO) acepta la orientación al mismo sexo como una variante normal de la sexualidad humana⁴. El Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas⁵ aprecia los derechos de lesbianas, homosexuales, bisexuales y transgénero (LGBT). En dos sistemas importantes diagnósticos y de clasificación (ICD-10 y DSM-5), la orientación, la atracción y la conducta relacionadas con el mismo sexo no se consideran anormales.

Existe una evidencia de investigación considerable que indica que las conductas sexuales y la fluidez sexual dependen de una serie de factores⁶. Por otra parte, se ha demostrado de manera concluyente que los individuos LGBT tienen tasas más altas que las esperadas de trastornos psiquiátricos^{7,8}, y una vez que se reconocen sus derechos e igualdad estas tasas comienzan a descender⁹⁻¹².

Las personas con orientaciones sexuales diversas e identidades de género pueden tener bases para explorar opciones terapéuticas que las ayuden a vivir de manera más cómoda, reduzcan el estrés, hagan frente a la discriminación estructural y desarrollen un mayor grado de aceptación de su orientación sexual o identidad de género. Tales principios se aplican a cualquier individuo que experimente ansiedad relacionada con un aspecto de su identidad, lo que incluye individuos heterosexuales.

La WPA cree firmemente en el tratamiento basado en evidencia. No hay evidencia científica aceptable de que se pueda modificar la orientación sexual innata. Por otra parte, los llamados tratamientos de la homosexualidad pueden crear condiciones en las cuales florezcan el prejuicio y la discriminación, y pueden ser potencialmente perjudiciales¹³. Proveer cualquier intervención que pretenda “tratar” algo que no es un trastorno es completamente no ético.

1. La WPA sostiene el punto de vista de que las personas lesbianas, homosexuales, bisexuales y transgénero son y debieran considerarse como miembros valiosos de la sociedad, que tienen exactamente los mismos derechos y responsabilidades que todos los demás ciudadanos. Esto comprende un acceso igual a la atención sanitaria y a los derechos y responsabilidades que conlleva vivir en una sociedad civilizada.
2. La WPA reconoce la universalidad de la expresión del mismo sexo en las diferentes culturas. Mantiene la postura de que una orientación sexual hacia el mismo sexo en sí no implica disfunción psicológica objetiva o alteración en el juicio, la estabilidad o las capacidades vocacionales.

3. La WPA considera que la atracción, la orientación y la conducta relacionadas con el mismo sexo son variantes normales de la sexualidad humana. Reconoce la causalidad multifactorial de la sexualidad humana, la orientación, la conducta y estilo de vida. Reconoce la falta de eficacia científica de los tratamientos que intentan modificar la orientación sexual y resalta el daño y los efectos adversos de tales “terapias”.
4. La WPA reconoce el estigma social y la discriminación consecutiva de personas con orientación sexual del mismo sexo e identidad transgénero. Reconoce que las dificultades que afrontan son una causa importante de su ansiedad y hace un llamado para que se brinde apoyo psiquiátrico adecuado.
5. La WPA respalda la necesidad de despenalizar la orientación y conducta sexual relacionadas con el mismo sexo y la identidad de género transgénero y reconoce que los derechos de LGBT comprenden derechos humanos, civiles y políticos. También respalda las leyes anti-acoso, leyes anti-discriminativas para estudiantes, empleo y albergue; igualdad de migración; misma edad de leyes sobre consentimiento; y rechaza las leyes judiciales que imponen castigos penales más severos para la violencia motivada por prejuicio contra las personas LGBT.
6. La WPA resalta la necesidad de investigar y desarrollar intervenciones médicas y sociales basadas en evidencia que respaldan la salud mental de lesbianas, homosexuales, bisexuales e individuos transgénero.

Dinesh Bhugra¹, Kristen Eckstrand², Petros Levounis³, Anindya Kar⁴, Kenneth R. Javate⁵

¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College, London, London, UK; ²Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA; ³Addiction Institute of

New York, New York, NY, USA; ⁴Calcutta National Medical College & Hospital, Calcutta, India; ⁵The Medical City, Manila, Philippines

1. Kinsey AC, Pomeroy CB, Martin CE. Sexual behavior in the male. Bloomington: Indiana University Press, 1948.
2. Gates GJ. How many people are lesbian, gay, bisexual and transgender? <http://williamsinstitute.law.ucla.edu>.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
4. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural

disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.

5. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Born free and equal. Sexual orientation and gender identity in international human rights law. New York and Geneva: Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights, 2012.
6. Ventriglio A, Kalra G, Bhugra D. Sexual minorities and sexual fluidity. Unpublished manuscript, 2016.
7. Levounis P, Drescher J, Barber ME. The LGBT casebook. Washington: American Psychiatric Publishing, 2012.

8. Kalra G, Ventriglio A, Bhugra D. Int Rev Psychiatry 2015;27:463-9.
9. Gonzales G. N Engl J Med 2014;370:1373-6.
10. Hatzenbuehler ML, Keyes KM, Hasin D. Am J Publ Health 2009;99:2275-81.
11. Hatzenbuehler ML, O'Cleingh C, Grasso C et al. Am J Publ Health 2012;102:285-91.
12. Padula WV, Heru S, Campbell JD. J Gen Intern Med 2016;31:394-401.
13. Rao TSS, Jacob KS. Ind J Psychiatry 2012;54:1-3.

DOI:10.1002/wps.20340

Mejorando la educación, las políticas y la investigación en salud mental a nivel mundial: la función de los Centros de Colaboración de la WPA

La WPA, dentro de su Plan de Acción para 2014-2017¹, estableció una red de Centros de Colaboración para desarrollar iniciativas innovadoras en educación, políticas e investigación en salud mental. El propósito de esta red es crear reservas de información así como ofrecer consejo y guía práctica sobre enseñanza, políticas e investigación.

Los Centros de Colaboración de la WPA han sido asignados por el Presidente y el Comité Ejecutivo de la WPA durante un periodo de tres años en el primer caso, según los siguientes criterios: a) alta reputación científica a nivel nacional e internacional; b) situación preeminente en las estructuras de salud, investigación o académicas del país; c) alta calidad de liderazgo académico y de investigación; d) estabilidad en términos de logros, personal y recursos; e) disponibilidad para aplicar el Plan de Acción de la WPA; f) experiencia técnica clara y adecuada.

Las funciones de los Centros de Colaboración de la WPA son: a) reunir y difundir información sobre la salud mental; b) proporcionar capacitación y vínculos a centros clínicos y de investigación; c) construcción de capacidad de apoyo a nivel de país o regional; d) realizar y coordinar actividades educativas y de investigación con el apoyo de la WPA¹.

La red comprende ahora siete centros: el National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India; el Departamento de Psiquiatría, Universidad China de Hong Kong, Hong Kong; el Departamento de Psiquiatría, Universidad de Nairobi, Kenia; el Departamento de Psi-

quiatria y Salud Mental, Universidad de Cape Town, Sudáfrica; el Instituto de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Ain Shams, Cairo, Egipto; el Departamento de Psiquiatría, Barts y Escuela de Medicina y Odontología de Londres, Queen Mary University, Londres, Reino Unido; y el Departamento de Psiquiatría, Universidad de Nápoles SUN, Nápoles, Italia.

La red inició sus actividades en 2016, adoptando los principios de co-creación y la democratización del conocimiento. De hecho, el aprendizaje mutuo y los intercambios son extremadamente importantes para desarrollar nuevas soluciones que sean sustentables y basadas en evidencia, y para proporcionar mejor atención a pacientes en tiempos de limitaciones económicas, escasez de profesionales de la salud mental experimentados y obstáculos legales y políticos a la atención a la salud mental en todos los países³⁻⁵.

Los Centros de Colaboración proporcionarán oportunidades para becas en países con altos, medianos y bajos ingresos y difundirán programas, guías para el mejor ejercicio clínico, políticas compartidas e investigación de gran impacto para mejorar la atención a los pacientes y la salud mental pública. Otra prioridad es desarrollar proyectos compartidos de enseñanza y aprendizaje para estudiantes de medicina y residentes en psiquiatría^{6,7}. En el futuro, la red expandirá sus aspiraciones al promover la inclusión social, la protección de los derechos humanos en los entornos de cuidados y la adopción de intervenciones biopsicosociales complejas eficaces en el ejercicio clínico^{8,9}.

Las actualizaciones en las actividades promovidas por los Centros de Colaboración de la WPA serán compartidas y difundidas a través de documentos de normativa, actividades educativas y programas de capacitación.

Kamaldeep S. Bhui¹, Andrea Fiorillo², Dan Stein³, Tarek Okasha⁴, David Ndeti⁵, Linda Lam⁶, Santosh Chaturvedi⁷, Mario Maj²

¹Department of Psychiatry, Barts and London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK; ²Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy; ³University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ⁴Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁵Department of Psychiatry, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; ⁶Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁷National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India

1. Bhugra D. World Psychiatry 2014;13:328.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2015; 14:374-5.
3. Shidhaye R, Lund C, Chisholm D. Int J Ment Health Syst 2015;30:40.
4. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Lancet 2016;387:1672-85.
5. Patel V, Saxena S. N Engl J Med 2014; 370:498-501.
6. Stanghellini G, Fiorillo A. World Psychiatry 2015;14:107-8.
7. Baessler F, Riese F, Pinto da Costa M et al. World Psychiatry 2015;14:372-3.
8. Bhugra D. World Psychiatry 2015;14: 254.
9. Patel V. World Psychiatry 2015;14:43-4.

DOI:10.1002/wps.20360

