

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 3



2017

EDITORIALES

Los orígenes de la esquizofrenia en el desarrollo neurológico en la penumbra de la medicina genómica
D.R. WEINBERGER

225

ARTÍCULOS ESPECIALES

Esquizofrenia y el *continuum* del neurodesarrollo: evidencia derivada de la genómica
M.J. OWEN, M.C. O'DONOVAN

227

Estadificación en el trastorno bipolar: del modelo teórico a la utilidad clínica
M. BERK, R. POST, A. RATHEESH Y COL.

236

PERSPECTIVAS

La tercera ola de terapia cognitiva conductual y el aumento de la atención basada en proceso
S.C. HAYES, S.G. HOFMANN

245

El uso de la realidad virtual en la investigación y el tratamiento de la psicosis
L. VALMAGGIA

246

Grupos de apoyo a la salud mental en internet: ¿Es solo mucha charla o una intervención valiosa?
K.M. GRIFFITHS

247

Intervenciones de salud mental para las personas víctimas de desastres: qué no hacer
N. GREENBERG, S. WESSELY

249

FÓRUM – MEJORANDO LOS RESULTADOS EN LA PSICOSIS DE PRIMER EPISODIO

Mejorando los resultados del primer episodio de psicosis: un panorama general
P. FUSAR-POLI, P.D. MCGORRY, J.M. KANE

251

Comentarios

¿Cuáles son los componentes clave del tratamiento psicosocial óptimo en personas que se restablecen de un primer episodio de psicosis?

266

K.T. MUESER, S.M. GLYNN, P.S. MEYER-KALOS

Cuidando a los cuidadores: apoyo a las familias de personas con psicosis en etapa inicial
C. CORCORAN

267

Adoptando una perspectiva bleuleriana: ¿desempeñan un rol los síntomas negativos en el modelo de estadificación?
L. WUNDERINK

268

Intervención temprana en la psicosis: valores de p, normatividad y políticas
R. ROSENHECK

270

Una respuesta internacional para mejorar los resultados de la psicosis de primer episodio está justificada, pero se necesita más para lograrla
S. CHATTERJEE

271

Los servicios de intervención temprana son eficaces y se deben defender

272

M. NORDENTOFT, N. ALBERT

Avances y retos en la intervención temprana en la psicosis

274

A. MALLA, J. SHAH, S. LAL

Desplazando las intervenciones de después a antes del diagnóstico

275

I.E. SOMMER, C. ARANGO

Intervención temprana en la psicosis: mucho se ha hecho, mucho más por hacer

276

S. SINGH

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Comparación entre la extensión a tres años del servicio de intervención temprana y la atención habitual después de dos años de servicio de intervención temprana para el primer episodio de psicosis: un estudio clínico aleatorizado a ciego único

278

A. MALLA, R. JOOBER, S. IYER Y COL.

La eficacia de las intervenciones de salud mental a través de smartphone para los síntomas depresivos: un metanálisis de estudios aleatorizados controlados

287

J. FIRTH, J. TOROUS, J. NICHOLAS Y COL.

Estimación de la cobertura de tratamiento para las personas con trastornos por consumo de sustancias: un análisis de datos de las Encuestas Mundiales de Salud Mental

299

L. DEGENHARDT, M. GLANTZ, S. EVANS-LACKO Y COL.

Conducta sedentaria y niveles de actividad física en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático global y metanálisis

308

D. VANCAMPFORT, J. FIRTH, F.B. SCHUCH Y COL.

PUNTOS DE VISTA

Detección sistemática de la depresión: el contexto de la salud mental global

316

C.F. REYNOLDS 3RD, V. PATEL

Antidepresivos y riesgo de suicidio en la depresión

317

P. COURTET, J. LÓPEZ-CASTROMAN

La relevancia clínica de los subtipos cualitativamente distintos de depresión

318

L.V. KESSING, J.D. BUKH

¿Quiénes son los que presentan excelente respuesta al litio y por qué son importantes?

319

M. ALDA

CARTAS AL EDITOR

321

NOTICIAS DE LA WPA

329

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 15, Número 3  2017

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

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

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

EDICIÓN ESPAÑOLA

Comité Consultor: E. Baca (España), E. Belfort (Venezuela), C. Berganza (Guatemala), J. Bobes (España), E. Camarena-Robles (México), A. Cia (Argentina), 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

Los orígenes de la esquizofrenia en el desarrollo neurológico en la penumbra de la medicina genómica

La noción de que la esquizofrenia tiene sus orígenes mucho antes del surgimiento del síndrome clínico data de al menos Kraepelin, quien expresó que las peculiaridades de la conducta en los niños que más tarde manifiestan demencia precoz eran una expresión de la “alteración patológica” en esa época de la vida. En la década de 1920, E. Southard, Profesor de Psiquiatría y Neuropatología de Harvard, interpretó que sus hallazgos neuropatológicos en el tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia se originaron en el desarrollo. L. Bender, un psiquiatra y neuropatólogo influyente de Boston de la década de 1940, consideró la esquizofrenia como una “encefalopatía congénita”. B. Fish de la Universidad de California en Los Angeles comenzó en la década de 1960 una serie de estudios transcendentales en niños con alto riesgo y describió la “inmadurez” neurológica como un rasgo distintivo de estos individuos durante las primeras etapas de la infancia.

En 1986, en un artículo titulado *La patogenia de la esquizofrenia: una teoría del neurodesarrollo*¹, describí con detalle estas ideas anteriores en el contexto de dos principios neurológicos tradicionales: localización neuroanatómica de la función y las implicaciones del estado de maduración del cerebro para la traducción clínica. Aducía que la “lesión” en la esquizofrenia ocurría en una etapa temprana del desarrollo y afectaba a circuitos neurales distribuidos, que ninguna etiología tenía un monopolio sobre la patología subyacente, y que la heterogeneidad clínica y biológica refleja la variación interindividual en la magnitud de este trastorno.

Traté de conjuntar una mayor amplificación de estos principios un año más tarde en el artículo *Implicaciones del desarrollo cerebral normal en la patogenia de la esquizofrenia*², aduciendo que, si bien la patología relacionada con la esquizofrenia puede ocurrir durante el desarrollo temprano del cerebro, no era una explicación suficiente para el trastorno. Resalté el rol determinista que desempeña la maduración del cerebro en la expresión clínica de la psicosis y señalé que lo que es singular en relación con la esquizofrenia no es su patología ni su causa, sino la interacción de la patología con el curso normal de la maduración de los sistemas del cerebro que la afectan.

También planteé la posibilidad provocativa de que la patología en la esquizofrenia “puede no reflejar un fenómeno definido o proceso patológico siquiera, sino más bien un extremo del espectro del desarrollo que por motivos genéticos o de otra índole, un 0,5% de la población caerá en él”. En otras palabras, en vez de ser una enfermedad en el sentido tradicional, la esquizofrenia puede reflejar un déficit fisiológico cuantitativo del desarrollo, un factor “de susceptibilidad que parece heredarse”.

La relación de genes específicos con la esquizofrenia permitió un enfoque más detallado de esta historia, que P. Levitt y yo discutimos en el 2011³. Estudios de los defectos cromosómicos estructurales, como el síndrome velocardiofacial, el síndrome de Klinefelter y las deleciones de NRXN¹, ilustraban la variable expresividad clínica (“pleotropismo”) de estos factores genéti-

cos, de manera que los casos de esquizofrenia, autismo y discapacidad intelectual se relacionaban entre sí. Propusimos que, dado que la esquizofrenia no es algo que alguien tenga, sino un diagnóstico que alguien recibe, hace sentido considerar el síndrome no como una enfermedad, sino más bien como un estado de desarrollo y función del cerebro basado en una trayectoria del desarrollo alterada con repercusiones cambiantes durante toda la vida, de una manera muy parecida al autismo y a la discapacidad intelectual.

Los aspectos más detallados esclarecidos sobre la genética y la epigenética nos impulsaron a observar que la esquizofrenia al parecer es un proceso continuo en el desarrollo con otros trastornos de la conducta que se inician en la infancia, entre ellos el autismo, la discapacidad intelectual y la epilepsia, surgiendo tal vez de factores de riesgo biológico superpuestos que pueden tener covariables diferentes. La esquizofrenia refleja la carga de relativamente menos “ruido” de este grupo de alteraciones del desarrollo. Expropiamos los conceptos de C. Waddington para señalar también que, como individuos en una trayectoria de desarrollo específico que se desplaza hacia adelante, “las correcciones del curso sutiles desde la diferenciación temprana de las células y la construcción de circuitos se amplifican cada vez más si se complican a medida que el punto final fenotípico se vuelve cada vez más maduro y el circuito afectado asume funciones cada vez más complejas”. La esquizofrenia, señalábamos, implicaba alteraciones en las trayectorias moleculares que convergen en mecanismos de maduración relativamente tardíos para ajustar los microcircuitos corticales, lo que implica la interacción entre el glutamato y las neuronas GABA (ahora en general considerada como “equilibrio excitador - inhibitor”).

Desde el fondo de esta perspectiva, me parece que el artículo de Owen y O’Donovan⁴ que aparece en este número de la revista es muy oportuno e informativo. Estos investigadores han estado al frente de una generación de estudios genéticos transcendentales, basados en técnicas moleculares de desarrollo rápido para evaluar la variación genética a través del genoma y la disponibilidad de extensas muestras de sujetos de casos y controles generadas por equipos de investigadores que comparten datos de muchos centros de investigación internacionales. Los resultados de este trabajo han transformado permanentemente el panorama de la investigación psiquiátrica, desde su larga historia principalmente fenomenológica hacia una disciplina científica tradicional con conceptos objetivos sobre mecanismos causantes básicos.

En el centro de su discusión está la noción de un gradiente de neurodesarrollo, con imbricación genética y biológica entre la esquizofrenia y otros trastornos del desarrollo neurológico, tales como autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, discapacidad intelectual y epilepsia. Esta idea evolutiva ahora se fortalece con evidencia que analizan de variaciones relativamente raras pero putativamente perjudiciales, en los mismos genes y regiones genómicas que se relacionan con cada uno de estos síndromes, y la carga de variación perjudicial es mayor

en la discapacidad intelectual que en el autismo, en el cual es mayor que en la esquizofrenia.

Estos son esclarecimientos potencialmente originales. También cabe hacer notar que las relaciones genéticas compartidas en cada uno de estos trastornos abarcan grandes fracciones del genoma, lo que implica muchas y diversas vías para el riesgo. En general, en congruencia con sus conclusiones, estos hallazgos parecerían implicar una carga relativa de “ruido” del desarrollo que es un factor común en los trastornos del desarrollo neurológico, en el cual más “ruido” tiene un mayor impacto en la función y la adaptación. Menos congruente con esta noción, no obstante, es la imbricación entre variantes comunes y este espectro de trastornos del desarrollo. Datos actuales parecen indicar que la mayor parte del riesgo genético para la esquizofrenia es explicable por variantes comunes, y la imbricación aquí con trastornos del desarrollo neurológico más habituales, como la discapacidad intelectual y el autismo, es menos potente⁵.

También es importante señalar que compartir componentes genéticos con trastornos que surgen en una etapa temprana del desarrollo, aunque sugestivo, no establece un origen de la esquizofrenia en el neurodesarrollo. Una prueba más directa de esta posibilidad es el análisis de expresión diferencial en el cerebro fetal y posnatal de genes relacionados con la esquizofrenia y otros trastornos del desarrollo neurológico. Jaffe et al⁶ han demostrado que los genes relacionados con la esquizofrenia, el autismo y la discapacidad intelectual se expresan preferentemente durante la vida fetal, en contraste con los genes relacionados con el trastorno bipolar y los trastornos neurodegenerativos, que preferentemente se expresan después del nacimiento.

Es sorprendente que estos autores también encontraran que los cambios epigenéticos relacionados con la vida fetal son enriquecidos para los loci del estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) de la esquizofrenia y que los cambios epigenéticos en el cerebro relacionados con la enfermedad manifiesta también son enriquecidos para marcas epigenéticas fetales⁷. Los cambios epigenéticos alrededor de la época de inicio de la esquizofrenia sorprendentemente no se enriquecieron de los loci del GWAS y no se enriquecieron en los cerebros de individuos fallecidos que tenían esquizofrenia en la fecha de su muerte. Estos resultados sorprendentes parecen indicar que los sucesos genéticos y ambientales relacionados con el riesgo de esquizofrenia, al menos los que dejan marcas epigenéticas en los cerebros de pacientes con esquizofrenia, están relacionados principalmente con la vida fetal. Sin embargo, estos datos todavía son apoyo circunstancial para un origen de la esquizofrenia en el desarrollo neurológico. Tal vez la evidencia más sólida hasta el momento de un “fusil

humeante” son los datos recientes que muestran que una fracción considerable de los genes en los loci significativos del GWAS de la esquizofrenia influyen directamente en la biología y la salud placentarias y pueden pronosticar embarazo complicado, un factor de riesgo bien reconocido para la esquizofrenia⁸. Esto puede ofrecer nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias de prevención primaria en una etapa temprana de la vida.

Por último, una publicación reciente muy sugerente e influyente de Boyle et al⁹ plantea que “muchos rasgos complejos son impulsados por cantidades enormemente grandes de variaciones de efectos pequeños, los que potencialmente implican a la mayor parte de las variaciones reguladoras que están activas en tejido relevante para la enfermedad”. Los autores continúan señalando que el riesgo de la enfermedad es impulsado principalmente por genes sin relevancia directa para la enfermedad, pero que actúan como modificadores de procesos biológicos más fundamentales, tal vez relacionados con antecedentes genéticos e individuales y experiencia ambiental. Esta propuesta refleja la interrogante de si los trastornos psiquiátricos son realmente “enfermedades” más que estados variables de desarrollo del cerebro que tienen una forma específica de expresar dificultades en contextos ambientales particulares, con base en antecedentes genómicos, desarrollo y experiencia.

Si tal es el caso, el reto principal para la salud pública puede no estar en definir la genética, sino en definir el estado funcional del cerebro cuando más importa.

Daniel R. Weinberger

Lieber Institute for Brain Development; Departments of Psychiatry, Neurology and Neuroscience, and McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

1. Weinberger DR. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds). *The neurology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier, 1986:397-406.
2. Weinberger DR. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
3. Weinberger DR, Levitt P. In: Weinberger DR, Harrison PE (eds). *Schizophrenia*, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011:393-412.
4. Owen MJ, O'Donovan MC. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
5. Cross Disorders Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
6. Jaffe AE, Gao Y, Deep-Soboslay A et al. *Nat Neurosci* 2016;1:40-7.
7. Jaffe AE, Shin J, Collado-Torres L et al. *Nat Neurosci* 2015;1:154-61.
8. Ursini G, Punzi G, Chen Q et al. <http://biorxiv.org/content/early/2017/06/07/147207>.
9. Boyle EA, Li YI, Prichard JK. *Cell* 2017;169:1177-86.

DOI:10.1002/wps.20474

Esquizofrenia y el *continuum* del neurodesarrollo: evidencia derivada de la genómica

MICHAEL J. OWEN, MICHAEL C. O'DONOVAN

Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK

La idea de que las alteraciones que ocurren en una etapa temprana del desarrollo cerebral contribuyen a la patogenia de la esquizofrenia, a menudo designada como la hipótesis del neurodesarrollo, se ha llegado a aceptar ampliamente. Pese a esto, se considera que el trastorno es neurológicamente diferente, y por las implicaciones fisiopatológicas y clínicas, a los síndromes como los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y la discapacidad intelectual, que suelen presentarse en la infancia y se agrupan juntas como "trastornos del neurodesarrollo". Un punto de vista alternativo es que los trastornos del neurodesarrollo, que incluyen a la esquizofrenia, en vez de ser entidades etiológicamente definidas, se conceptúan mejor como trastornos que pertenecen a un proceso continuo etiológico y del neurodesarrollo en la que los síndromes clínicos principales reflejan la gravedad, el momento de presentación y el patrón predominante de desarrollo anormal del cerebro y las anomalías funcionales resultantes. También se ha señalado que, dentro del proceso continuo del neurodesarrollo, las enfermedades mentales graves ocupan un gradiente de alteración del neurodesarrollo decreciente de la manera siguiente: discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista, ADHD, esquizofrenia y del trastorno bipolar. Los estudios genómicos recientes han identificado un gran número de cambios de DNA con riesgo específico y ofrecen una prueba directa y robusta de las predicciones del modelo de progresión del neurodesarrollo y la hipótesis de gradiente. Se analizan con detalle estos hallazgos. No solo respaldan el punto de vista de que la esquizofrenia es un trastorno cuyos orígenes radican en las alteraciones del desarrollo del cerebro, sino que también comparte mecanismos de riesgo genético y patogénico con los trastornos del neurodesarrollo de inicio temprano (discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y ADHA). También respaldan la idea de que estos trastornos se hallan en un gradiente de gravedad, lo que implica que difieren en cierta medida tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la nosología, el ejercicio clínico y la investigación.

Palabras clave: Esquizofrenia, neurodesarrollo, autismo, ADHD, discapacidad intelectual, trastorno bipolar, genómica, variaciones en el número de copias.

(*World Psychiatry* 2017;15:227-235)

La hipótesis del neurodesarrollo ha sido el modelo dominante en el cual se ha llevado a cabo la investigación sobre la esquizofrenia desde los artículos influyentes de Weinberger¹ y Murray y Lewis² hace 30 años.

El avance conceptual crucial fue la propuesta de que el surgimiento de la esquizofrenia en la adolescencia o la adultez temprana podría explicarse por la interacción entre una "lesión" del cerebro en fase del desarrollo, originada por factores genéticos y ambientales, y procesos del desarrollo normal. De acuerdo con este punto de vista, a medida que se desarrolla el cerebro y asume funciones nuevas y más complejas, puede resultar evidente la repercusión de las alteraciones del neurodesarrollo temprano.

La idea de que la esquizofrenia podría tener sus orígenes en alteraciones del neurodesarrollo inicial no era nueva, y tanto Kraepelin como Bleuler estaban al tanto de que los antecedentes del desarrollo de las personas con esquizofrenia podían ser anormales³. Sin embargo, la hipótesis del neurodesarrollo integró hallazgos que implicaban exposiciones ambientales tempranas, como lesión obstétrica, con los de la neurociencia clínica y básica que implicaban alteración cognitiva y disfunción cortical, y evidencia de desviación "prepatológica" del desarrollo. Crucialmente, proporcionó un modelo para explicar cómo las anomalías del desarrollo temprano podían manifestarse como psicosis en la adolescencia tardía y en la adultez temprana cuando la esquizofrenia se presenta típicamente, y explicaba la imposibilidad de identificar mecanismos neurodegenerativos, traumáticos o neurotóxicos en estudios *post mortem*¹.

EL CONTINUUM DEL NEURODESARROLLO

Si bien la hipótesis del neurodesarrollo ha tenido enorme influencia en los límites de la investigación de la esquizofrenia, en gran parte se siguen pasando por alto sus implicaciones más amplias para la nosología, el diagnóstico, el tratamiento, la investigación y la prevención⁴.

A pesar de la aceptación general de que la esquizofrenia tiene una base sustancial en el neurodesarrollo, el trastorno sigue considerándose por lo general como diferente desde el punto de vista nosológico, y por implicación desde los puntos de vista fisiopatológico y clínico, a los síndromes como los trastornos del espectro autista, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y la discapacidad intelectual, que suelen presentarse en la infancia y se agrupan en conjunto como "trastornos del neurodesarrollo"⁵.

Esta separación pasa por alto varias observaciones clave^{4,6-9}. En primer lugar, hay muchas similitudes clínicas y otras fenotípicas entre la esquizofrenia y los síndromes del neurodesarrollo en la infancia^{7,9}. Estas por lo general se han pasado por alto debido a la importancia que se le ha dado a los síntomas psicóticos en la esquizofrenia tanto por investigadores como por profesionales clínicos. Este enfoque en los síntomas que suelen presentarse después de la infancia ha apartado la atención del hecho de que la esquizofrenia comparte con los trastornos del neurodesarrollo en la infancia alteraciones de la cognición, que a menudo se presentan antes de la desorganización psicótica, una mayor frecuencia en los hombres, y relaciones con grados variables de retraso del desarrollo, signos neurológicos blandos

y anomalías motoras. En segundo lugar, no hay límites diagnósticos claros entre estos trastornos, y existe una comorbilidad significativa entre ellos que se oscurece por el empleo de jerarquías diagnósticas o exclusiones, cambio en el tipo de síntomas predominante y configuraciones de servicio⁴. En tercer lugar, una serie de factores de riesgo ambientales, sobre todo las que repercuten en el desarrollo inicial del cerebro, son compartidas a través de estos trastornos^{4,9}. Por último, y como señal más evidente, hace alrededor de 10 años comenzó a surgir evidencia, sobre todo de estudios de variaciones de número de copias infrecuentes, de que los trastornos del neurodesarrollo en la infancia como la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista y el ADHD comparten alelos de riesgo genético específicos entre sí y con la esquizofrenia^{4,6}.

La consideración de estos aspectos nos condujo a reevaluar la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia y proponer un nuevo modelo, el *continuum* del neurodesarrollo^{4,6}, en la cual los trastornos del neurodesarrollo, incluida la esquizofrenia, se observan como entidades que representan la diversa gama de desenlaces que se producen por las alteraciones o la desviación del desarrollo del cerebro. Este modelo se basó en la evidencia emergente de los factores de riesgo genético y ambiental compartidos y pronostica que probablemente son mecanismos patogénicos superpuestos.

En consecuencia, los trastornos del neurodesarrollo en la infancia (como la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista y el ADHD) y los trastornos psiquiátricos en el adulto (que incluyen tanto a la esquizofrenia como al trastorno bipolar), en vez de ser entidades etiológicamente definidas, podrían conceptuarse mejor como problemas que yacen en un *continuum* o espectro etiológico y del neurodesarrollo, en el que los principales síndromes clínicos reflejan la gravedad, el momento de presentación y el patrón predominante del desarrollo anormal del cerebro y las anomalías funcionales resultantes, al igual que los efectos modificadores de otros factores genéticos y ambientales^{4,6}.

Este enfoque acepta que los sistemas diagnósticos actuales tienen alguna utilidad para definir grupos de casos que están más estrechamente relacionados que por el azar, pero considera los diagnósticos categóricos actuales como divisiones arbitrarias de lo que en consecuencia es un panorama etiológico, patogénico, del desarrollo y clínico continuo. Las implicaciones de esto para la investigación y el ejercicio clínico son sustanciales^{4,8}.

La noción de un espectro o progresión en los trastornos del neurodesarrollo en la infancia no era nueva^{10,11}, pero expandimos esto a través de la división nosológica hasta ahora profunda entre los trastornos del neurodesarrollo en la infancia y los trastornos psiquiátricos que se presentan en la edad adulta, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Ulteriormente, otros han hecho un planteamiento similar¹².

EL GRADIENTE DEL NEURODESARROLLO

También hemos propuesto una conceptualización más refinada y evaluable: la hipótesis del gradiente del neurodesarrollo. Esta plantea, que, dentro del espectro del neurodesarrollo, varias enfermedades mentales ocupan un gradiente de alteración decre-

ciente del neurodesarrollo de la manera siguiente: discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista, ADHD, esquizofrenia y trastorno bipolar^{4,6,8}. La gravedad de la alteración del neurodesarrollo está catalogada por una serie de características. Estas comprenden edad típica al inicio (congénita para la discapacidad intelectual, en la infancia temprana para los trastornos del espectro autista, adolescencia para la esquizofrenia) así como la gravedad de la alteración cognitiva concomitante y la persistencia de la alteración funcional (Fig. 1).

Al igual que todos los modelos, el de un gradiente del neurodesarrollo ciertamente es una simplificación excesiva. Los trastornos del neurodesarrollo claramente difieren a lo largo de una serie de dimensiones clínicas adicionales, y probablemente también hay diferencias mecanicistas, pero plantea que el grado de alteración del neurodesarrollo en la actualidad es la más reconocible de estas características. Hace predicciones claras en torno a la importancia relativa en el espectro del neurodesarrollo de las clases más nocivas de mutaciones raras, como variaciones con un gran número de copias y variaciones de codificación raras. También permite hacer predicciones en torno a la magnitud relativa de la disfunción cerebral (número de estructuras y circuitos afectados) en los diversos síndromes clínicos y las relaciones y similitudes probables entre los trastornos de acuerdo con su posición relativa en el gradiente.

En los últimos años, ha habido evidencia creciente de estudios de familia para un riesgo genético compartido, así como independiente, entre diferentes trastornos psiquiátricos del adulto, y entre los trastornos del adulto y los trastornos del neurodesarrollo en la infancia^{7,13-16}. Así mismo, se ha acumulado evidencia de que la esquizofrenia comparte factores de riesgo ambiental con los trastornos del neurodesarrollo en la infancia, sobre todo los que probablemente indican la alteración temprana del neurodesarrollo¹⁷⁻²¹. Al mismo tiempo, ha habido abundantes estudios genómicos extensos, cada vez mejor potenciados, de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia, sobre todo los trastornos del espectro autista y la discapacidad intelectual, y de trastornos psiquiátricos del adulto, en particular la esquizofrenia.

En contraste con la exposición a factores ambientales, que por lo general son indicadores de riesgo más que factores causantes documentados, la identificación de un gran número de cambios de DNA con riesgo específico ofrece una prueba directa y robusta de las predicciones del modelo de *continuum* y la hipótesis de gradiente, y por este motivo se considera con detalle en este artículo.

GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA

El riesgo genético para la esquizofrenia es conferido por alelos tanto infrecuentes como comunes distribuidos en todo el genoma²². El análisis publicado más extenso de datos de estudios de asociación de todo el genoma (hasta 36.989 casos y 113.075 controles que incluyeron datos de replicación) identificó un total de 108 loci definidos en forma conservadora que contienen alelos de riesgo comunes, y que cumplen la significación para todo el genoma²³.

Estos loci robustamente implicados tienen acceso a solo una pequeña fracción del número total de alelos comunes que inter-

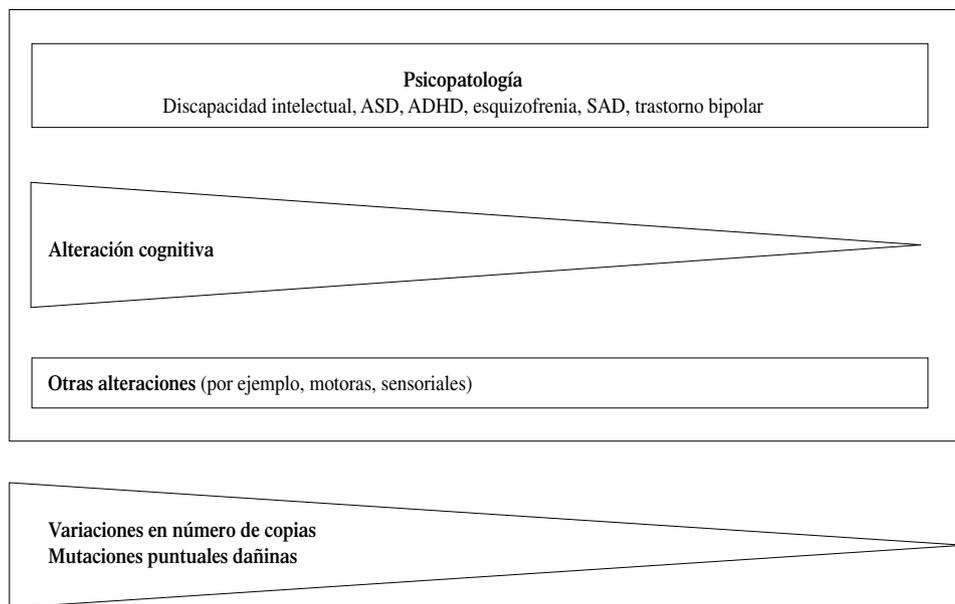


Figura 1. El *continuum* del neurodesarrollo. Este muestra los dominios diferentes de desenlace de la alteración del neurodesarrollo. También muestra la relación hipotética entre la gravedad de la alteración del neurodesarrollo y los síndromes psiquiátricos y el grado de alteración cognitiva asociada. También se representa la repercusión relativa de las variaciones en el número de copias y de mutaciones puntuales dañinas. ASD, trastorno del espectro autista; ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; SAD, trastorno esquizoafectivo.

vienen en conferir el riesgo para la esquizofrenia, y estudios de los efectos masivos de variaciones comunes han señalado que entre una mitad y un tercio del riesgo genético de la esquizofrenia es conferido por alelos comunes genotipificados mediante matrices de estudios de asociación de todo el genoma actuales^{24,25}.

Estimaciones recientes parecen indicar que puede haber muchos millares de alelos de riesgo común para la esquizofrenia, de manera que 71%-100% de las regiones de 1 Mb contienen un locus para la esquizofrenia²⁶.

Además de los alelos comunes, cada uno de los cuales confiere únicamente un pequeño incremento en el riesgo individual (cociente de probabilidades, OR < 1,2), un número relativamente pequeño de variaciones de números de copias se relacionan con incrementos sustanciales en el riesgo individual, con OR de 1,5 a > 50^{27,28}. Un metanálisis reciente de variaciones de número de copias potenciales previamente implicadas identificó de manera robusta once variaciones específicas como factores de riesgo para la esquizofrenia²⁸. Estas variaciones en el número de copias relacionadas con la esquizofrenia son en extremo raras y se han encontrado en 1 de cada 200 a 1 en varios millares de personas con el trastorno, y han precisado tamaños de muestra considerables para implicarlas en forma segura²⁸.

Se ha demostrado que la carga de variaciones de número de copias de >500 kb para todo el genoma aumenta significativamente en la esquizofrenia en comparación con controles aun después de excluir loci de riesgo conocidos²⁹, lo que señala la existencia de variaciones de riesgo para la esquizofrenia adicionales. En tiempos más recientes, una investigación de todo el genoma que aplicó una producción de análisis centralizada a una cohorte de esquizofrenia de 21.094 casos y 20.227 contro-

les³⁰ informó un enriquecimiento global de carga de variaciones de número de copia en casos, que persistió después de excluir loci implicados en estudios previos. Se obtuvo evidencia significativa de todo el genoma para ocho loci, y se encontró un apoyo sugestivo para ocho loci potenciales de susceptibilidad y protectores adicionales.

La mayor parte de las variaciones de número de copias específicas definitivamente relacionadas con la esquizofrenia afectan a múltiples genes. La excepción a esto son las deleciones de NRXN1^{28,31}, el gen que codifica a la proteína de adhesión celular presináptica neurexina 1. A fin de inferir los mecanismos biológicos a través de los cuales variaciones en el número de copias multigénicas contribuyen a la enfermedad, los investigadores han tratado de identificar si los genes afectados por variaciones relacionadas con la esquizofrenia son enriquecidos para series de genes funcionalmente relacionados. Esto suele denominarse análisis de vía. Estudios en los que se utiliza este enfoque han generado hallazgos notablemente congruentes. Las variaciones relacionadas con esquizofrenia son enriquecidas para genes sinápticos^{30,32-36}, y sobre todo los que codifican miembros del receptor de N-metil-D-aspartato y complejos de proteína asociados al citoesqueleto regulado por la actividad neuronal, los cuales tienen importancia para la señalización glutamatérgica y la plasticidad sináptica^{30,34,36}. Un extenso estudio reciente de casos y controles demostró que las variaciones de número de copias de caso también son enriquecidas para genes que intervienen en la neurotransmisión GABAérgica³⁶.

Por último, investigaciones recientes a gran escala utilizando enfoques de secuenciación de nueva generación, predominantemente secuenciación de exoma hasta la fecha, han demostrado que variaciones de codificación raras que cambian la secuencia

de DNA en uno o en algunos nucleótidos son enriquecidas en vías de genes específicas, sobre todo las que intervienen en la función sináptica, incluidos muchos de los implicados en estudios de variaciones de número de copia³⁷⁻³⁹, y que las variaciones ultra raras destructoras de genes y putativamente dañinas para las proteínas son más abundantes en la esquizofrenia que en controles³⁹. Por último, variaciones de codificación raras con pérdida de la función en un gen que codifica a la histona metil transferasa SETD1A han demostrado relación con la esquizofrenia⁴⁰. Este es el primer gen implicado en la esquizofrenia mediante la secuenciación del exoma en niveles de significación estadística de todo el genoma con corrección de Bonferroni y, cuando se combinan con evidencia de variante común previa⁴¹, apunta a la remodelación de cromatina, específicamente la metilación de histona H3K4 como un mecanismo importante en la patogenia de la esquizofrenia.

ESTRUCTURA GENÉTICA COMPARATIVA DE LA ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Variaciones en el número de copias

Un impulso importante para el modelo de progresión y la hipótesis de gradiente provino de la observación de que variaciones de número de copias raras específicas que se relaciona significativamente con la esquizofrenia también se relacionan con una gama de otros trastornos del neurodesarrollo, como los trastornos del espectro autista, el ADHD y la discapacidad intelectual^{31,42,43}.

Aunque no se han realizado estudios de población objetivos hasta el momento, es evidente que la gravedad del desenlace del neurodesarrollo relacionada con las variaciones en el número de copias es muy variable, y los fenotipos fluctúan desde la alteración cognitiva leve en algunos individuos^{44,45} hasta la esquizofrenia, el autismo, el ADHD o la discapacidad intelectual en otros^{42,46}. Así mismo, la evidencia indica que esto refleja un pleotropismo verdadero más que heterogeneidad resultante del carácter multigénico de la mayor de las variaciones en el número de copias⁴⁷.

El apoyo a la hipótesis del gradiente del neurodesarrollo ha surgido de una serie de observaciones. En primer lugar, Girirajan et al⁴⁸ demostraron que en niños la densidad de las variaciones en el número de copias extensas se correlacionaba positivamente con la gravedad de los trastornos del neurodesarrollo en la infancia, siendo mayor en la discapacidad intelectual que en los trastornos del espectro autista, y mayor en los trastornos del espectro autista con discapacidad intelectual que en aquellos sin esta. En segundo lugar, Kirov et al⁴⁶ observaron que la carga de las variaciones en el número de copias raras extensas implicadas en los trastornos del neurodesarrollo es mayor en casos de retraso del desarrollo, autismo o malformaciones congénitas que en la esquizofrenia. Para la mayor parte de las variaciones, la penetrancia para los trastornos del desarrollo de inicio temprano fue mayor que para la esquizofrenia; es importante que esto no solo fue aplicable a las variaciones rigurosamente identificadas primero en los trastornos de la infancia, sino también para las

variaciones identificadas inicialmente en la esquizofrenia, minimizando por tanto el sesgo.

Por otra parte, estudios de pacientes con trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastornos del neurodesarrollo congénitos remitidos a clínicas de genética clínica para análisis de micromatriz cromosómica han resaltado 90 loci enriquecidos para variaciones en el número de copias en estos trastornos, aunque no todos definitivamente están implicados. Resaltando la imbricación entre estos trastornos y la esquizofrenia, toda variante relacionada con la esquizofrenia se halla en esta serie de 90 variaciones de número de copias para el trastorno del neurodesarrollo en la infancia. Además, en un estudio reciente de más de 20.000 casos de esquizofrenia, incluso después de excluir loci de esquizofrenia conocidos, las variaciones en el número de copias relacionadas con la discapacidad intelectual fueron masivamente enriquecidas en grado significativo en pacientes con esquizofrenia⁴⁹, lo que respalda el punto de vista de que muchas variaciones adicionales relacionadas con la discapacidad intelectual también confieren riesgo para la esquizofrenia, pero con una penetrancia reducida.

La evidencia indica que las extensas variaciones de números de copias están relacionadas menos intensamente con el trastorno bipolar que con la esquizofrenia⁵⁰ y, donde se han hecho comparaciones directas, se encontraron de hecho variaciones raras considerables significativamente menos comunes en el trastorno bipolar que en la esquizofrenia⁵¹⁻⁵⁴. Estos hallazgos no descartan la participación de las variaciones en el número de copias en loci específicos en la susceptibilidad al trastorno bipolar⁵³: en efecto, hay fuerte evidencia de que las duplicaciones de 16p11.2 que se relacionan con la esquizofrenia se asocian también al trastorno bipolar⁵³. Sin embargo, ahora está claro que variaciones en el número de copias relativamente grandes que contribuyen a los trastornos del neurodesarrollo en la infancia y ninguna cognición alterada en poblaciones no clínicas, contribuyen menos a la susceptibilidad al trastorno bipolar que a la esquizofrenia. Esto es congruente con el nivel generalmente más elevado de función cognitiva y alteración menos persistente que se observa en el trastorno bipolar, y respalda el punto de vista de que este trastorno yace entre la esquizofrenia y controla el gradiente del neurodesarrollo (Fig. 1).

La hipótesis del gradiente del neurodesarrollo predice además que, entre los casos bipolares, aquellos con alteraciones cognitivas o inicios más tempranos demostrarían una densidad más alta de variaciones en el número de copias extensas. Ya hay cierta evidencia aunque no definitiva que respalda esto^{55,56}.

Los trastornos del neurodesarrollo, incluida la esquizofrenia, se relacionan con una disminución de la fecundidad⁵⁷. Por tanto, mutaciones que confieren muy alto riesgo para estos trastornos, debieran ser raras en la población debido a la fuerte selección negativa, y la frecuencia en la población, hipotéticamente, debiera ser una función de esa presión de selección por contraposición a la tasa de reemplazo o por mutación *de novo*. Tal relación postulada entre la presión de selección y la tasa de mutación *de novo* recientemente se ha demostrado en forma empírica para las variaciones del número de copias relacionadas con el trastorno del neurodesarrollo⁴⁶. Suponiendo que la alteración del neurodesarrollo sea un factor importante que favorezca la pérdida de la fecundidad, esto conduce a la predicción de que la contribución relativa de las mutaciones *de novo* a diferentes trastornos del

neurodesarrollo se debiera correlacionar con su posición en el gradiente de neurodesarrollo propuesto.

Lamentablemente, son difíciles las comparaciones precisas de la tasa de mutación *de novo* entre los diagnósticos, pues no ha habido pruebas directas basadas en arreglos idénticos, umbrales de tamaño de mutación y muestras epidemiológicamente verificadas completamente representativas de cada diagnóstico. Sin embargo, los hallazgos hasta el momento en general son congruentes con las predicciones de la hipótesis del gradiente del neurodesarrollo. Por ejemplo, se ha informado⁵⁸ que la frecuencia de mutaciones *de novo* grandes (>100kb) en el trastorno bipolar (2,2%) es intermedia entre la esquizofrenia (4,3%) y los controles (1,5%). Un extenso estudio considerable del autismo⁵⁹ reveló una tasa de mutación *de novo* del 5,2% en casos y del 1,6% en hermanos no afectados. Por último, un extenso estudio reciente de la discapacidad intelectual comunicó una tasa *de novo* del 11,5% para las mutaciones raras⁶⁰.

Variantes de codificación raras

Como hemos visto, las mutaciones específicas que confieren un alto riesgo individual para los trastornos del neurodesarrollo posiblemente son raras, y se necesitaran muestras extensas para implicarlas en los estudios de casos y controles. Sin embargo, como es el caso para las variaciones en el número de copias, en personas con trastornos del neurodesarrollo, las variaciones de codificación raras con muy alto riesgo probablemente están enriquecidas entre las mutaciones que ocurren *de novo*.

Una carga de mutaciones mayor que la esperada que resultó ser funcionalmente perjudicial, las mutaciones *de novo* con pérdida de la función y de aminoácido previstas por los algoritmos como dañinas, claramente se observan en la discapacidad intelectual y en los trastornos del espectro autista^{40,56,61}. La carga *de novo* en la esquizofrenia es mucho menos acentuada, pero no obstante está claramente presente con respecto a las mutaciones con pérdida de la función⁴⁰, sobre todo en genes que están muy limitados por la selección natural y en los cuales las mutaciones con pérdida de función tienen más probabilidades de ser dañinas⁶². Cuando el enriquecimiento relativo de las mutaciones *de novo* se compara entre los trastornos, las tasas son más altas en la discapacidad intelectual que en los trastornos del espectro autista y más alta en los trastornos del espectro autista que en la esquizofrenia^{37,40,61,62}, en congruencia con las predicciones de la hipótesis del gradiente.

Así mismo hay evidencia de que los pacientes con esquizofrenia y discapacidad intelectual tienen un mayor enriquecimiento de variaciones dañinas raras en genes muy restringidos y genes del trastorno del desarrollo, pero que existe un enriquecimiento más débil pero significativo en la población más general con esquizofrenia⁶². Además, incluso entre las personas con esquizofrenia que no tienen discapacidad intelectual, la tasa de mutaciones *de novo* con pérdida de la función es más alta en las que tienen un logro educacional más deficiente³⁷. Estos hallazgos son congruentes con los de los trastornos del espectro autista, en los cuales la carga de mutaciones *de novo* se correlaciona positivamente con el grado de alteración cognitiva⁶³.

También podemos explorar si los mismos genes, o series de genes funcionalmente relacionados, tienden a estar implicados

en los trastornos del neurodesarrollo, y esto parecería ser el caso. Los genes afectados por las mutaciones *de novo* con pérdida de la función en la esquizofrenia son enriquecidos para los afectados por esta misma clase de mutación en personas con trastornos del espectro autista y discapacidad intelectual³⁷. Los genes y los sitios de mutación estuvieron más altamente conservados en la discapacidad intelectual, luego en los trastornos del espectro autista, y se conservaron menos los de la esquizofrenia. Cuando se toman en cuenta las mutaciones con pérdida de función en genes muy restringidos, se observa un patrón similar, en el que el enriquecimiento en la esquizofrenia se concentró en los genes conocidos del trastorno del espectro autista y de la discapacidad intelectual⁶². A un nivel aún más fino de resolución, la misma mutación con pérdida de función en el gen SETD1A que contribuye al alto riesgo para la esquizofrenia también lo hace para la discapacidad intelectual grave y el retraso del desarrollo⁴⁰.

Por último, también hay evidencia de que la carga de variación rara encontrada en la esquizofrenia, el autismo y la discapacidad intelectual se concentra en series de genes funcionalmente relacionados, sobre todo los que intervienen en la función sináptica y la remodelación de histona y otras series de genes del neurodesarrollo^{37,62,64,65}. Todos estos hallazgos convergen en la conclusión de que por lo menos parte del riesgo para la esquizofrenia conferido por mutaciones raras de efecto considerable es compartido con trastornos del neurodesarrollo en la infancia y repercute en el desarrollo y la función sinápticas. También respaldan la predicción de la hipótesis del gradiente del neurodesarrollo según la cual la carga de tales mutaciones es máxima en la discapacidad intelectual, luego en los trastornos del espectro autista y luego en la esquizofrenia.

El trastorno bipolar se ha estudiado en forma mucho menos extensa mediante la secuenciación del exoma. En congruencia con el cuadro que está surgiendo más claramente de estudios de la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista y la esquizofrenia, un estudio a pequeña escala reveló un exceso de variaciones *de novo* con pérdida de la función y alteración de proteínas en genes intolerantes a la mutación, y en asociación con el inicio temprano⁶⁶, en tanto que un segundo estudio reveló que las variaciones dañinas eran enriquecidas para genes que según se observó previamente contienen mutaciones *de novo* en el autismo y la esquizofrenia⁶⁷.

Variaciones comunes

La evidencia para el riesgo genético compartido en trastornos psiquiátricos originado por alelos comunes detectados mediante estudios de asociación de todo el genoma es sólida. Esto fue demostrado inicialmente por el Consorcio Internacional de Esquizofrenia²⁴ utilizando un método de puntuación del riesgo poligénico. Se halló una evidencia muy sólida para la imbricación genética entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Investigación subsiguiente ha demostrado que alelos comunes que confieren riesgo de esquizofrenia también lo hacen para el trastorno depresivo mayor y en menor grado para los trastornos del espectro autista, el ADHD, la anorexia nerviosa y el trastorno obsesivo compulsivo^{47,68}.

Debe expresarse aquí una nota de precaución, por cuanto los tamaños de la muestra sujetas a estudios de asociación de todo

el genoma para una serie de estos trastornos, que incluyen a los trastornos del espectro autista y el ADHD, son relativamente pequeños en comparación con las estudiadas en la esquizofrenia, y las estimaciones de riesgo compartido bien pueden modificarse a medida que se estudien muestras más considerables⁶⁹.

A nivel de loci individuales, hay evidencia de que los implicados en los estudios de asociación de todo el genoma para la esquizofrenia están enriquecidos para genes en los cuales se han observado mutaciones *de novo* sinónimas en la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista y la discapacidad intelectual, lo que apunta a mecanismos biológicos compartidos a través de señales de variaciones comunes y raras y entre los trastornos²³. Así mismo, hay evidencia emergente de que algunos de los genes y vías de genes implicadas por variaciones comunes se superponen con los enriquecidos para variaciones raras en los trastornos del espectro autista y la discapacidad intelectual⁷⁰.

El hecho de que hay por lo menos una convergencia parcial de señales de variaciones comunes y raras también está respaldado por la observación de que los portadores de variaciones de número de copias patógenas que desarrollan esquizofrenia tienen una mayor carga de variaciones de riesgo común que los portadores que no la tienen⁷¹, lo que indica que el resultado de las variaciones raras en cierto grado está determinado por el complemento de alelos de riesgo común presentes en el portador y que respaldan el modelo de umbral de susceptibilidad de la esquizofrenia.

Una serie de estudios han utilizado una puntuación de riesgo poligénico o enfoques similares para demostrar la imbricación en la variación genética común entre la esquizofrenia y los desenlaces del desarrollo en la población general, y han demostrado que alelos que incrementan el riesgo para la esquizofrenia también se relacionan, por ejemplo, con una función cognitiva más deficiente y alteraciones sociales y dificultades en la comunicación, de un modo similar a lo observado en personas con trastornos del espectro autista⁷²⁻⁷⁴. Si bien las imbricaciones no son extensas, no son triviales (correlaciones genéticas entre 0,18 y 0,37) y apoyan la afectación de alelos que aumentan el riesgo de esquizofrenia en una serie más alta de rasgos del desarrollo.

PLEOTROPISMO, PSICOPATOLOGÍA Y COGNICIÓN

Hemos observado que una gran cantidad de datos genómicos recientes apuntan al riesgo genético compartido en los trastornos del neurodesarrollo en la infancia y psiquiátricos de la adultez. Pero, ¿nos permiten los hallazgos ser más específicos acerca de la relación entre el riesgo compartido y el desenlace variable? Se utiliza el término “pleotropismo” para describir el fenómeno de un gen individual que influye en dos o más rasgos distintivos⁴⁷. Se dice que ocurre pleotropismo genético cuando la función alterada de un gen influye en múltiples rasgos, en tanto que el pleotropismo alélico, un subtipo de pleotropismo genético ocurre cuando la misma variante de gen influye en múltiples rasgos. También debería hacerse notar que “el seudopleotropismo” puede surgir como resultado de imprecisión en el mapeo de genes, según el cual dos fenotipos son influidos por diferentes genes cercanos entre sí, pero también puede surgir de un diseño de estudio deficiente, o relaciones que se deben al azar o al sesgo de publicación⁴⁷.

La evidencia en relación con el pleotropismo en los trastornos psiquiátricos se ha analizado con detalle en otra parte⁴⁷. Indica que en la mayoría de los casos el pleotropismo observado entre diferentes diagnósticos psiquiátricos y entre trastornos psiquiátricos y alteración cognitiva es un verdadero pleotropismo alélico más que un seudopleotropismo⁴⁷. Los datos de variaciones raras (variaciones en el número de copias y variaciones de codificación raras) también en gran parte son incongruentes con el punto de vista de que los hallazgos reflejan pleotropismo mediado, en el cual un alelo influye en los rasgos, pero los efectos en uno son secundarios a efectos más directos en el otro⁴⁷. En otras palabras, los hallazgos indican que la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista, el ADHD y la esquizofrenia representan desenlaces directos de las mismas mutaciones patogénicas raras. Así mismo, el riesgo de trastornos psiquiátricos no parece ser mediado por alteraciones cognitivas, lo cual en sí, al parecer es un desenlace pleótropro adicional del mismo riesgo genético⁴⁷.

Sin embargo, el concepto de pleotropismo exige que un fenotipo se vincule directamente con un gen o mutación específicos, y esta no es una prueba fácil de realizar para los trastornos psiquiátricos, por diversos motivos. En primer lugar, estos son trastornos muy poligénicos, y la relación entre los alelos de riesgo y los desenlaces fenotípicos específicos es compleja y se combina. Un ejemplo claro de esto es que la carga de alelos de riesgos común de un individuo puede influir en el desenlace psiquiátrico en los portadores de variaciones de número de copias⁷¹. En segundo lugar, pese a nuestro uso de diagnósticos categóricos, los límites entre los trastornos no son claros, y a menudo ocurre comorbilidad.

Aunque se necesita más investigación, considerar todos estos elementos en conjunto conduce a la conclusión de que lo que percibimos como manifestaciones pleótropro de una mutación específica, como una variante en el número de copias, probablemente representan los efectos netos del fondo poligénico y ambiental del individuo en múltiples rasgos que representan diversos dominios de la función cerebral⁴⁷. Por consiguiente, los fenotipos psiquiátricos, cognitivos y motores tienden a presentarse simultáneamente en poblaciones clínicas debido a que comparten mecanismos etiológicos y patogénicos subyacentes, pero la mezcla de resultados en cualquier caso individual reflejará ese complemento genético específico del individuo y los antecedentes ambientales.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

Hallazgos de estudios genómicos han implicado extensas variaciones de número de copias raras que confieren riesgo para la esquizofrenia y han demostrado que las mismas variaciones también confieren riesgo para la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista y el ADHD. Así mismo, hay evidencia emergente de que variaciones de codificación infrecuentes también confieren riesgo para la esquizofrenia y para la imbricación entre los genes afectados por variaciones dañinas que se encuentran en la esquizofrenia y las observadas en los trastornos del espectro autista y la discapacidad intelectual.

El enriquecimiento de extensas variaciones de número de copias raras es muy alto en la discapacidad intelectual; luego

en los trastornos del espectro autista, luego en la esquizofrenia, luego en el trastorno bipolar. Así mismo, hay evidencia de que el enriquecimiento de variaciones de codificación raras dañinas es máximo en la discapacidad intelectual, luego en los trastornos del espectro autista y luego en la esquizofrenia, y hasta la fecha hay datos insuficientes para el ADHD y el trastorno bipolar.

El enriquecimiento de mutaciones raras al parecer se correlaciona con el grado de alteración cognitiva tanto en los grupos diagnósticos como entre ellos, pero se encuentran variaciones en el número de copia patogénicas y variaciones de codificación raras en los trastornos del espectro autista y en la esquizofrenia ante la falta de alteración cognitiva burda, y las variaciones de número de copia patogénicas se presentan en individuos con alteraciones sutiles de la cognición pero que no tienen un diagnóstico psiquiátrico.

Así mismo, hay evidencia para el riesgo genético de alelos comunes compartidos entre la esquizofrenia y otros trastornos del neurodesarrollo, e indicios de que esto se imbrica con los genes y las vías de implicadas por estudios de variaciones raras. En realidad, el hecho de que independientemente de los diagnósticos específicos las variaciones de codificación raras *de novo* y raras dañinas tienden a implicar procesos ampliamente similares (plasticidad sináptica, modificadores de cromatina y dianas de la proteína de retraso mental del cromosoma X frágil) indican que las mutaciones individuales posiblemente influyen en los mismos mecanismos patogénicos entre los trastornos.

Estos hallazgos no solo respaldan el punto de vista de que la esquizofrenia es un trastorno cuyos orígenes se hallan en las alteraciones del desarrollo del cerebro, sino que también comparte riesgo genético y mecanismos patogénicos con los trastornos del neurodesarrollo de inicio temprano (discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y ADHD). También apoyan el punto de vista de que estos trastornos se encuentran en un gradiente de gravedad, lo que implica que difieren en cierta medida cuantitativa lo mismo que cualitativa.

Hay una serie de implicaciones importantes de estos hallazgos para la nosología, la investigación y el ejercicio clínico. En primer lugar, señala que debiéramos ampliar el concepto nosológico de los trastornos del neurodesarrollo para incluir las psicosis funcionales. Se necesitará más investigación para esclarecer el grado en el cual los datos genómicos respaldan la inclusión del trastorno bipolar y del ADHD al igual que otros trastornos del neurodesarrollo, como la dislexia y el trastorno de coordinación, que no se describen en este artículo. Sin embargo, hay evidencia genómica convincente para la existencia de un grupo de trastornos del neurodesarrollo que incluye lo que en general se consideran trastornos de inicio en el adulto y que se relacionan con los efectos pleótrpos sobre la alteración cognitiva. El carácter pleótrpo de la relación entre la psicopatología y la cognición predice que la gravedad de la alteración cognitiva y la cognición en individuos con psicopatología que cumplen los criterios diagnósticos de uno de estos trastornos será variable y a veces sutil y es posible que solo se detecte mediante la comparación con la función cognitiva de los padres^{12,75}.

Por lo que respecta a la investigación, el *continuum* del neurodesarrollo subraya la necesidad de nuevos y flexibles enfoques para la estatificación de los pacientes^{8,76}. En primer lugar, parece indicar que tales enfoques, más que ser categóricos necesitarán

ser multidimensionales, accediendo a múltiples dominios diferentes de la función del cerebro. En segundo lugar, indica que la investigación etiológica y mecanicista no debe limitarse por los silos diagnósticos o relacionados con la edad actuales. En particular, debe haber mucha más comunicación e integración entre los especialistas que investigan los trastornos del neurodesarrollo en la infancia como el ADHD y los trastornos del espectro autista y los que estudian los trastornos psiquiátricos del adulto como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. En tercer lugar, los efectos pleótrpos de los factores de riesgo genético tienen implicaciones claras para la investigación mecanicista utilizando endofenotipos en estudios humanos o modelos animales: los investigadores deben ser cautos al tratar de mapear vías causales que median los efectos del riesgo genéticos en los fenotipos clínicos^{8,47}.

En cuarto lugar, la gama de resultados de mutaciones raras como las variaciones en el número de copias y algunas variaciones de codificación raras indican que el cerebro en cierta medida puede compensar los efectos desorganizadores de tales mutaciones, y esto, junto con la identificación de mutaciones protectoras^{30,77}, indica que parte de la biología puede ser tratable. Un enfoque en cuales factores influyen en el pronóstico en portadores de mutación específica podría ser un campo fructífero para la investigación futura⁷¹. De hecho, es posible que un componente de la señal de variación común en la esquizofrenia detectada mediante la puntuación del riesgo poligénico y enfoques similares se relacione con mecanismos que mitigan las consecuencias de la alteración del neurodesarrollo por mutaciones dañinas o exposiciones ambientales tempranas.

Por último, los hallazgos antes analizados tienen implicaciones para comprender el rol potencial de los factores de riesgo psicosocial, de los cuales se ha implicado algunos en la esquizofrenia⁹. Una posibilidad es que la alteración del neurodesarrollo preexistente aumenta la susceptibilidad a estos factores de riesgo. Otra es que hay un grado de heterogeneidad etiológica, y que tanto factores de riesgo psicosociales como del neurodesarrollo pueden dar lugar a desenlaces sindrómicos similares. Sin embargo, también es posible que las relaciones con los factores de riesgo psicosociales reflejen factores de confusión, pleotropismo o causalidad inversa más que una causalidad verdadera, y debemos esperar a la aplicación de diseños de estudio que permitan distinguir estas posibilidades⁹.

También hay implicaciones del *continuum* del neurodesarrollo para el ejercicio clínico. Debiera haber una alta expectativa de comorbilidad, y mayor énfasis en los antecedentes del desarrollo y en la evaluación multidominio (psicopatológica, cognitiva, sensoriomotora). Los profesionales clínicos deberían adoptar cada vez más un enfoque en el curso de la vida del desarrollo para asegurarse de que los pacientes efectivamente se traten a través de la infancia a la adultez, y cabe esperar y prever el cambio en el desarrollo en el curso del tiempo. Los diversos organismos que en la actualidad evalúan y tratan los trastornos del desarrollo en la infancia y psiquiátricos en el adulto deberán construir un lenguaje compartido, clasificación y métodos de evaluación.

Sera un reto tratar los mecanismos subyacentes del neurodesarrollo, y los enfoque terapéuticos, por lo menos a mediano y a corto plazo, podrían necesitar enfocarse en el control sinto-

mático de los dominios específicos (psicopatológico, cognitivo, sensoriomotor) afectados en un individuo. En el mediano y el largo plazo los hallazgos genómicos recientes ofrecen muchas oportunidades para la investigación mecanicista⁷⁸. Además, hay evidencia derivada de la genómica para la biología manejable, y el alto grado de pleotropismo parece indicar que los métodos terapéuticos podrían ser satisfactorios en los límites diagnósticos actuales⁴⁷.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por una beca para centro de Medical Research Council MR/L010305/1 y la beca del programa G0800509.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ (Clin Res Ed)* 1988;296:63.
- Weinberger DR, Levitt P. Neurodevelopmental origins of schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (eds). *Schizophrenia*, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011:393-412.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A et al. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011;198:173-5.
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:226-61.
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - Going, going . . . but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92-5.
- Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. *Genome Med* 2014;6:29.
- Owen MJ. New approaches to psychiatric diagnostic classification. *Neuron* 2014;84:564-71.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* 2016;388:86-97.
- Lilienfeld AM, Pasamanick B, Rogers M. Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Publ Health Nations Health* 1955;45:637-43.
- Capute AJ, Palmer FB. A pediatric overview of the spectrum of developmental disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 1980;1:66-9.
- Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD et al. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol* 2013;12:406-14.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9.
- Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A et al. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1099-103.
- Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. *Schizophr Res* 2015;168:197-203.
- Chou I-J, Kuo C-F, Huang Y-S et al. Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. *Schizophr Bull* 2016;460:744-7.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O et al. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2013;54:3-16.
- Mandy W, Lai M-C. Annual research review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:271-92.
- Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:610-7.
- Abel KM, Wicks S, Susser ES et al. Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:923-30.
- Mathewson KJ, Chow CHT, Dobson K et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull* 2017;143:347-83.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13:537-51.
- Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;461:798-801.
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45:1150-9.
- Loh P-R, Bhatia G, Gusev A et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nat Genet* 2015;47:1385-92.
- Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012;148:1223-41.
- Rees E, Walters JTR, Georgieva L et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 2014;204:108-14.
- Rees E, Walters JTR, Chambert KD et al. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SL-C1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Hum Mol Genet* 2014;23:1669-76.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2016;49:27-35.
- Kirov G, Gumus D, Chen Wet al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2008;17:458-65.
- Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-43.
- Glessner JT, Reilly MP, Kim CE et al. Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10584-9.
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17:142-53.
- Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G et al. Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry* 2014;19:762-73.
- Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 2015;86:1203-14.
- Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
- Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.

39. Genovese G, Fromer M, Stahl EA et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016;19:1433-41.
40. Singh T, Kurki MI, Curtis D et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci* 2016;19:571-7.
41. O'Dushlaine C, Rossin L, Lee PH et al. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
42. Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet* 2009;25:528-35.
43. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8.
44. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 2013;505:361-6.
45. Kendall KM, Rees E, Escott-Price V et al. Cognitive performance among carriers of pathogenic copy number variants: analysis of 152,000 UK biobank subjects. *Biol Psychiatry* 2017;82:103-10.
46. Kirov G, Rees E, Walters JTR et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry* 2014;75:378-85.
47. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med* 2016;22:1214-9.
48. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet* 2011;7:e1002334.
49. Rees E, Kendall K, Pardiñas AF et al. Analysis of intellectual disability copy number variants for association with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:963-9.
50. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1654-62.
51. Grozeva D. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:318-27.
52. Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:880-6.
53. Green EK, Rees E, Walters JTR et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:89-93.
54. Grozeva D, Kirov G, Conrad DF et al. Reduced burden of very large and rare CNVs in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2013;15:893-8.
55. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:421-32.
56. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 2011;72:951-63.
57. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:22-30.
58. Georgieva L, Rees E, Moran JL et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2014;23:6677-83.
59. Sanders SJ, He X, Willsey AJ et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron* 2015;87:1215-33.
60. Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BWM et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation. *Hum Mutat* 2013; 34:1679-87.
61. McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 2017;542:433-8.
62. Singh T, Walters JTR, Johnstone M et al. Rare schizophrenia risk variants are enriched in genes shared with neurodevelopmental disorders. *bioRxiv* 2016:69344.
63. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016;48:552-5.
64. Rauch A, Wieczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012;380:1674-82.
65. De Rubeis S, He X, Goldberg AP et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014;515:209-15.
66. Kataoka M, Matoba N, Sawada Tet al. Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. *Mol Psychiatry* 2016;21:885-93.
67. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS et al. Exome sequencing of familial bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2016;73:590-7.
68. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *bioRxiv* 2016:48991.
69. O'Donovan MC. What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. *World Psychiatry* 2015;14:291-3.
70. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and maintained by background selection. *bioRxiv* 2016:68593.
71. Tansey KE, Rees E, Linden DE et al. Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Mol Psychiatry* 2016;21:1085-9.
72. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophr Bull* 2016;42:832-42.
73. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.
74. St Pourcain B, Robinson EB, Anttila V et al. ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with populationbased social communication difficulties. *Mol Psychiatry* (in press).
75. D'Angelo D, Lebon S, Chen Q et al. Defining the effect of the 16p11.2 duplication on cognition, behavior, and medical comorbidities. *JAMA Psychiatry* 2016;73:20-30.
76. Owen MJ, Doherty JL. What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? *World Psychiatry* 2016;15:23-5.
77. Rees E, Kirov G, Sanders A et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014;19:37-40.
78. McCarroll SA, Hyman SE, Han Y et al. Progress in the genetics of polygenic brain disorders: significant new challenges for neurobiology. *Neuron* 2013; 80:578-87.

DOI:10.1002/wps.20440

Estadificación en el trastorno bipolar: del modelo teórico a la utilidad clínica

MICHAEL BERK¹⁻⁵, ROBERT POST⁶, ASWIN RATHEESH^{3,4}, EMMA GLIDDON¹, AJEET SINGH¹, EDUARD VIETA⁷, ANDRE F. CARVALHO^{8,9}, MELANIE M. ASHTON¹, LESLEY BERK^{1,2}, SUSAN M. COTTON^{3,4}, PATRICK D. MCGORRY^{3,4}, BRISA S. FERNANDES¹, LAKSHMI N. YATHAM¹⁰, SEETAL DODD¹⁻³

¹IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Deakin University, Geelong, Australia; ²Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ³Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; ⁴Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁵Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Australia; ⁶Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC, USA; ⁷Bipolar Disorders Program, Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁸Translational Psychiatry Research Group and Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ⁹Institute for Clinical Research and Education in Medicine, Padua, Italy; ¹⁰Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, Canada

La estadificación de las enfermedades se utiliza ampliamente en varias disciplinas médicas para tratar de predecir la evolución o el pronóstico y optimizar el tratamiento. Los modelos de estadificación en psiquiatría en general y del trastorno bipolar en particular, dependen de la premisa de que la psicopatología se desplaza a lo largo de un trayecto previsible: una etapa de riesgo o latencia, un pródromo que avanza a un primer episodio umbral clínico y una o más recidivas con el potencial de remitir o avanzar a manifestaciones tardías o de etapa terminal. La utilidad y la validez de un modelo de estadificación para el trastorno bipolar dependen de su relación con el resultado clínico, la respuesta al tratamiento y medidas neurobiológicas. Estas comprenden cambios bioquímicos, en las neuroimágenes y cognitivos progresivos, y diferencias potencialmente específicas de etapa en la respuesta a tratamientos farmacológicos y psicosociales. Desde el punto de vista mecanicista, los modelos de estadificación implican la existencia de un proceso patológico activo que, si no remedia puede dar lugar a neuroprogresión, una evolución de la enfermedad más desfavorable y deterioro personal. Los elementos biológicos que se consideran operativos en el trastorno bipolar son una diátesis genética, trauma físico y psíquico, cambios epigenéticos, alteración de la neurogénesis y apoptosis, disfunción mitocondrial, inflamación y lesión oxidativa. Muchos compuestos farmacológicos disponibles, como el litio, tienen efectos sobre estas dianas. Los modelos de estadificación también parecen indicar la utilidad de métodos de tratamiento específicos para las etapas que no solo pueden dirigirse a la reducción de los síntomas sino también impedir el avance neurológico de la enfermedad. Estos enfoques de tratamiento fluctúan desde la prevención para individuos con riesgo hasta las estrategias de intervención temprana para individuos prodrómicos y con diagnóstico reciente, terapia combinada compleja para la enfermedad rápidamente recurrente y enfoques de tipo paliativo para los que se hallan en etapas tardías crónicas de la enfermedad. Cabe la esperanza de que el inicio rápido de terapias potencialmente modificadoras de la enfermedad pueda impedir o atenuar los cambios cognitivos y estructurales que se observan en las etapas más avanzadas del trastorno bipolar. Los objetivos de este artículo son: a) explorar el nivel de evidencia actual que respalda la estadificación descriptiva del patrón sindrómico de trastorno bipolar; b) describir los intentos preliminares para la validación; c) hacer recomendaciones para la dirección de estudios adicionales; y d) proporcionar una destilación de las posibles implicaciones clínicas de la estadificación en el trastorno bipolar dentro de un modelo transdiagnóstico más amplio.

Palabras clave: Trastorno bipolar, estadificación clínica, intervención temprana, avance neurológico, protección neurológica, función cognitiva, marcadores biológicos, parentesco, resultados de tratamiento, litio, modelo transdiagnóstico.

(World Psychiatry 2017;15:236-244)

Los modelos de estadificación clínica se utilizan ampliamente en medicina, sobre todo en oncología y cardiología, donde son los principales factores determinantes del pronóstico e impulsores de la opción de tratamiento. La utilidad de la estadificación en estas especialidades se facilita por los biomarcadores claros del proceso de estadificación. En el cáncer, por ejemplo, el modelo de estadificación de la enfermedad “tumor, ganglio, metástasis” (TNM) utiliza tres dominios fácilmente operacionalizados y objetivos.

En cambio, la psiquiatría al carecer de marcadores objetivos, no ha podido definir empíricamente los componentes decisivos de definiciones de etapas. Se han comenzado a utilizar tentativamente en el campo los modelos de estadificación como un molde para modelar la secuencia de vulnerabilidad, estados de riesgo, pródromo, inicio, avance y cronicidad de la etapa terminal, y relacionar estos con el pronóstico y la elección de tratamientos específicos.

El conjunto de datos sobre este tema en el trastorno bipolar y otras enfermedades mentales está aumentando constantemente^{1,2}, lo que permite el análisis más detallado de la evidencia que respalda o refuta los fundamentos teóricos del constructo, y refinar su aplicabilidad a dominios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos dirigidos e individualizados.

El primer indicio que respalda la estadificación clínica en psiquiatría provino de Kraepelin³, cuya observación detallada de la evolución de los trastornos mentales en el curso del tiempo indicó que este podría ser un validador útil de la asignación de diagnóstico. Sin embargo, su distinción difícil y en gran parte táctica entre la demencia precoz y la enfermedad maniaco-depresiva resultó ser una simplificación excesiva, y no definió etapas o patrones de la enfermedad útiles desde el punto de vista terapéutico.

Un siglo más tarde, Fava y Kellner⁴, enfocándose en los trastornos afectivos y por ansiedad, denominó la estadificación la “dimensión olvidada de la clasificación psiquiátrica”, presagiando los avances actuales. La estadificación de los trastornos mentales fue formalizada y operacionalizada por McGorry et al⁵, quienes trataron de ir más allá de silos diagnósticos para desarrollar un modelo transdiagnóstico ampliamente utilizado. Los modelos de estadificación se han adaptado ulteriormente al trastorno bipolar⁶⁻⁹, la depresión^{10,11}, los trastornos de la conducta alimentaria¹², y los trastornos por ansiedad como la agorafobia¹³, con los que comparten los mismos elementos esenciales que los modelos originales¹⁴.

Ha de resaltarse que las primeras etapas de la mayor parte de estos síndromes son inespecíficas y se traslapan, lo que favorece

la aplicación de modelos transdiagnósticos de estadificación¹⁵. Los modelos que se enfocan en categorías diagnósticas habituales en gran parte se utilizan para describir los patrones sindrómicos que surgen después de un primer episodio umbral completo.

Se ha debatido si los modelos de estadificación transdiagnósticos o específicos de trastorno son más adecuados para las enfermedades mentales. La concentración relativa de diagnósticos específicos en algunos antecedentes familiares y las diferencias en la evolución y los resultados del tratamiento para los trastornos apoyan este último método, si bien la falta de especificidad de hallazgos genéticos y de biomarcadores, la comorbilidad considerable entre los trastornos, la similitud en los tratamientos eficaces y la imbricación sintomática entre varios trastornos brindan apoyo al primer enfoque¹⁶.

En términos generales, los modelos de estadificación transdiagnósticos probablemente son óptimos para el estudio de las fases de riesgo y prodrómicas como un “tronco”, en tanto que los modelos específicos de trastorno pueden contribuir a la comprensión del fenómeno ulterior de las “ramas” sindrónicamente expresadas. Trastornos psiquiátricos individuales, como los definidos en la actualidad, pueden no resultar entidades circunscritas cuando se identifique su fisiopatología, si es que esto se logra, y probablemente son solo patrones sindrómicos. Por otra parte, el vínculo entre cualquier fenotipo sindrómico y la neurobiología subyacente sigue siendo endeble¹⁷.

MODELO

La estadificación clínica describe dónde puede ubicarse la presentación de un individuo en un espectro temporal de avance del trastorno. Los modelos de estadificación en psiquiatría han adoptado en general el sistema numérico que se utiliza en los modelos de estadificación médica, siendo operacionalizados para comenzar con la etapa 0 (definida como una etapa de riesgo o de latencia), seguida de una etapa 1 (definida como un pródromo), etapa 2 como un primer episodio, y etapa 3 de

recidiva simple o múltiple, y terminando con una etapa 4 de la enfermedad crónica⁵.

Este modelo captura el curso combinado y la evolución del trastorno bipolar (Fig. 1). Sin embargo, algunos individuos pueden tener desde el principio una presentación más grave y que se deteriora, en tanto que otros pueden tener una enfermedad episódica con un restablecimiento completo entre los episodios. El avance escalonado lineal a través de fases seriales puede no ser aplicable a la evolución en la enfermedad en todos los pacientes.

Por otra parte, los métodos basados en el desarrollo que analizan la heterogeneidad en la evolución del trastorno bipolar entre jóvenes con alto riesgo familiar han planteado diferentes fases en el pródromo. Alteraciones del sueño, ansiedad, síntomas psicóticos, depresión y trastornos de la cognición pueden indicar subetapas previas al inicio de manía característica o mixta/psicótica¹⁸. Así mismo, se ha desarrollado una definición de las etapas con base en el funcionamiento para tratar de esclarecer el extremo ulterior del espectro de estadificación, basándose en el restablecimiento entre los episodios, la comorbilidad y la capacidad de vida independiente¹⁹.

Estas descripciones de las etapas clínicas del trastorno bipolar todavía necesitan operacionalización, especificación de puntos umbral y consensos sobre la terminología, y se beneficiaría considerablemente de la validación externa a través de biomarcadores.

En condiciones ideales esto seguiría la trayectoria que ha ocurrido para el cáncer. Primero surgió la documentación del avance de la vulnerabilidad genética y ambiental (incluidos los dobles impactos) a las características histológicas precancerosas a las lesiones malignas (pequeñas, circunscritas a más grandes, más invasivas) hasta las metástasis (locales a distantes, simples a múltiples). Después, la validez predictiva fue delimitada vinculando estas etapas descriptivas del avance del tumor al pronóstico y el desenlace (tasas de 1 a 5 años). La validez deslindante surgió después de etapas de vinculación con la eficacia o no de diferentes tratamientos y con la correspondencia de números y secuencias de mutaciones somáticas (las que impulsan la repli-

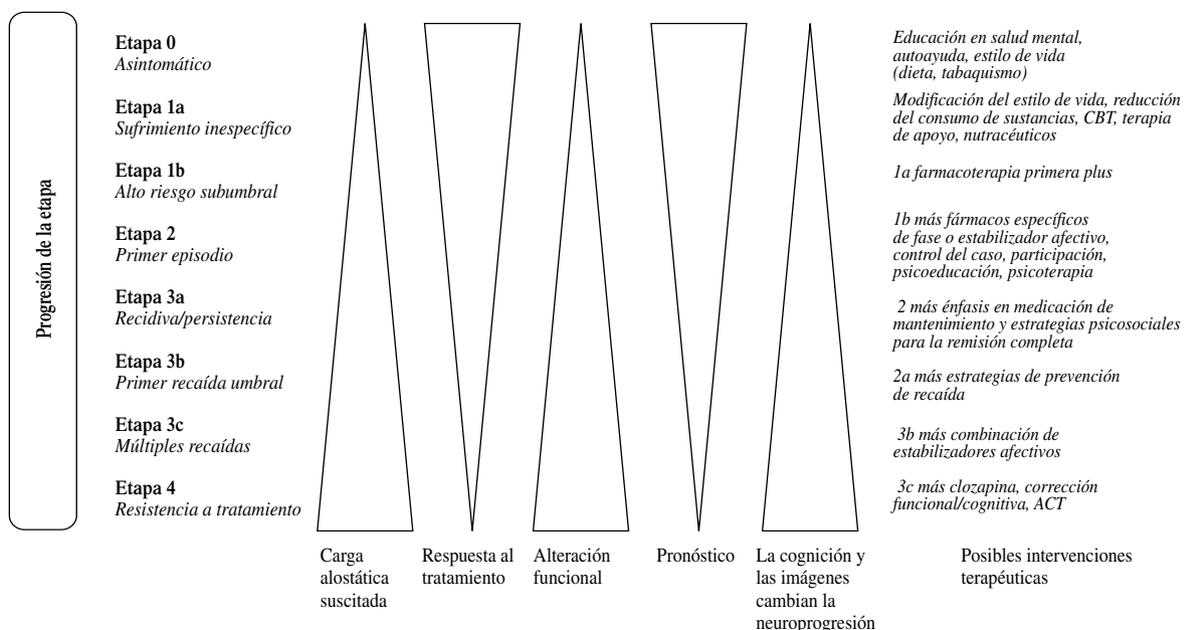


Figura 1. Estadificación en el trastorno bipolar. CBT, terapia cognitiva conductual; ACT tratamiento comunitario asertivo.

cación celular y las que reflejan pérdida de los factores supresores de tumor) y otras medidas biológicas.

El logro de muchos de los pasos antes señalados en el cáncer es una aspiración para los trastornos mentales²⁰. Esto permitiría relacionar etapas descriptivas con el pronóstico y finalmente con variables como la supervivencia (pérdida de años de esperanza de vida). La mejor validación provendría de vincular las etapas con las alteraciones neurobiológicas y la eficacia (o ineficacia) de tratamientos específicos. Por consiguiente, la tarea por realizar consiste en agrupar fenómenos clínicamente observables y marcarlos como etapas identificables, y luego proceder a demostrar su fiabilidad, validez y utilidad clínica²¹.

Este modelo se presta para detallar y subdividir adicionalmente. Por ejemplo, la etapa 0 podría contener caracterización más refinada del riesgo con base en la carga genética/familiar; factores prenatales como las infecciones maternas o la exposición a drogas y factores perinatales como infecciones, traumatismo craneoencefálico, descuido y abuso psicológico. A medida que se definan y validen mejor genes de vulnerabilidad como la subunidad del canal del calcio con control por voltaje alfa 1 C (CACNA1C) y otros, estos se podrían incorporar en esta etapa.

HIPÓTESIS EVALUABLES

El modelo de estadificación plantea la hipótesis evaluable de que la evolución natural del trastorno avanza a través de una progresión temporal combinada y escalonada. Para que la estadificación tenga utilidad clínica, debe demostrar las mismas clases de utilidad que se observan en medicina, sobre todo en oncología y cardiología (es decir, tener validez clínica). Es necesario documentar que pueden identificarse tratamientos que tienen utilidad diferencial para diferentes etapas de la enfermedad. Ejemplos documentados en la esquizofrenia son el uso apropiado de clozapina para las etapas más avanzadas del tratamiento, en tanto que antipsicóticos atípicos con menos efectos adversos se utilizan para tratar síntomas agudos en las etapas tempranas e inmediatas. Los métodos transdiagnósticos como las intervenciones de salud pública, nutracéuticos, autoayuda basada en internet o prevención indicada podrían dirigirse a etapas asintomáticas o de riesgo²².

El modelo de estadificación para el trastorno bipolar presupone que los tratamientos elegidos para las etapas más tempranas debieran tener un cociente riesgo-beneficio más favorable que los utilizados para las etapas más avanzadas. Por otra parte, tratamientos adecuados para categorías diagnósticas claras, como medicamentos antipsicóticos y estabilizadores afectivos, son menos justificables en las etapas más incipientes de la enfermedad, donde los síntomas psicóticos o las fluctuaciones del estado de ánimo no son evidentemente manifiestas, y su eficacia no se ha evaluado en forma sistemática²³. Los síntomas de sufrimiento psicológico pueden ser evidentes en las etapas tempranas de la evolución de la enfermedad, y evidencia preliminar respalda la intervención con estrategias psicoterapéuticas como el tratamiento enfocado en la familia para los niños con alto riesgo que tienen síntomas de depresión, ciclotimia y otros trastornos bipolares especificados y no especificados y afines²⁴. En estas circunstancias, los medicamentos de bajo riesgo y los compuestos neuroprotectores putativos²⁵ también pueden ser más adecuados por lo que respecta a tolerabilidad (Fig. 1), pero en última instancia es necesaria la demostración de su eficacia

en estas etapas tempranas²⁶. Se necesita más evidencia para determinar si el pronóstico sería más favorable con el diagnóstico y la intervención en etapa más temprana, según se predijo.

DE LA NEUROPROGRESIÓN A LA NEUROPROTECCIÓN

Los elementos de la neuropatología subyacente progresiva en el trastorno bipolar al parecer comprenden epigenética, acortamiento de telómeros, inflamación, lesión oxidativa y nitrosativa y disfunción mitocondrial, que conducen a una disminución de las neurotrofinas y una deficiencia consecutiva en la neurogénesis e incrementos en la retracción y la apoptosis celular, que finalmente alteran la función y estructura neuronal. Se ha propuesto el constructo de neuroprogresión para incorporar la influencia de elementos biológicos operativos sobre la evolución progresiva y el desenlace del trastorno^{27,28}. El efecto de la neuroprogresión también puede explicar en parte la falta de respuesta al tratamiento²⁹.

Variables sociales, psicológicas, ambientales, conductuales, biológicas y genéticas pueden ser factores de riesgo o protectores que interactúan de una manera compleja y a menudo imprevisible para mediar o moderar el proceso de progresión de la enfermedad. Estos factores varían de una persona a otra para un mismo trastorno, y también pueden variar en función de su efecto sobre las etapas diferentes. Algunos factores de riesgo pueden operar en todas las etapas y algunos pueden ser específicos de etapa. Por ejemplo, el abuso físico o sexual o la alteración del apego temprano pueden incrementar el riesgo de la fase inicial de un trastorno, el abuso de sustancias puede ser nocivo para todas las etapas, en tanto que el apego al tratamiento y comprometerse podrían repercutir positivamente al disminuir el riesgo de progresión a etapas más avanzadas y mejorar el pronóstico³⁰.

Es teóricamente posible modificar la trayectoria de la progresión de la enfermedad de un individuo. La intervención temprana puede tener el potencial de alterar la distribución de las etapas en una determinada población con el tiempo^{5,6}. Una premisa de la estadificación es definir el periodo de intervención potencial más temprano en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad a fin de evitar el avance a las etapas más avanzadas de un trastorno e incluso atraer la "dirección inversa" hacia etapas más tempranas benignas. Una persona puede desplazarse desde un fenotipo de etapa 4 resistente a un patrón de etapa 3 clínicamente mejorado y reactivo. Las estrategias consisten en prevención primaria para los que tienen máximo riesgo, intervención eficaz en los pródromos heterotípicos y homotípicos (prevención secundaria) e intentos de limitar las etapas más avanzadas de la progresión de la enfermedad (prevención terciaria)³¹ (véase Fig. 1).

La aspiración de que el tratamiento apropiado puede tanto evitar la neuroprogresión como tener efectos neuroprotectores es respaldada por estudios observacionales que indican que el tratamiento con litio podría aumentar el volumen de la sustancia gris en el hipocampo y la corteza, aumentar la longitud de los telómeros, evitar la acumulación de algunas comorbilidades médicas y evitar el avance a la demencia³²⁻³⁴. Aunque se necesita más evidencia, es plausible que algunos fármacos (como los antipsicóticos atípicos) eviten los episodios pero pueden o pueden no prevenir secundariamente el avance, si bien otros como el litio no solo previenen los episodios sino podrían impedir la neuroprogresión³⁵.

La prevención de la progresión de la enfermedad (es decir, detener los episodios) puede diferir desde los puntos de vista mecanicista y pronóstico de un efecto sobre la neuroprogresión. Como un ejemplo reciente, se compararon el litio y la quetiapina en el primer año después de un primer episodio de manía psicótica, y el litio pero no la quetiapina se relacionaron con disminuciones en los episodios maníacos y depresivos y protección contra los cambios en la sustancia blanca durante ese periodo³⁶. Datos observacionales también indican que el uso de litio puede conllevar un mayor efecto protector sobre el volumen del tálamo y la sustancia gris que otros estabilizadores afectivos³⁷.

Cabe hacer notar que los fármacos ampliamente utilizados para el trastorno bipolar –entre ellos litio, valproato y algunos antipsicóticos– al parecer influyen en la inflamación, la biología oxidativa, las neurotrofinas, la neurogénesis y la apoptosis³⁸. Sin embargo, se está investigando una nueva generación de fármacos que puede dirigirse más específicamente a estas vías, entre ellos, eritropoyetina, minociclina, N-acetilcisteína y fármacos antiinflamatorios³⁹. Compuestos que actúan más específicamente sobre mecanismos epigenéticos también pueden convertirse en opciones terapéuticas viables para el trastorno bipolar, como ha ocurrido en oncología⁴⁰.

PREMISAS TEÓRICAS QUE SUSTENTAN EL MODELO DE ESTADIFICACIÓN

Post et al.¹¹ definieron los constructos de sensibilización y parentesco para captar y describir la progresión del trastorno bipolar. Este modelo incorporó un aumento de los factores patológicos primarios y una falla de los mecanismos compensadores endógenos relacionados con la progresión de la enfermedad. Los episodios de convulsiones emparentadas progresan desde las convulsiones parciales tempranas hasta las convulsiones declaradas completas desencadenadas por la estimulación de la amígdala hasta las convulsiones que ocurren en forma espontánea. Aquí se delimitan claramente los fármacos anticonvulsivos específicos de etapa, y algunos compuestos y otros no funcionan sobre las etapas iniciales del desarrollo de convulsiones, etapas medias de las convulsiones desencadenadas o convulsiones espontáneas en etapa tardía.

El constructo de la carga alostática, cuyos pioneros fueron McEwen y Stellar⁴¹, fue adaptado al trastorno bipolar por Kapczinski et al.⁴². La carga alostática es el intento acumulado para restablecer la homeostasis después de perturbaciones causadas, por ejemplo, por factores estresantes y sustancias objeto de abuso. Las adaptaciones compensadoras necesarias para lograr el nuevo equilibrio son generadas a un costo para el organismo. Más factores estresantes, episodios afectivos y accesos de uso de sustancias favorecen otras adaptaciones, incrementando la carga alostática. Esto puede generar un ciclo vicioso potencial que puede influir también en los circuitos cerebrales necesarios para la regulación afectiva y la cognición y amplificar la vulnerabilidad a los episodios recurrentes de enfermedades. Como un ejemplo, la pérdida de la regulación de cortisol podría desempeñar un rol tanto en la patología primaria como en las adaptaciones alostáticas, lo que conduce a progresión de la enfermedad y disfunción cognitiva⁴³. La disbiosis intestinal puede desempeñar un papel en estos procesos inflamatorios⁴⁴, aunque sigue siendo escasa la evidencia para el trastorno bipolar⁴⁵.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA QUE RESPALDA LA ESTADIFICACIÓN?

La evidencia que respalda los componentes descriptivos de la estadificación en el trastorno bipolar inicialmente se derivó de estudios observacionales del curso y la evolución de la enfermedad. Kraepelin fue el primero en observar que, con cada episodio sucesivo, los periodos de eutimia en las personas con trastorno bipolar se volvían más leves³. Estas observaciones originales se han verificado una y otra vez. Datos más recientes derivados de STEP-BD (Estudio Programa de Intensificación del Tratamiento Sistemático para el Trastorno Bipolar) respaldan la utilidad de la estadificación, ya que el número de episodios se relacionó positivamente con manía más grave y depresión, así como un funcionamiento y calidad de vida más deficientes⁴⁶.

Considerable evidencia respalda el punto de vista de que en la psicosis: a) el tratamiento más temprano en la enfermedad plenamente declarada (es decir, después de una duración más breve de la psicosis no tratada) es más eficaz; b) el tratamiento continuado puede ser más eficaz que el tratamiento intermitente; y c) la respuesta a un fármaco antipsicótico disminuye a medida que aumenta el número de ensayos de medicación⁴⁷.

Existe evidencia similar para el litio en el trastorno bipolar, ya que este medicamento por lo general es más eficaz si se utiliza en una etapa más temprana en el curso de la enfermedad, y la respuesta es más eficiente en pacientes con múltiples episodios previos. Una serie de estudios observacionales ha señalado que la eficacia del litio disminuye con episodios sucesivos⁴⁸⁻⁵⁰. Un patrón similar parece ocurrir con los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del trastorno bipolar, y se cuenta con datos tanto para la olanzapina⁵¹ como para la cariprazina⁵². La lamotrigina es menos eficaz como una función del número de episodios depresivos previos, y lo mismo ocurre con el tratamiento en general⁵³.

Un examen transversal de las diferencias en los patrones de prescripción de medicamento reveló que la monoterapia era frecuente en la etapa 1, las combinaciones de dos fármacos eran comunes en la etapa 2, y las etapas más avanzadas se caracterizaban por polifarmacia, de tal manera que el funcionamiento social y laboral se correlacionaba inversamente con el número de medicamentos⁵⁴.

El patrón observado en estudios farmacológicos también se observa en estudios de tratamientos psicológicos para el trastorno bipolar. En uno de los estudios más extensos de la terapia cognitiva conductual (CBT) para este trastorno que se haya realizado hasta la fecha, aunque negativo en el criterio principal de valoración, el tratamiento resultó más eficaz en los análisis a posteriori en personas que tuvieron el menor número de episodios previos, pero al parecer agravó los desenlaces de aquellos que habían tenido más de 30 episodios⁵⁵. Así mismo, datos de estudios de psicoeducación demostraron que los participantes que tenían el menor número de episodios previos mostraban el máximo beneficio con la intervención^{27, 56}.

La evidencia de neuroimágenes también respalda el constructo de la estadificación. Los datos disponibles indican, aunque con algunas incongruencias, que la estructura del cerebro se conserva relativamente durante las etapas tempranas del trastorno bipolar^{57, 58}. Al parecer aparecen cambios estructurales progresivos a medida que evoluciona el trastorno⁵⁹. Entre una cohorte de individuos con un primer episodio de manía, el tamaño ventricular fue equivalente al de los controles, en tanto que

los individuos con enfermedad recurrente tuvieron crecimiento ventricular⁶⁰. Con el tiempo también hay una pérdida progresiva de la sustancia gris^{61, 62} en los que tienen una recidiva en comparación con los que permanecen sin episodios⁵⁸.

Algunos estudios muestran volúmenes de amígdala e ínsula más pequeños en individuos con riesgo ultraelevado antes de un primer episodio umbral de manía, lo que indica que estos pueden representar marcadores de vulnerabilidad⁶³. Algunas de estas diferencias pueden ser mediadas por factores del neurodesarrollo e interactuar con la neuroprogresión⁶⁴.

Una disminución de la cognición es evidente en el trastorno bipolar. La disfunción cognitiva también es un factor importante que impulsa la discapacidad funcional que se observa en el trastorno⁶⁵ y puede correlacionarse en cierta medida con los cambios estructurales antes señalados. Hay una fuerte evidencia de que los cambios cognitivos se relacionan con el número de episodios previos de enfermedad^{66, 67}. El número de episodios determina la magnitud de la alteración cognitiva y esto se confirmó en un estudio prospectivo de cohortes, que demostró que quienes habían tenido una recidiva de un episodio afectivo en el lapso de 1 año después de un primer episodio maniaco siguieron mostrando alteraciones cognitivas, si bien los que permanecieron sin episodios mostraron mejoras importantes en la cognición, lo que señala que la intervención temprana tiene el potencial de contrarrestar los déficit cognitivos⁶⁸.

Además, en un estudio donde se comparó el funcionamiento cognitivo en personas que habían tenido un primero, segundo y tercer episodio, los participantes que tuvieron un primero y segundo episodio mostraron un funcionamiento cognitivo relativamente conservado en comparación con los controles, pero los sujetos con tres o más episodios tuvieron un desempeño más deficiente que tanto controles como pacientes bipolares en episodio temprano⁵⁹. En otro estudio se observó que la cognición era significativamente peor que los grupos de control sanos solo en las personas con trastorno bipolar en etapa 3 (recidivante) o 4 (enfermedad tardía, crónica), en tanto que no ocurrió así en las etapas de la enfermedad más tempranas⁶⁹.

Una combinación de medidas cognitivas como la inteligencia verbal y el control cognitivo, junto con la densidad del episodio y el nivel de síntomas depresivos residuales, fueron los mejores factores predictores de la clasificación de personas con trastorno bipolar en aquellos con una función satisfactoria o deficiente⁷⁰. Así mismo, un estudio analítico de grupos de una cohorte histórica identificó dos subgrupos de persona con trastorno bipolar clasificadas bajo las etapas temprana y tardía con base en las diferencias de su funcionamiento, edad de inicio, número de episodios y tiempo transcurrido a partir del inicio de su primer episodio⁷¹.

En general, el uso de tal estadificación “reducida” o simplificada como desenlaces “satisfactorios o deficientes” o etapas “iniciales o tardías” en el trastorno bipolar es muy probable que en su mayor parte demuestre fácilmente relaciones con marcadores neurobiológicos. Sin embargo, para que sean verdaderamente útiles, pueden necesitarse definiciones más refinadas de subetapas a fin de definir las relaciones con los marcadores neurobiológicos y la relación con la respuesta clínica.

Algunas alteraciones bioquímicas son marcadores putativos de un proceso patológico subyacente. Por ejemplo, las medidas de inflamación, en particular las citocinas, figuran entre las correlaciones más sólidamente establecidas tanto de la depresión como de la manía⁷². El primer estudio de biomarcadores y la estadifi-

cación reveló que las citocinas proinflamatorias, notablemente interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), estaban elevadas en tanto en participantes en etapa temprana como tardía, pero el incremento del TNF α fue más acentuado en la etapa temprana. Las citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) estuvieron incrementadas en la etapa temprana, sin diferencias con respecto a los controles en la etapa tardía. Las concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) fueron normales en la etapa temprana pero disminuyeron en los participantes en etapa tardía⁷³. Se dispone de datos adicionales que muestran que BDNF y TNF α podrían ser biomarcadores en sangre periférica útiles que ayuden a la diferenciación de la etapa temprana con respecto a la tardía del trastorno bipolar con una precisión de 0,95 y 0,96, respectivamente⁷⁴. El hecho de que los pacientes en una etapa más avanzada tengan concentraciones más bajas de IL-6 posiblemente indica diferencias fundamentales en la inflamación o la carga alostática⁷¹.

Se han estudiado los cambios en los marcadores redox dependientes de etapa, sobre todo la vía del glutatión, donde la actividad de la glutatión reductasa y la glutatión transferasa al parecer aumentaron en los participantes en etapa tardía⁷⁵. Un estudio reciente que analizó las diferencias entre las etapas de enfermedad temprana y tardía demostró que las concentraciones de metalopeptidasa de matriz 9 y molécula de adhesión intracelular soluble (sICAM) fueron significativamente diferentes para las diferentes etapas aun cuando los pacientes estuviesen eutímicos⁷⁶. Aunque estos biomarcadores se relacionaron con medidas del funcionamiento, cognición y síntomas subumbral, la separación burda de las etapas tempranas y más avanzadas ofreció un sistema inicial pragmático para clasificar a los pacientes en subgrupos significativos para análisis de biomarcadores.

Las neurotrofinas pueden también mostrar cambios relacionados con la etapa, de manera que se observan concentraciones normales en las etapas tempranas del trastorno y disminuciones en una etapa más avanzada de la enfermedad^{73, 77}.

No está claro si estos cambios relacionados con la etapa en los biomarcadores –que incluyen neurotrofinas, lesión oxidativa y medidas inflamatorias– reflejan la progresión primaria del trastorno o el fracaso de los mecanismos homeostáticos de adaptación.

ADVERTENCIAS Y LIMITACIONES

Los marcadores bioquímicos, cognitivos y estructurales resaltados en la sección previa no tienen sensibilidad y especificidad reproducidas, lo que limita su utilidad clínica. Por consiguiente, sigue siendo un reto la operacionalización de la estadificación.

El modelo de estadificación en este punto es heurístico, y sigue siendo un modelo explorador. En contraste con la estadificación en las enfermedades médicas, en las que la magnitud anatómica y la repercusión de la enfermedad determinan la etapa, los modelos de estadificación en psiquiatría en gran parte siguen basándose en una definición de la enfermedad basada en la evolución, utilizando una serie de episodios y criterios de recaída para definir las etapas⁸. Una limitación clara del enfoque basado en la evolución es que algunos individuos pueden tener una evolución benigna de la enfermedad con excelente funcionamiento entre los episodios pese a múltiples episodios, en tanto

que otros tienen una evolución aparentemente maligna desde el inicio⁷⁸. Cualquier modelo de estadificación debe tomar en cuenta la variabilidad interindividual así como en el mismo individuo en el curso del tiempo en personas con trastorno bipolar. Por consiguiente, la estadificación es un constructo combinado.

Se ha descrito que las dificultades para definir los límites entre la hipomanía y la manía, y entre los episodios afectivos en general, representan un reto para el modelo de estadificación^{79,80}, pero se podrían superarse con definiciones y criterios precisos. Así mismo, se necesita esclarecer más la cuestión de si las personas con hipomanía y depresión de gravedad variable encajan en las etapas 1b o 2.

La investigación para explorar el modelo de estadificación hasta ahora en gran parte ha sido transversal, pero se necesitan estudios longitudinales prospectivos de cohortes. No se han explorado en forma adecuada los efectos moderadores de la personalidad y el temperamento, las influencias ambientales como las redes y apoyos sociales, y los recursos laborales y ambientales.

Por otra parte, en la actualidad las enfermedades físicas y psiquiátricas concomitantes no se incorporan en los modelos de estadificación, aunque son factores que influyen en el desenlace y una característica casi universal de la mayor parte de los trastornos mentales. Una subestadificación más detallada de la evolución de la enfermedad podría incluir la presencia o ausencia de comorbilidades prominentes como fenotipos de ansiedad y abuso de sustancias, psicosis y otros más. Esto no solo será apropiado para refinar la relación con los marcadores neurobiológicos, pero hay que definir mejor los factores descriptivos de estrategias terapéuticas eficaces en personas con y sin estos trastornos concomitantes y claramente es una necesidad insatisfecha en este campo.

IMPLICACIONES Y DIRECCIONES

Hay una serie de implicaciones del modelo de estadificación. La existencia de un proceso demostrable de progresión de la enfermedad a lo largo de una trayectoria temporal definible indica la existencia de objetivos que podrían ser susceptibles de intervención y un foco de atención para los servicios de salud y los profesionales de la salud. La evolución progresiva de los fenotipos clínicos implica que la mejor oportunidad para el tratamiento eficaz puede ser la más temprana. Por consiguiente, el modelo de estadificación lógicamente se apega al de la intervención temprana y por tanto a un enfoque transdiagnóstico.

La intervención es teóricamente posible a un nivel de salud pública enfocándose en la población general a través de estrategias que operen sobre riesgos identificados, como en el tabaquismo para las cardiopatías y la prevención del cáncer. En el caso del trastorno bipolar, el estilo de vida, el tipo de alimentación, el ejercicio y las intervenciones en el bienestar, inclusive la meditación y la atención plena, se podrían utilizar a un nivel de salud pública, tomando en cuenta que estos serían útiles para los fenotipos clínicos emergentes y otros trastornos médicos no transmisibles⁸¹. La prevención indicada dirigida a las personas identificadas como alto riesgo es factible, lo mismo que dirigirse a la etapa de "riesgo" o de riesgo ultraelevado^{82,83}.

Algunos pródromos heterotípicos son por definición inespecíficos, y se han documentado síntomas de desatención, consumo de sustancias, labilidad del estado de ánimo, ansiedad, depresión, síntomas de sueño y cambios en la conducta no específicos⁸⁴⁻⁸⁶, que pueden precisar diferentes intervenciones.

Una vez que ocurre un pródromo homotípico o síndrome, con síntomas similares a los maníacos, sobre todo cuando se acompañan de factores de riesgo añadidos como carga de antecedente familiar y adversidad psicosocial en la infancia, la persona tiene un riesgo extremadamente alto de evolucionar a la enfermedad plenamente declarada y otros trastornos bipolares especificados y no especificados y relacionados⁸⁷⁻⁸⁹. La morbilidad y la disfunción que acompañan a otros trastornos bipolares especificados y no especificados y relacionados son considerables, y claramente merecen esfuerzos terapéuticos concertados.

Por tanto, un primer paso esencial para prevenir el avance del trastorno es el diagnóstico preciso y oportuno. El diagnóstico de trastorno bipolar es complejo y el trastorno al principio suele diagnosticarse incorrectamente, ya que el diagnóstico se basa en la presencia de manía, y sin embargo la presentación índice más frecuente es la depresión. La manía, incluso más la hipomanía, puede pasarse por alto, ya que a menudo no se relaciona con molestias subjetivas y se malinterpreta fácilmente o se atribuye incorrectamente, por ejemplo, a abuso de sustancias. La manía declarada puede manifestarse por psicosis y ser difícil de distinguir de la esquizofrenia. La tormenta afectiva y la labilidad afectiva externa del trastorno límite de la personalidad es un factor frecuente que confunde el diagnóstico⁹⁰. Otra serie de factores de confusión acompañan al trastorno bipolar de inicio en la infancia, un diagnóstico que parece mucho más frecuente en Estados Unidos que en muchos otros países, donde el trastorno raras veces se observa antes de la adolescencia tardía o la adultez temprana⁹¹. El retraso para el tratamiento inicial se relaciona inversamente con una edad de inicio del trastorno bipolar más temprana, y tanto el inicio temprano como el retraso del tratamiento son factores de predicción independiente de un desenlace insatisfactorio en la adultez.

Se dispone de muy pocos estudios clínicos que utilizan la estadificación para estratificar a los participantes. Conus et al.⁹² compararon la clorpromazina y la olanzapina en una cohorte con primer episodio de manía. Encontraron que hay un periodo más breve hasta la estabilización con el compuesto atípico, un hallazgo interesante, dado que la literatura existente por lo general muestra que los compuestos atípicos y típicos tienen una eficacia generalmente similar en la manía⁹². En tiempos más recientes, una cohorte con primer episodio de manía estabilizada con litio más quetiapina fue aleatorizada a la continuación durante un año con cualquiera de los dos compuestos por separado⁹³. A diferencia de los estudios de comparación directa en las cohortes estratificadas sin etapa, en las que no se observaron diferencias importantes entre estos compuestos farmacológicos⁹³, el litio fue superior a la quetiapina en casi todas las variables clínicas. Sigue siendo dudoso si esta superioridad del litio sobre la quetiapina refleja los efectos de la estadificación (es decir, el tratamiento temprano después del primer episodio), diferencias en la eficacia primaria o factores metodológicos. Algunos otros estudios se han dirigido a las etapas más avanzadas del trastorno. Murray et al.⁹⁴, por ejemplo han desarrollado enfoques de aceptación y compromiso para las personas con etapas crónicas en el trastorno, aplicados a través de internet.

La intervención temprana promete prevenir o minimizar las consecuencias secundarias de los episodios recurrentes⁹⁵. Kessing et al.⁹⁶ documentaron que la aleatorización a 2 años de tratamiento clínico exhaustivo, experto y especializado después de una primera hospitalización por manía no solo condujo a menos recaídas que el tratamiento habitual durante los primeros dos años, sino que su efecto persistió y se amplificó en los siguientes

4 años (aun cuando todos los pacientes recibieron el tratamiento habitual durante esos años). Esto es evidencia importante de que la intervención temprana de gran calidad puede modificar la trayectoria y la evolución de la enfermedad para bien a un plazo intermedio, sino es que de manera indefinida. Así mismo, se ha demostrado que la intervención temprana en el primer episodio contrarresta los déficit cognitivos y conserva los volúmenes de sustancia gris, sobre todo en los que permanecen sin episodios^{58,68}. Se han documentado ventajas similares de los programas de intervención temprana en el primer episodio de psicosis⁹⁷.

Con las múltiples recidivas, las dificultades en las relaciones, el empleo y económicas horadan la autoestima, corroen los apoyos y las estrategias de adaptación y conducen a sentimientos de culpa y pérdida. Estos son factores estresantes poderosos que pueden perpetuar más y exacerbar la enfermedad⁵⁵. Dado que el trastorno suele comenzar en la adolescencia o en la adultez temprana, interrumpe las metas e hitos de desarrollo emocional, educacional y psicosocial decisivos, actuando una vez más como un factor estresante secundario. Cuando más pronto comienza la enfermedad, tanto más desfavorables son los resultados en la edad adulta⁹¹.

Las estrategias de intervención temprana se debieran dirigir a minimizar la desorganización de las trayectorias de desarrollo normal. Es probable que se necesiten estrategias multifacéticas, unas que integren la psicofarmacología eficaz con las intervenciones psicosociales específicas de etapa y basadas en evidencia. La nueva investigación está comenzando a resaltar la utilidad de la corrección cognitiva y el restablecimiento vocacional para la enfermedad en etapa tardía⁹⁸. Dada la repercusión en las familias, y las consecuencias secundarias de la disfunción familiar, es inestimable apoyar a la familia y al cuidador⁹⁹⁻¹⁰¹.

Los modelos de estadificación también fomentan la búsqueda de ayuda y mejoran el acceso. Un camino decisivo es a través de la reforma de servicios, sobre todo la creación de servicios de intervención temprana¹⁰². También pueden proporcionar un mayor ímpetu para estudiar la eficacia de las posibles estrategias de prevención primaria y secundaria en las que la evidencia es tan escasa¹⁰³. Las campañas de educación pueden ayudar a las personas enfermas o a las que tienen riesgo a buscar ayuda en las etapas más tempranas, y los cambios en los servicios que reciben bien a las personas en etapas más tempranas de la enfermedad pueden dar por resultado la aplicación más oportuna de intervenciones eficaces.

Existe una necesidad clara de estudiar cuáles tratamientos realmente funcionan para las etapas tempranas. La prestación de cuidados a más personas en una etapa más temprana puede dar lugar a una mejor resolución para los que por lo demás estarían “predestinados” a tener una evolución adversa de la enfermedad, y a mitigar la evolución para aquellos que evolucionarían a las etapas más avanzadas.

CONCLUSIONES

El modelo de estadificación está respaldado por observaciones de que, con algunas excepciones, la evolución clínica del trastorno bipolar no tratado o tratado en forma deficiente se desarrolla en una forma compleja pero progresiva. La respuesta más deficiente al tratamiento (principalmente litio) ocurre en las etapas más avanzadas de la enfermedad, y datos de biomarcadores preliminares (principalmente neuroimágenes) respaldan los cambios cerebrales específicos de etapa.

Una proposición fundamental del modelo de estadificación es que la intervención temprana es más eficaz y debe ser menos compleja que la intervención más tardía. La intervención temprana implica que el uso óptimo de intervenciones biológicas y psicosociales en las fases de riesgo, prodrómica y de primer episodio del trastorno bipolar podría mitigar algunas de las consecuencias clínicas y neurobiológicas de la enfermedad. Estas comprenden marcadores de progresión neurológica como pérdida del volumen cerebral y alteraciones cognitivas y físicas.

Cabe esperar que algunos tratamientos eficaces para prevenir los episodios podrían también ser neuroprotectores y reducir la morbilidad física y la esperanza de vida reducida que acompaña al trastorno bipolar. Definir y validar la estadificación del trastorno bipolar es parte de esfuerzos de investigación constantes para mejorar el tratamiento de esta enfermedad con tanta frecuencia destructiva.

AGRADECIMIENTOS

M. Berk es apoyado con una beca para investigación principal sénior del National Health and Medical Research Council (NHMRC) (1059660). E. Vieta es apoyado por el Ministerio Español de Economía y Competitividad (PI15/00283) integrado en el Plan Nacional de I+D+i y cofinanciado por ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, CIBERSAM, y la Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 398). S.M. Cotton es respaldado por una beca para desarrollo profesional del NHMRC (APP1061998). P.D. McGorry es apoyado por una Beca para Investigación Principal Sénior de NHMRC Australia (ID: 1060996) y en la actualidad recibe apoyo para investigación de la Colonial Foundation, el National Institute of Mental Health, el Stanley Medical Research Institute y el BROAD Institute.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:20-34.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387:1561-72.
3. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: Barth, 1896.
4. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
5. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
6. Berk M, Conus P, Lucas N et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:671-8.
7. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007;100:279-81.
8. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;9:957-66.
9. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279-85.
10. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:858-73.
11. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986;149:191-201.

12. le Grange D, Loeb KL, Van Orman S et al. Bulimia nervosa in adolescents: a disorder in evolution? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:478-82.
13. Fava GA, Rafanelli C, Tossani E et al. Agoraphobia is a disease: a tribute to Sir Martin Roth. *Psychother Psychosom* 2008;77:133-8.
14. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
15. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:31-43.
16. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017;62:115-22.
17. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
18. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:122-8.
19. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1366-71.
20. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2015;2:483-5.
21. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanza-Martinez V et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:354-63.
22. Agius M, Goh C, Ullah S et al. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub* 2010;22:211-20.
23. Francey SM, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
24. Miklowitz DJ, Schneck CD, Singh MK et al. Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:121-31.
25. Dodd S, Maes M, Anderson G et al. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:135-45.
26. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
27. Reinares M, Colom F, Rosa AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 2010;123:81-6.
28. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:380-8.
29. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:804-17.
30. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S et al. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 2010;55:486-97.
31. Simeonsson RJ. Primary, secondary, and tertiary prevention in early intervention. *J Early Interv* 1991;15:124-34.
32. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord* 2010;12:87-94.
33. Morris G, Berk M. The putative use of lithium in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:853-61.
34. Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010;193(Suppl. 4):S36-40.
35. Berk M, Daglas R, Dandash O et al. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017;210:413-21.
36. Berk M, Dandash O, Daglas R et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1011.
37. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:1710-6.
38. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-93.
39. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E et al. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1541-61.
40. Post RM. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention. *Bipolar Disord* 2016;18:315-24.
41. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101.
42. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:675-92.
43. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC et al. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord* 2006;8:85-90.
44. Evans SJ, Bassis CM, Hein R et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res* 2017;87:23-9.
45. Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: bipolar disorder and microbiota. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:67-9.
46. Magalhães PV, Dodd S, Nierenberg AA et al. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1058-67.
47. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.
48. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989;321:1489-93.
49. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264-6.
50. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:227-30.
51. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 2011;13:87-98.
52. McIntyre RS, Earley W, Cheng-Tao C et al. Impact of the number of lifetime episodes on cariprazine efficacy in patients with bipolar mania. Presented at the 19th Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Washington, May 2017.
53. Post RM, Weiss SR. Tolerance to the prophylactic effects of carbamazepine and related mood stabilizers in the treatment of bipolar disorders. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:649-60.
54. Goi PD, Bucker J, Vianna-Sulzbach M et al. Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:121-5.
55. Scott J, Paykel E, Morriss R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:313-20.
56. Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I et al. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:50-3.
57. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:396-405.
58. Kozicky JM, McGirr A, Bond DJ et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: a study of gray matter volume changes in first-episode mania and association with clinical outcome. *Bipolar Disord* 2016;18:511-9.

59. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010;12:557-67.
60. Mwangi B, Wu MJ, Cao B et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:186-94.
61. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:65-74.
62. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1841-7.
63. Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2012;201:34-9.
64. Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J et al. In vivo evidence for early neurodevelopmental anomaly of the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:467-72.
65. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009;113:1-20.
66. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:79-87.
67. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006;8:103-16.
68. Kozicky JM, Torres IJ, Silveira LE et al. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e587-93.
69. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e450-6.
70. Reinares M, Papachristou E, Harvey P et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord* 2013;144:65-71.
71. Grande I, Magalhães PV, Chendo I et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:437-44.
72. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:175-9.
73. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreatza AC et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12: 447-58.
74. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M et al. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatrica* 2009;21:272-4.
75. Andreatza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M et al. 3-nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:263-71.
76. Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A et al. Extracellular matrix proteins matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;18:155-63.
77. Moylan S, Maes M, Wray NR et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18:595-606.
78. Martino DJ, Samame C, Marengo E et al. A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2016;235:1-6.
79. Malhi GS, Berk M. Diagnosing bipolar disorder: defining thresholds and setting boundaries. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:500-4.
80. Kupfer DJ. Neuroscience-informed nosology in psychiatry: are we there yet? *Asian J Psychiatry* 2014;7:2-3.
81. Bauer IE, Galvez JF, Hamilton JE et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2016;74:1-7.
82. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord* 2010;127:316-20.
83. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des* 2012;18:358-75.
84. Leopold K, Ritter P, Correll CU et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord* 2012;136:1000-10.
85. Berk M, Dodd S, Callaly P et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2007;103:181-6.
86. Malhi GS, Chengappa KN, Gershon S et al. Hypomania: hype or mania? *Bipolar Disord* 2010;12:758-63.
87. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2015;172:638-46.
88. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health* 2013;18.
89. Post RM, Chang K, Frye MA. Paradigm shift: preliminary clinical categorization of ultrahigh risk for childhood bipolar disorder to facilitate studies on prevention. *J Clin Psychiatry* 2013;74:167-9.
90. Goodman M, Hazlett EA, New AS et al. Quieting the affective storm of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:522-8.
91. Post RM, Altshuler LL, Kupka R et al. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: implications for treatment and prevention. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:204-13.
92. Conus P, Berk M, Cotton SM et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial. *Eur Psychiatry* 2015;30:975-82.
93. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES et al. Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:90-9.
94. Murray G, Leitan ND, Berk M et al. Online mindfulness-based intervention for late-stage bipolar disorder: pilot evidence for feasibility and effectiveness. *J Affect Disord* 2015;178:46-51.
95. Macneil CA, Hallam K, Conus P et al. Are we missing opportunities for early intervention in bipolar disorder? *Expert Rev Neurother* 2012;12:5-7.
96. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:212-9.
97. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
98. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* 2016;15:288-9.
99. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:380-8.
100. Macneil CA, Hasty MK, Berk M et al. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:100-7.
101. Berk L, Jorm AF, Kelly CM et al. Development of guidelines for caregivers of people with bipolar disorder: a Delphi expert consensus study. *Bipolar Disord* 2011;13:556-70.
102. Malla A, Iyer S, McGorry P et al. From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:319-26.
103. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015;15:15.

DOI:10.1002/wps.20441

La tercera ola de terapia cognitiva conductual y el aumento de la atención basada en proceso

El término terapia cognitiva conductual (CBT) identifica a una familia de intervenciones que son ampliamente reconocidas como la serie de tratamientos psicológicos que cuenta con el apoyo empírico más extenso¹. La CBT no es monolítica, no obstante, y ha pasado por varias épocas distintas, generaciones u olas. La primera generación de esta tradición fue la terapia conductual: la aplicación de los principios de aprendizaje a métodos bien evaluados diseñados para modificar la conducta manifiesta. Hacia finales de la década de 1970, la terapia conductual se había desplazado hacia la era de la CBT característica: una nueva generación de métodos y conceptos enfocados en el rol que desempeñan los patrones de pensamiento no adaptativos en la emoción y la conducta, y el empleo de métodos para detectar y cambiar esos patrones.

La llegada de una “tercera ola” de CBT fue declarada hace 13 años². Se afirmaba que estaba ocurriendo un cambio en orientar las premisas dentro de las CBT, y que estaba surgiendo una serie de nuevos enfoques conductuales y cognitivos basados en conceptos contextuales enfocados más en la relación de las personas con el pensamiento y la emoción que con su contenido. Los métodos de la tercera ola resaltaban cuestiones como atención plena (mindfulness), emociones, aceptación, la relación, valores y metacognición. Los nuevos modelos y enfoques de intervención incluyeron terapia de aceptación y compromiso, terapia conductual dialéctica, terapia cognitiva basada en la atención plena, psicoterapia analítica funcional, terapia metacognitiva y varias otra más.

La idea de que había llegado una “tercera ola” de CBT condujo a controversias importantes³. La metáfora de una “ola” sugería a algunos que las generaciones previas de trabajo serían arrastradas por la ola, pero esta no fue la intención y este no fue el resultado. Las olas que revientan en una orilla asimilan e incluyen olas previas, pero dejan tras de sí una orilla modificada. Nos parece que ahora estamos en una posición de comenzar a evaluar lo que quedara atrás de la CBT de la tercera ola de una manera más permanente.

No hay duda de que varios conceptos y métodos que han sido centrales para las intervenciones de la tercera ola (métodos de atención plena; procedimientos basados en aceptación; descentralización; defusión cognitiva; valores; procesos de flexibilidad ecológica) ahora son parte permanente de la tradición de la CBT y de hecho de la terapia basada en la evidencia en términos más generales, en gran parte porque la evidencia indica que son útiles⁴. Estos conceptos y métodos más nuevos ahora coexisten en gran parte lado a lado con los previamente establecidos, y la dialéctica entre ellos sirve como un estímulo útil para la investigación teórica y tecnológica. En algunos casos, ahora sabemos que los métodos de CBT tradicionales funcionan en parte cambiando procesos que se volvieron centrales después de la llegada de los métodos de la tercera ola⁵. Se han añadido los métodos de la tercera ola a paquetes que incluyen métodos conductuales y cognitivos tradicionales, dando lugar a enfoques útiles⁶. La investigación ha comenzado a identificar moderadores que indican cuando los métodos más antiguos y más nuevos funcionan mejor con diferentes poblaciones⁷, lo que señala que los profesionales

clínicos basados en la evidencia pueden ayudar a sus pacientes al conocer métodos de todas las generaciones de CBT.

Aunque son importantes nuevos conceptos y métodos, en nuestra opinión, hay una serie de cambios más profundos que se han introducido con la tercera ola. Un cambio sutil pero importante es que ahora hay un mayor reconocimiento de la importancia central de las premisas filosóficas para los métodos de intervención y sus análisis. La ciencia exige premisas preanalíticas en torno a la naturaleza de los datos, la verdad y las cuestiones de importancia, y algunas de las diferencias entre las olas y generaciones de la investigación de CBT fueron filosóficas no empíricas. Reconociendo esto, la Comisión Interorganizacional sobre la Educación Doctoral en Psicología Cognitiva y Conductual⁸ recientemente concluyó que toda capacitación en CBT debiera poner más énfasis en la filosofía de la capacitación científica, con la esperanza de aumentar la coherencia y la progresividad de los programas en la investigación.

Un análisis de las premisas conduce temporalmente a una preocupación por teorías, modelos y procesos. La tercera ola se ha enfocado mucho menos en protocolos para síndromes, y se ha enfocado más en los procesos basados en la evidencia vinculados a los procedimientos basados en la evidencia^{8,9}. El mayor énfasis en procesos de cambio y su repercusión bioconductual mientras tanto se ha fortalecido con los Criterios de Dominios de Investigación¹⁰ y Modelos Transdiagnósticos, entre otras tendencias. Un resultado notable es que ahora se presta mucha más atención a los factores moderadores y mediadores del cambio, y la construcción de los modelos de intervención que resaltan el papel que desempeñan procesos transdiagnósticos modificables (es decir, vías de cambio funcionalmente importantes que trascienden diversas categorías diagnósticas).

En parte debido a su mayor enfoque en el proceso, la CBT moderna y la terapia basada en evidencia está más abierta a la investigación de una gama más amplia de enfoques de las tradiciones humanística, existencial, analítica y espiritual. Esto promete con el tiempo reducir la dominancia dentro de la ciencia de intervención de escuelas de pensamiento aisladas, o protocolos de intervención patentados, e integrar diferentes vertientes del campo en una investigación basada en evidencia para series coherentes y poderosas de procesos de cambio.

Puesto que un enfoque puramente sindrómico debilita y un enfoque en procesos fortalece, la prosperidad psicológica humana y el progreso de las personas integrales, no solo la psicopatología, también se están volviendo más centrales. La salud conductual y mental en última instancia se trata de salud, no solamente de la ausencia de trastornos.

Esta serie de cambios está acelerando una transición en la atención basada en la evidencia hacia un campo basado en proceso que busca integrar toda la gama de procesos biológicos psicosociales y contextuales. Tal campo es tan amplio que estira el propio término CBT casi a un punto de ruptura y no nos sorprendería si ese término pronto se atenúa en importancia.

Investigadores y profesionales clínicos por igual parecen estar listos para un giro hacia una terapia basada en proceso

(PBT), en la cual procesos, procedimientos y su vinculación están basados en evidencia, y se utilizan para aliviar los problemas y promover la prosperidad de las personas. De un modo similar a la tendencia hacia una medicina personalizada y de precisión, enfocarse en procesos modificables que puedan hacer una diferencia en la salud conductual y mental de los individuos representa una forma de atención basada en evidencia y una atención centrada en la persona que surgirá bajo un solo paraguas de atención basada en proceso. Orientar el campo en esta dirección finalmente puede ser la “orilla cambiada” más importante producida por la tercera ola de CBT.

Steven C. Hayes¹, Stefan G. Hofmann²

¹Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA;

²Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston, MA, USA

1. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ et al. *Cogn Ther Res* 2012;36:427-40.
2. Hayes SC. *Behav Ther* 2004;35:639-65.
3. Hofmann SG, Asmundson GJ. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1-16.
4. Khoury B, Lecomte T, Fortin G et al. *Clin Psychol Rev* 2013;33:763-71.
5. Arch JJ, Wolitzky-Taylor KB, Eifert GH et al. *Behav Res Ther* 2012;50:469-78.
6. Arch JJ, Eifert GH, Davies C et al. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:750-65.
7. Wolitzky-Taylor KB, Arch JJ, Rosenfield D et al. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:786-99.
8. Klepac RK, Ronan GF, Andrasik F et al. *Behav Ther* 2012;43:687-97.
9. Hayes SC, Hofmann SG (eds). *Process-based CBT: the science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy*. Oakland: New Harbinger, 2017.
10. Insel T, Cuthbert B, Carvey Met al. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.

DOI:10.1002/wps.20442

El uso de la realidad virtual en la investigación y el tratamiento de la psicosis

En años recientes se ha visto un renovado interés y un aumento de la popularidad de la realidad virtual, cuyo objetivo es generar un mundo virtual que se sienta envolvente y realista. El usuario utiliza una pantalla en forma de visor, y las imágenes y sonidos generados por el ordenador son sincronizados con sus movimientos.

El potencial de la realidad virtual para la investigación, la evaluación y el tratamiento de la salud mental, es que permite a investigadores y profesionales clínicos llevar las experiencias de la vida en tiempo real a un entorno de laboratorio. En la práctica normal es decir, no en un entorno de realidad virtual, la evaluación de fenómenos clínicamente relevantes –como procesos neurocognitivos, reacciones emocionales, activación fisiológica o respuestas conductuales– implica cuestionarios estandarizados, entrevistas semiestructuradas sobre síntomas, hacer tareas en ordenador, mirar videos o imágenes, o juego de roles en una situación mientras se mide la respuesta fisiológica. Aunque la fiabilidad y validez de estos métodos se han evaluado ampliamente, carecen de validez ecológica y no representan la complejidad de las experiencias en la vida real¹.

El potencial innovador de la realidad virtual es que permite medir las respuestas cognitivas, emocionales, fisiológicas y conductuales en tiempo real a una variedad de situaciones de la “vida real”, y a la vez permite el control experimental.

Hasta hace poco tiempo el alto costo del equipo y el software de realidad virtual así como la ciberpatía, un efecto secundario relacionado con los monitores en forma de visor han representado un obstáculo importante para la implementación de la realidad virtual en la práctica normal. A medida que las pantallas en forma de visor se han vuelto dispositivos populares para el entretenimiento y los juegos, son cada vez más asequibles, de manera que se ha vuelto más accesible la implementación de la realidad virtual en el ejercicio clínico cotidiano.

El entusiasmo está creciendo entre profesionales clínicos e investigadores de todo el mundo en torno al potencial que ofrece la realidad virtual para mejorar la evaluación y el tratamiento de problemas de salud mental y físicos. Por fortuna, esta técnica ya tiene más de medio siglo y se ha utilizado en investigación en

psicología durante más de 25 años². Un conjunto importante de investigación también ha explorado su uso para la evaluación y el tratamiento de diferentes problemas de la salud mental, que fluctúan desde fobias, hasta los trastornos de la conducta alimentaria, el autismo y el trastorno por estrés postraumático³.

Se ha llevado a cabo un número sustancial de estudios para esclarecer la seguridad de utilizar la realidad virtual con personas que experimentan psicosis y dilucidar los mecanismos psicológicos subyacentes al inicio y al mantenimiento de los síntomas psicóticos⁴. En este tipo de estudios, los participantes entran en un entorno virtual, como un transporte público o un café, poblado por avatares que muestran conductas que pueden interpretarse como ambiguas, por ejemplo, mirar al participante y mirar a lo lejos. Se ha evaluado así la presentación de ideas paranoides o alucinaciones desencadenadas durante la experiencia de la realidad virtual.

La utilización de la realidad virtual para la evaluación clínica y el tratamiento de la psicosis todavía se halla en pañales, pero se han publicado o se están realizando los primeros estudios clínicos. En estos estudios los participantes practican nuevas destrezas sociales⁵, o se les estimula para que se desprendan de sus conductas de seguridad y exploren nuevas formas de hacer frente a las situaciones sociales^{6,7} o cuestionen la omnipotencia de las voces que escuchan⁸. Los resultados iniciales indican que la terapia con asistencia mediante realidad virtual puede ser una herramienta poderosa para ayudar a las personas a romper el ciclo de evitación implícito en la persistencia de los síntomas y desarrollar nuevas habilidades y estrategias para hacer frente a ellos. También demuestran que se mantienen las mejoras en el seguimiento.

Aunque los años venideros serán tiempos muy emocionantes para el desarrollo y la implementación de la realidad virtual en la psicosis, nuestro entusiasmo no debe impedirnos considerar los problemas de seguridad y éticos relacionados con esta técnica. Así mismo, es esencial hacer hincapié en que toda la investigación hasta ahora ha evaluado el uso de la realidad virtual como un complemento a procedimientos estandarizados con un guía terapéutico y no como una intervención independiente que los pacientes pueden descargar y seguir por sí mismos.

Se necesita investigación rigurosa para confirmar los hallazgos positivos iniciales relacionados con el empleo de la evaluación y el tratamiento asistidos con realidad virtual. Hasta el presente la mayor parte de la investigación en la psicosis se ha enfocado en la paranoia y en las alucinaciones, y existe una necesidad urgente de explorar el uso de la realidad virtual para los síntomas negativos. Estudios futuros debieran integrar la realidad virtual con medidas fisiológicas (por ejemplo, respuesta cutánea galvánica, concentraciones de cortisol, frecuencia cardíaca) para comprender mejor los mecanismos que desencadenan y mantienen los síntomas psicóticos. Las iniciativas de investigación también debieran investigar si combinar la terapia asistida mediante realidad virtual con dispositivos portables y aplicaciones para teléfonos podría ayudar a superar la barrera entre la sala de tratamiento y la vida cotidiana.

Un nuevo campo de investigación muy interesante está explorando el uso de la realidad virtual en la capacitación del personal médico del ejército para aumentar la resistencia a la adversidad cuando es desplegado en zonas de guerra y evitar el inicio de problemas de salud mental⁹. El avance de este enfoque será interesante para investigar el uso de la realidad virtual en la capacitación del personal psiquiátrico para mejorar sus destrezas en reconocer y tratar la psicosis.

La realidad virtual también podría desempeñar un papel crucial en investigar los factores de resistencia a sucesos estresantes en relación con diferentes trastornos mentales y podría aportar información para el desarrollo y la implementación de estrategias de prevención. Una comprensión multidisciplinaria de los mecanismos que intervienen en el inicio y el mantenimiento de la psicosis que se base en conexiones entre psicología, psiquiatría, neurociencia, educación, ciencia computacional y tecnología de juegos aportará información para las preguntas de investigación central, como las siguientes: ¿Cómo afecta la psicosis emergente a la conducta en situaciones sociales? ¿Cómo pueden los entornos sociales ser eficaces para forjar resistencia a la adversidad y mejorar el bienestar de personas jóvenes con riesgo ultraelevado de psicosis? ¿Cómo podemos utilizar la realidad virtual en contextos de enseñanza para educar a las personas jóvenes en torno a los signos iniciales de problemas de salud mental? Para lograr

estas metas ambiguas, necesitamos destruir las barreras invisibles entre el ámbito académico, los profesionales de la salud y la industria de nueva tecnología. También necesitamos aceptar nuevos diseños de investigación flexible para evaluar la eficacia de estas tecnologías de evolución continua¹⁰.

Para concluir, un comentario sobre la realidad aumentada. Si bien las pantallas de realidad virtual en forma de visor envuelven al usuario en un mundo artificial, las pantallas de realidad aumentada superponen imágenes virtuales a la vida real de manera que ambas son visibles al mismo tiempo. Se está desarrollando la realidad aumentada y tiene enorme potencial para la capacitación y la educación y también para las aplicaciones en la salud en las próximas dos décadas.

Para un video de ejemplo sobre el uso de realidad virtual en la psicosis, sírvase mirar un documental en <https://www.youtube.com/watch?v=DeLbb7BYJ9E>.

Lucia Valmaggia

Department of Psychology, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

1. Parsons TD, Carlew AR, Magtoto J et al. *Neuropsychol Rehabil* 2015;11:1-31.
2. Slater M, Sanchez-Vives MV. *Front Robot AI* 2016;3:74.
3. Valmaggia LR, Latif L, Kempton MJ et al. *Psychiatry Res* 2016;236:189-95.
4. Valmaggia LR, Day F, Rus-Calafell M. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:921-36.
5. Rus-Calafell M, Gutierrez-Maldonado J, Ribas-Sabate J. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2014;45:81-9.
6. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.
7. Pot-Kolder R, Veling W, Geraets C et al. *Trials* 2016;17:25.
8. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T et al. *Trials* 2015;16:349.
9. John BS, Oliva LS, Buckwalter JG et al. *Stud Health Technol Inform* 2014;196:182-4.
10. Mohr DC, Cheung K, Schueller SM et al. *Am J Prev Med* 2013;45:517-23.

DOI:10.1002/wps.20443

Grupos de apoyo a la salud mental en internet: ¿Es solo mucha charla o una intervención valiosa?

En los últimos 15 años ha habido un rápido crecimiento de la investigación que demuestra la eficacia de las intervenciones cognitivo-conductuales a través de internet para el tratamiento de trastornos mentales comunes¹. Ha habido sustancialmente menos interés profesional y de investigación en los grupos de apoyo por internet (ISG) que proporcionan apoyo de semejantes a individuos con una enfermedad mental. Esto es sorprendente dada la disponibilidad generalizada y popularidad de los ISG² y la recomendación por lo menos en una directriz de ejercicio clínico importante de que a los individuos con depresión se les recomienda grupos de autoayuda y apoyo³.

Los ISG proporcionan una forma accesible de apoyo independientemente de la ubicación geográfica o la hora del día. Permiten la participación anónima y pueden facilitar el compromiso de individuos con síntomas (como ansiedad social) que dificultan la interacción en persona. Los grupos en internet

difieren en si son o no son supervisados por profesionales de la salud mental o moderados para garantizar que los miembros se apeguen a las reglas del grupo. Algunos grupos son sincrónicos, es decir, permiten las conversaciones en tiempo real entre los usuarios, aunque la mayor parte son asincrónicos, e implican comunicaciones secuenciales y respuestas retrasadas.

Los grupos de apoyo, incluidos los ISG, suelen verse como un recurso para facilitar el restablecimiento en las personas con problemas de salud mental. En este contexto el restablecimiento se caracteriza no por la eliminación de los síntomas sino más bien por vivir una vida optimista, contribuyente y satisfactoria⁴. No obstante, existe cierta evidencia de gran calidad sobre la eficacia de los ISG para reducir los síntomas depresivos, y un estudio aleatorizado controlado extenso demostró una mayor reducción de síntomas depresivos a mediano y a largo plazo después de una intervención de ISG que una condición de con-

trol en la atención⁵. Tal evidencia es congruente con la investigación mediante encuestas que comunica reducciones percibidas por el usuario de los síntomas depresivos con el uso de ISG para la depresión⁶. Además, en congruencia con las hipótesis de que los ISG pueden contribuir al restablecimiento, el estudio de ISG mencionado reveló un incremento a corto plazo en el empoderamiento percibido entre los ISG mayor que en el grupo de control⁷.

Otros beneficios comunicados de los ISG para la depresión, que surgen de los autoinformes del usuario y el análisis cuantitativo de los comentarios publicados por los usuarios, comprenden un mejor funcionamiento durante el día, una reducción del aislamiento y una aumento de la búsqueda de ayuda profesional y del conocimiento de los medicamentos⁶. La evidencia cualitativa parece indicar que los usuarios aprecian el apoyo emocional, la información, los consejos y la compañía que proporcionan los ISG para la depresión y valoran la oportunidad de expresar sus sentimientos en un entorno no crítico, emocionalmente seguro sin agobiar a sus familias y amigos⁸. Los usuarios aprecian en particular la oportunidad para la “comprensión compartida”, que perciben como “validante, reductora de la sensación de aislamiento e intensificadora de un sentido de pertenencia”⁸. No está claro el grado en el cual uno o más de estos efectos fundamentan las mejoras en la salud y otros resultados.

En general, la evidencia antes señalada indica que los ISG podrían resultar una herramienta útil en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, los ISG no son universalmente apreciados por los usuarios y, aunque los efectos adversos se comunican con menos frecuencia que los beneficios en la literatura existente, los ISG para la salud mental tienen el potencial de tales efectos. Por ejemplo, una minoría de usuarios de ISG en el estudio antes señalado de un ISG para la depresión respondió sentirse angustiado y ansioso al no poder ayudar más a otros⁹. Se necesita investigación en un futuro para determinar quién tiene más riesgo de este desenlace desfavorable y si hay intervenciones eficaces en el ISG mismo o aplicadas a priori para mitigar esta angustia.

También ha habido inquietudes en principio de que la exposición prolongada al contenido emocional negativo podría exacerbar la depresión de un usuario. No hay evidencia de tal contagio a nivel de un grupo en estudios experimentales realizados hasta ahora. Sin embargo, dado los riesgos potenciales, se puede recomendar que se eviten las charlas sobre conducta suicida a fin de eliminar la posibilidad de contagio suicida.

Aunque los ISG típicamente tienen como propósito proporcionar un entorno de apoyo, no todas las juntas son moderadas estrechamente para evitar comentarios publicados negativos o combativos. A la inversa, la moderación y las reglas por sí solas pueden enojar o angustiar a algunos usuarios, quienes pueden cuestionar el fundamento para eliminar un comentario o para instaurar una regla específica⁹. Así mismo, hay el potencial de que los participantes en un ISG revelen inadvertidamente información de identificación a través de múltiples comentarios publicados. Si bien la información en un comentario puede no identificarse cuando se considera en forma aislada, el patrón emergente de múltiples comentarios puede proporcionar indicadores de la identidad del usuario a menos que sea vigilada estrechamente por los moderadores.

¿Cuál son las implicaciones de estos hallazgos e inquietudes para los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental? Como mínimo, es importante reconocer que algunos pacientes

pueden ya estar utilizando estos grupos. El médico puede poner en práctica pasos para identificar si este es el caso y, de ser así, obtener información sobre el tipo de ISG que se utiliza. ¿Tiene un moderador, tiene reglas que protejan la seguridad de los participantes, permite el ISG la discusión de material detonante como la ideación suicida y las conductas? Así mismo, el médico puede explorar la repercusión del ISG en el individuo y proporcionar apoyo apropiado y guía si hay indicaciones.

Sin embargo, ¿debieran los profesionales de manera proactiva derivar a los individuos bajo su cuidado a un ISG para depresión o por el contrario desalentar activamente su participación? Al igual que con cualquier decisión de tratamiento de la salud, la respuesta exige considerar los costos y beneficios relativos de una estrategia y las circunstancias y las preferencias del paciente específico. Raras veces una intervención está exenta de algún riesgo potencial. La evidencia actual no justifica el uso de ISG como un tratamiento primario. Sin embargo, se podría recomendar el uso de ISG para la depresión como un auxiliar al tratamiento habitual para algunos usuarios, siempre y cuando haya las protecciones adecuadas, redes de seguridad y vigilancia instauradas.

¿Cuáles son los siguientes pasos? Se necesita más investigación para explorar la eficacia de cualesquiera consecuencias adversas potenciales de los ISG, no solo para la depresión sino también para otros trastornos de la salud mental, y para identificar los factores que predicen resultados positivos y negativos cuando ocurren, si es que ocurren. La investigación también es necesaria para explorar más el potencial de desarrollar clasificadores automatizados que detecten y marquen comentarios publicados “de riesgo”¹⁰ o ayuden a los proveedores de ISG a garantizar la seguridad de los usuarios.

Así mismo, se necesitan recursos educativos para los profesionales clínicos y los usuarios. La capacitación en el uso de recursos de eSalud mental, incluidos los ISG, ya está disponible en internet para los médicos australianos como parte de una iniciativa financiada por el gobierno para implementar la eSalud mental en la práctica. Se necesitan iniciativas similares en otras partes.

Por último, hay una necesidad urgente de establecer un organismo internacional independiente, sustentable, que garantice la calidad para publicar análisis accesibles de ISG individuales, sus características y cualquier evidencia relacionada con ellos, para el beneficio tanto de los profesionales clínicos como de los posibles usuarios. Internet proporciona a los usuarios acceso a comunidades globales de consumidores. Se necesitan iniciativas globales para optimizar el potencial de los recursos resultantes.

Kathleen M. Griffiths

Research School of Psychology, Australian National University, Acton, Canberra, Australia

1. Hedman E, Ljotsson B, Lindefors N. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:745-64.
2. Fox S. *Peer-to-peer healthcare*. Sacramento: California Healthcare Association, 2011.
3. National Institute for Health and Care Excellence. *Depression. The treatment and management of depression in adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
4. Anthony W. *Psychosoc Rehabil* 1993;16:11-23.
5. Griffiths KM, Mackinnon AJ, Crisp DA et al. *PLoS One* 2012;7:e53244.

6. Griffiths MK, Calear LA, Banfield Met al. *J Med Internet Res* 2009;11:e41.
7. Crisp D, Griffiths K, Mackinnon A et al. *Psychiatry Res* 2014;216:60-6.
8. Griffiths KM, Reynolds J, Vassallo S. *JMIR Ment Health* 2015;2:e14.

9. Crisp DA, Griffiths KM. *JMIR Ment Health* 2016;3:e4.
10. Milne DN, Pink G, Hachey B et al. CLPsych 2016 shared task: triaging content in online peer-support forums. Presented at the Third Annual Computational Linguistics and Clinical Psychology Workshop, San Diego, June 2016.

DOI:10.1002/wps.20444

Intervenciones de salud mental para las personas víctimas de desastres: qué no hacer

En décadas recientes se han incrementado exponencialmente nuestros conocimientos acerca de la repercusión psicológica de los desastres. De manera paralela a este incremento en la comprensión ha habido un crecimiento espectacular en las afirmaciones de técnicas de intervención eficaces y enfoques cuyo propósito es mitigar los efectos de la exposición a los sucesos traumáticos sobre la salud mental.

El reportaje en medios modernos ha hecho que el público en general sepa muy bien la frecuencia de los desastres. De hecho, es raro el día en que no nos enteramos de algún desastre, debido al hombre o a la naturaleza en alguna parte del mundo. Por consiguiente, el público a menudo espera que las autoridades u otra organización responsable “haga algo” para aliviar la angustia, y los casos menos frecuentes de trastornos de la salud mental, que los desastres inevitablemente producen. Así que ¿qué debiera hacerse?

Como un principio general, repetimos lo que tristemente precisa repetirse con frecuencia. Así como nos resulta difícil aceptar que la idea de un público propenso al pánico es solo un mito¹, también nos resulta difícil aceptar que, en general, las personas son bastante más resistentes a la adversidad que lo que nosotros —especialistas— creemos. Sean psiquiatras, políticos o planificadores, hay un largo historial de sobreestimación de la vulnerabilidad y de subestimación de la resistencia a la adversidad que data de muchas generaciones².

Hacia fines del siglo pasado, resultaba en efecto una creencia común que las personas que habían estado expuestas a desastres o sucesos traumáticos se les debería proporcionar interrogatorio psicológico o “psicoterapia en torno al trauma” de inmediato. La intervención postraumática breve (debriefing), que fue la primera de estas técnicas en desarrollarse a finales de la década de 1980 en Estados Unidos, era una intervención terapéutica estructurada en siete etapas originalmente concebida para utilizarse en los que respondían a la urgencia. Sin embargo, está técnica a menudo se utilizaba también en las personas directamente expuestas a sucesos traumáticos. La intención original de esta intervención, y de hecho otras formas de intervención psicológica postraumática, era evitar el inicio del trastorno por estrés postraumático (PTSD).

No importa cuán encomiable fuese el objetivo, resultó claro que el debriefing era un proceso deficiente³. De hecho, la evidencia disponible parece indicar fuertemente que los individuos a los que se les proporciona enfoques de intervención psicológica postraumática de hecho tienen una salud mental a largo plazo más deficiente que aquellos a los que no se les aplica ninguna intervención. Tal es la evidencia en contra del uso del debriefing, que fuera de documentos de directrices muy entusiastas y no basados en evidencia, en la actualidad se acepta que tales técnicas no se debieran utilizar en forma sistemática. De hecho, como lo recomienda el UK National Institute for Health and Care Exce-

llence en sus directrices para el manejo de PTSD⁴, la conducta expectante durante el primer mes después de la exposición a un suceso traumático es el mejor procedimiento en la actualidad.

Otro enfoque que a menudo utilizan organizaciones que sistemáticamente despliegan personal a entornos con alto nivel de amenaza (por ejemplo, los servicios militar y de urgencias) es valorarlos después que regresan de tales deberes. Tal detección ayuda a identificar la existencia de síntomas y signos iniciales de dificultades postraumáticas en la salud mental a fin de asesorar, o incluso ordenar, que los individuos que muestren estos signos busquen ayuda profesional.

Los programas de cribado como estos son utilizados sistemáticamente por los ejércitos de Estados Unidos, Canadá y Australia con la intención de proteger la salud mental de tropas que regresan de los despliegues operativos. Tales programas de cribado no son fáciles o económicos de administrar y hay cierta evidencia derivada de otra detección de la salud que pueden ocasionar angustia considerable cuando a las personas se les tacha incorrectamente de portadoras de un problema de salud cuando de hecho no lo son⁵.

A pesar de su uso generalizado, hasta en tiempos recientes había una carencia distintiva de evidencia de su eficacia. En el primer estudio aleatorizado controlado de la detección post-despliegue, llevado a cabo en el ejército del Reino Unido, se analizaron los beneficios potenciales del cribado en cerca de 10.000 tropas que regresaban de operaciones intensas en Afganistán⁶. Los resultados del estudio fueron que, unos 15 meses aproximadamente después de regresar del despliegue, no había un impacto beneficioso evidente del cribado por lo que respecta al estado de salud mental o la búsqueda de ayuda. Si bien no se halló evidencia de daño en este estudio, sus resultados llaman la atención sobre la utilidad de establecer tales programas de cribado dentro de organizaciones en las que los miembros del personal posiblemente teman ser estigmatizados o que se les imponga limitaciones a su carrera profesional si responden con honestidad a las preguntas que se les plantean. Dado que muchas personas se restablecen espontáneamente y otras no presentan alteraciones durante lo que podría ser un periodo considerable, los beneficios del cribado siempre van hacer mucho menores que en los trastornos con una trayectoria bien documentada, como el cáncer cervicouterino.

Si bien el cribado de la población y el que se lleva a cabo en contextos organizacionales no ha resultado eficaz, los programas de cribados seleccionados para las personas con alto riesgo han demostrado perspectivas favorables. En el periodo subsiguiente a las bombas detonadas en Londres en 2005, se estableció un “programa de detección y tratamiento” para quienes fueron directamente afectados en los trenes y autobuses que fueron atacados. Esta es una situación muy diferente de, por ejemplo, profesionales bien capacitados con vínculos

sociales establecidos del despliegue donde es baja la prevalencia probable del trastorno. La evaluación de este programa señaló que podía atraer a muchas personas que por lo demás no buscaban tratamiento, y muchas de las que resultaron con necesidad de tratamiento se restablecieron con la atención que recibieron⁷.

Aunque los resultados de programas de detección sistemática son mixtos y hay que evitar el uso de debriefing, en décadas recientes han proporcionado algunos resultados positivos por lo que respecta a mejorar la salud mental después de desastres. Existe buena evidencia de que el apoyo social tanto en las poblaciones como en las organizaciones puede ser muy protector de la salud mental. Por ejemplo, dentro del ámbito militar, se ha demostrado que la camaradería protege a la salud mental de las tropas tanto mientras están desplegadas como cuando están en entornos más seguros⁸.

Los enlaces sociales entre las personas también han resultado ser protectores en contextos de la población⁹ después de desastres. En tiempos más recientes, se han puesto a prueba programas de apoyo de pares dentro de las organizaciones para tratar de asegurarse de que se disponga de apoyo social congruente a los individuos expuestos al traumatismo.

El más ampliamente investigado de estos es el programa de control del riesgo del trauma que se inició en los Comandos de Marinos Reales de Reino Unido y desde entonces lo ha adoptado todo el ejército del Reino Unido, muchos servicios de urgencias del Reino Unido y otra serie de organizaciones expuestas al trauma¹⁰.

El Manejo del Riesgo del Trauma ha sido el tema de una serie de estudios de investigación que demuestra que ayuda a movilizar el apoyo social y mejora la búsqueda de ayuda post-traumática y potencialmente tiene una repercusión positiva en la ausencia de enfermedad después del desastre en personal del servicio de urgencias¹⁰. Aunque ciertamente no es una panacea para lidiar con cualquier incidente traumático, parece haber evidencia satisfactoria de que los sistemas de apoyo por pares como

este programa pueden ser útiles dentro de las organizaciones expuestas a trauma.

En resumen, en las décadas recientes, la ciencia ha ayudado a confirmar que es mejor basarse en brindar apoyo a los vínculos entre las personas dentro de las poblaciones y organizaciones expuestas a trauma para mitigar el impacto psicológico de los desastres que recurrir rápidamente a “expertos” que no comprenden apropiadamente a los afectados o la situación a la que las personas han estado expuestas.

Al final, no haría bien recordar lo que aprendieron generaciones previas en torno a las respuestas inmediatas frente a más largo plazo al trauma. Las mejores medidas de salud mental inmediatas resultaron ser prácticas, en tanto que nuestras intervenciones psicológicas más diestras en realidad solo adquirieron importancia más tarde².

Neil Greenberg, Simon Wessely

King's Centre for Military Health Research, King's College London, London, UK

1. Shephard B, Rubin J, Wardman J et al. *J Publ Health Policy* 2006;27:219-45.
2. Jones E, Woolven R, Durodie Wet al. *J Soc Hist* 2004;17:463-79.
3. Van Emmerik A, Kamphuis J, Hulsbosch A et al. *Lancet* 2002;360:766-71.
4. National Institute for Health and Care Excellence. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2005.
5. UK Panel on Breast Cancer Screening. *Lancet* 2012;380:1778-86.
6. Rona R, Burdett H, Khondoker Met al. *Lancet* 2017;389:1410-23.
7. Brewin CR, Fuchkan N, Huntley Z et al. *Psychol Med* 2010;40:2049-57.
8. Jones N, Seddon R, Fear N et al. *Psychiatry* 2012;75:49-59.
9. Jones N, Greenberg N, Wessely S. *Psychiatry* 2008;70:361-5.
10. Whybrow D, Jones N, Greenberg N. *Occup Med* 2015;65:331-6.

DOI:10.1002/wps.20445

Mejorando los resultados del primer episodio de psicosis: un panorama general

PAOLO FUSAR-POLI^{1,2}, PATRICK D. MCGORRY³, JOHN M. KANE⁴

¹Early Psychosis Interventions and Clinical Detection Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; Departments of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA

Los desenlaces de los trastornos psiquiátricos conllevan considerable morbilidad personal, familiar, social y clínica. Por consiguiente, existe una necesidad clínica y social urgente de mejorar estos desenlaces. Avances recientes en el conocimiento de la investigación han abierto nuevas oportunidades para mejorar los desenlaces de la psicosis durante sus etapas clínicas tempranas. En este artículo se analizan críticamente estas oportunidades, resumiendo el conocimiento más actual y enfocándose en descubrimientos recientes y caminos futuros para la investigación y las intervenciones clínicas en el primer episodio de psicosis. Se analizan posibles objetivos para la prevención universal primaria de la psicosis a nivel de la población. Se presentan las posibilidades ofrecidas mediante la prevención selectiva primaria en subgrupos asintomáticos (etapa 0). Se resumen los logros en la prevención primaria selecta en individuos con alto riesgo clínico de psicosis (etapa 1) junto con los retos y las limitaciones de su implementación en el ejercicio clínico. Se analizan críticamente las intervenciones tempranas y las estrategias de prevención secundaria durante un primer episodio de psicosis (etapa 2) con particular enfoque en limitar la duración de la psicosis no tratada, mejorar la respuesta al tratamiento, aumentar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, reducir el uso de sustancias ilícitas y evitar recaídas. Se analiza además la intervención temprana y las estrategias de prevención terciaria ante una recuperación incompleta (etapa 3), en particular con respecto a abordar la resistencia al tratamiento, mejorar el bienestar y las habilidades sociales con reducción de la carga para la familia, el tratamiento del consumo de sustancias concomitantes y la prevención de múltiples recaídas y progresión de la enfermedad. En conclusión, para mejorar los resultados de un síndrome complejo y heterogéneo como la psicosis, es necesario adoptar globalmente modelos complejos que integren un modelo de estadificación clínica y programas coordinados de atención especializada que ofrezcan intervenciones preventivas para grupos con alto riesgo identificados en las etapas tempranas del trastorno. Sólo una implementación sistemática de estos modelos de atención en los sistemas de atención a la salud nacionales volverá accesibles estas estrategias a los 23 millones de personas en todo el mundo que padecen los trastornos psiquiátricos más graves.

Palabras clave: Psicosis, esquizofrenia, riesgo de psicosis, riesgo clínico elevado, primer episodio de psicosis, prevención universal, prevención selectiva, prevención indicada, desenlaces, estadificación clínica.

(*World Psychiatry* 2017;15:251-265)

Los trastornos psicóticos como la esquizofrenia son frecuentes y 23,6 millones de casos es la prevalencia en todo el mundo en 2013¹. Una de cada dos personas que padecen esquizofrenia no reciben tratamiento del trastorno². Las tasas de restablecimiento (una en siete³) y la discapacidad relacionada (undécima causa de discapacidad en todo el mundo en 2013¹) después de un primer episodio de psicosis no han mejorado en los últimos 70 años bajo la atención clínica habitual^{1,3}. Aunque los tratamientos psicofarmacológicos existentes por sí solos pueden reducir algunos síntomas, tienen poco efecto sobre el desenlace de la enfermedad⁴.

Los costos nacionales anuales para la población con esquizofrenia fluctuaron de 94 millones de dólares a 102.000 millones de dólares en todo el mundo, hasta 1,65% del producto interno bruto⁵. Asimismo, el riesgo de mortalidad por todas las causas para los trastornos psicóticos es el doble (cociente de riesgo 2,54) que el de la población general⁶. Por consiguiente, hay una necesidad clínica y social urgente de mejorar los resultados de la psicosis.

Avances recientes en el conocimiento de la investigación han abierto nuevas oportunidades para mitigar los resultados de la psicosis durante los periodos críticos que rodean al primer episodio de la enfermedad (alrededor dos años antes⁷ y tres años después⁸ del inicio). En este artículo, analizamos críticamente estas oportunidades, resumiendo el conocimiento actual y enfocándonos en los descubrimientos recientes y también en los futuros para la investigación del primer episodio y las intervenciones clínicas.

Como un modelo conceptual adoptaremos una versión revisada del modelo de estadificación clínica⁹ (Tabla 1). Nos enfocaremos principalmente en las psicosis no afectivas, aunque algunos problemas también son aplicables a los otros tipos de psicosis.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La promoción de la salud mental tiene como propósito promover la salud mental positiva al incrementar el bienestar psicológico, la capacidad y la resistencia a la

adversidad y al crear condiciones de vida y ambientes de apoyo. No se aborda en el presente artículo.

La prevención primaria tiene como propósito reducir la frecuencia de síntomas y en última instancia de trastornos mentales¹⁰. Las tres categorías de prevención primaria identificadas por la Organización Mundial de la Salud (WHO)¹¹ son: prevención universal, dirigida al público en general o a todo un grupo de población que no se ha identificado con base en el riesgo individual; prevención selectiva, dirigida a individuos o subgrupos de la población cuyo riesgo de desarrollar un trastorno mental es significativamente más alto que el resto de la población; y prevención indicada, que se dirige a los individuos con alto riesgo que se identifican como portadores de signos o síntomas mínimos pero detectables que presagian trastornos mentales.

Prevención universal de la psicosis

La prevención primaria universal debe adoptar la forma de una intervención segura en toda la población que promueva el desarrollo normal. La investigación en

Tabla 1. Modelo de estadificación clínica revisado para los trastornos psicóticos e intervenciones para mejorar los desenlaces del primer episodio de psicosis (FEP)

Etapa clínica	Definición	Definición en modelo de estadificación clínica	Intervención
0	Riesgo genético asintomático	Prepatológico	<i>Prevención primaria selectiva</i> Mejor educación en salud mental Psicoeducación de la familia
1a	Síntomas negativos y cognitivos	CHR-P	<i>Prevención primaria indicada</i> Educación formal en salud mental Psicoeducación de familia Reducción activa de abuso de sustancias
1b	Síntomas psicóticos atenuados	CHR-P	<i>Prevención primaria indicada</i> Psicoeducación familiar e individual Reducción activa de abuso de sustancias Apoyo vocacional Terapias psicológicas
1c	Episodios psicóticos de duración breve	CHR-P	<i>Prevención primaria indicada</i> Igual que para 1b Vigilancia estrecha
2	FEP de umbral completo	Restablecimiento completo temprano	<i>Intervención temprana y prevención secundaria</i> Psicoeducación familiar e individual Terapias psicológicas Reducción activa de abuso de sustancias Antipsicóticos atípicos y otros medicamentos Rehabilitación vocacional
3a	Recaída simple de trastorno psicótico	Restablecimiento tardío/incompleto	<i>Intervención temprana y prevención terciaria</i> Igual que para 2, pero con énfasis en prevención de recaídas y signos tempranos de advertencia
3b	Múltiples recaídas	Restablecimiento tardío/incompleto	<i>Intervención temprana y prevención terciaria</i> Igual que para 2 pero con énfasis en estabilización a largo plazo
3c	Restablecimiento incompleto tras el primer episodio	Restablecimiento tardío/incompleto	<i>Igual que para 3a; clozapina en caso de resistencia al tratamiento</i>
4	Enfermedad grave, persistente o sin remisión	Cronicidad	<i>Intervención de mantenimiento</i> Igual que para 3a-c, pero con énfasis en participación social pese a discapacidad persistente

CHRP, alto riesgo clínico para psicosis

este campo todavía se encuentra en pañales, pues no se han validado mecanismos fisiopatológicos documentados a los cuales dirigirse¹².

Se llevó a cabo un estudio clínico inicial reciente aleatorizado, controlado con placebo, sobre los suplementos alimentarios de fosfatidilcolina en una pequeña muestra de mujeres embarazadas sanas, comenzando en el segundo trimestre y continuando hasta el tercer mes posnatal¹³. La intervención tuvo como propósito corregir los retrasos en la inhibición cerebral que pueden desarrollarse en el periodo perinatal, según lo indican biomarcadores electrofisiológicos. La intervención estuvo exenta de efectos secundarios importantes y demostró una eficacia de prueba de concepto.

Aunque es necesario llevar a cabo estudios más extensos para validar estos

hallazgos iniciales, la investigación futura en este campo está justificada en la próxima década. En la Tabla 2 se enumera la potencial investigación promisoriosa para la prevención universal de la psicosis y la evidencia que la respalda, que espera replicación futura.

Riesgo genético asintomático (etapa 0)

La perspectiva de estadificación (Tabla 1) proporciona un modelo para la investigación y la conceptualización de las intervenciones prepatológicas más tempranas para alterar la vía de desarrollo al primer episodio de psicosis. Las intervenciones electivas en esta etapa podrían dirigirse a factores de riesgo parentales, perinatales, sociales o ambientales tardíos antes que se manifiesten los síntomas y la conducta de búsqueda de

ayuda²⁸, como los que se enumeran en la Tabla 3.

Aunque este es un campo muy interesante para investigación futura, en la actualidad no hay estrategias preventivas robustas y eficaces para reducir el riesgo de psicosis en individuos asintomáticos expuestos a estos factores de riesgo ambientales⁵¹. Por ahora, la principal estrategia viable consiste en utilizar el enfoque de alto riesgo de la familia (seleccionar la descendencia de individuos con esquizofrenia, aun cuando este enfoque sólo generará que alrededor de 10% de los individuos de estas familias desarrollen psicosis⁵¹).

Mejorar la educación en salud mental en estas poblaciones con riesgo puede representar una estrategia pragmática eficaz, para ayudar a evitar o facilitar la intervención más temprana en la psicosis (Tabla 1).

Tabla 2. Intervenciones universales potenciales para la prevención primaria de la psicosis

Intervención	Evidencia de respaldo	Objetivo
Fosfatidilcolina perinatal	Estudio aleatorizado controlado ¹³	Biomarcadores electrofisiológicos del desarrollo neonatal
Intervenciones basadas en la escuela	Estudios aleatorizado controlado ^{14, 15}	Acoso, victimización, actitudes pro-acoso, actitudes pro-víctima, empatía hacia víctimas
N-acetilcisteína fetal y neonatal	Estudio aleatorizado controlado ¹⁶	Biomarcadores de neuroinflamación y neuroprotección
Ácidos grasos N-3 poliinsaturados	Análisis ¹⁷	Biomarcadores de neuroinflamación
Vitaminas A, D, del grupo B, ácido fólico	Estudio original, metanálisis ^{18, 19}	Biomarcadores de neuroinflamación
Sulforafano	Análisis ²⁰	Biomarcadores y lesión oxidativa
Prebióticos	Análisis ²¹	Disbiosis de microbiota
Intervenciones basadas en la escuela	Estudio aleatorizado controlado, análisis ^{22, 23}	Abuso de sustancias
Ejercicio	Estudios originales ²⁴⁻²⁷	Plasticidad, estructura, conectividad, funcionamiento cognitivo del cerebro

Alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P, etapa 1a-c)

Lo más actual

La introducción de las entrevistas semiestructuradas específicas⁵²⁻⁵⁴, hace aproximadamente dos décadas⁵⁵, para verificar los signos y síntomas sugestivos de estados de riesgo de psicosis, ha permitido identificar a individuos con alto riesgo clínico de desarrollo de psicosis (CHR-P) antes que se manifesten los síntomas por completo⁵⁶. Estos individuos tienen alteración funcional en comparación con los controles equiparados al inicio⁵⁷ y tienen un riesgo a dos años de hasta un 20% (IC del 95%: 17%-25%) de desarrollar psicosis⁵⁸.

Su riesgo alcanza su máximo en los primeros dos años⁵⁹ y es específico para la aparición de trastornos psicóticos pero no para el surgimiento de trastornos no psicóticos^{60,61}. Sin embargo, menos de la mitad de los que no desarrollarán psicosis finalmente tendrán remisión (35% de la cohorte inicial)⁶², ya que las comorbilidades persistentes (que ya estaban presentes al inicio⁶³⁻⁶⁵) y la alteración funcional a menudo se observan en el seguimiento⁶⁴.

Se han reconocido las intervenciones indicadas a través de la prestación de servicios especializados para CHR-P como un componente importante de los servicios clínicos para las intervenciones en la psicosis tempranas⁶⁶⁻⁶⁸ —véase, por ejemplo, las directrices del UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁶⁹, y normas de Tiempo de Acceso y Espera (AWT) del UK National Health Service⁶⁷.

Desde el punto de vista conceptual, aunque la mayor parte de los individuos con CHR-P (73%) presentarían algún diagnós-

tico comórbido del DSM-IV al inicio^{63,70}, la intervención todavía se considera preventiva⁷¹ (indicada), ya que estos individuos se seleccionan con base en que tienen signos o síntomas tempranos de riesgo de psicosis.

Las intervenciones indicadas en personas con CHR-P pueden mejorar el resultado del primer episodio de psicosis a través de los siguientes mecanismos: a) inicio tardío o prevenido de un primer episodio; b) mejor participación con los servicios y disminución de la comorbilidad; c) reducción de la duración de la psicosis no tratada (DUP); y d) mejor detección temprana y mitigación de la gravedad de los casos de primer episodio (prevención secundaria).

El metanálisis de estudios aleatorizados controlados en individuos con CHR-P parece indicar que las intervenciones psicológicas a corto plazo (6-12 meses) pueden reducir a la mitad el riesgo de inicio de la enfermedad a los 12 meses⁷². Sin embargo, el efecto preventivo no se mantiene durante un periodo más prolongado (24 meses y más); así que estos hallazgos debieran interpretarse con cautela y pueden indicar un inicio de psicosis tardía más que prevenida. En ningún estudio se ha investigado si la aplicación a largo plazo de intervenciones enfocadas puede dar lugar a beneficios sostenidos. Por otra parte, los tres estudios más extensos de intervenciones preventivas en individuos con riesgo ultraelevado de psicosis han resultado ser negativos, posiblemente por su baja potencia⁷³⁻⁷⁵. Por el momento, no hay intervenciones aprobadas que hayan demostrado de manera fiable alterar la evolución del trastorno a largo plazo¹².

Los servicios de CHR-P son eficaces para mejorar la confianza y la participa-

ción⁷⁶, con una alta satisfacción de parte de los usuarios. Por otra parte, puesto que la mayoría de las personas con CHR-P presentan trastornos concomitantes que no son tan graves que sean aceptados y tratados por los servicios de salud mental general, los servicios para CHR-P también pueden mejorar estos problemas, lo mismo que proporcionar apoyo vocacional y reducir el estrés de la familia.

Los pacientes que participan con los servicios de CHR-P y que más tarde presentan el trastorno, muestran una reducción sustancial en su DUP (11 días en promedio) en comparación con los pacientes que no acuden a los servicios clínicos hasta el primer episodio (aproximadamente un año en promedio)⁷⁷. En comparación con los pacientes que tienen acceso a los servicios para el primer episodio, los que se presentaron en la etapa de CHR-P también tienen menos probabilidades de necesitar ingresarse después del inicio de la psicosis (46% frente a 68%) y menos probabilidades de necesitar un ingreso obligatorio a corto plazo (30% frente a 62%)⁷⁷.

Por último, la presencia de servicios para CHR-P puede haber ampliado los beneficios para la identificación de los casos de primer episodio y para la prevención secundaria. De hecho, casi un tercio de los pacientes remitidos a los servicios de CHR-P ya han presentado un primer episodio de psicosis en el momento del contacto inicial⁷⁸. Los pacientes con primer episodio que se presentaron a los servicios de CHR-P pasaron menos días en el hospital (menos de 17), tuvieron un tiempo de remisión a diagnóstico más breve (-74,5 días), una menor frecuencia de ingreso (cociente de tasa de incidencia = 0,49) y una menor probabilidad de in-

Tabla 3. Algunos factores de riesgo ambientales para la psicosis respaldados por nivel de evidencia metanalítica en la literatura actual

Tipo de factor de riesgo ambiental	Relación metanalítica con psicosis	Tipo de medida de relación: media (IC del 95%)
Factores de riesgo parentales	Psicosis parental ²⁹	RR: 7,87 (4,14-14,94)
	Trastorno afectivo parental ²⁹	RR: 6,42 (2,20-18,78)
	Edad paterna mayor ³⁰	RR: 2,22 (1,46-3,37) ^a
Factores de riesgo perinatal	Complicaciones del embarazo ³¹⁻³³	OR: 2,44 (1,13-5,26) ^b
	Crecimiento y desarrollo fetal anormal ^{31, 32}	OR: 3,89 (1,40-10,84) ^c
	Complicaciones del parto ^{31, 32}	OR: 2,21 (1,38-3,54) ^d
	Influenza gestacional ³³	RR: 1,56 (1,05-2,32)
	Estación de nacimiento ³⁴	OR: 1,07 (1,05, 1,08)
Factores de riesgo social	Minoría étnica ³⁵⁻³⁷	RR: 4,7 (3,3-6,8) ^e
	Estado de inmigrante de primera y segunda generación ³⁸	IRR: 2,3 (2,0-2,7) ^f
	Medio urbano ³⁹	OR: 2,37 (2,01-2,81)
Factores de riesgo subsiguientes	Infecciones ⁴⁰⁻⁴²	OR: 2,70 (1,34-4,42) ^g
	Lesión traumática del cerebro ⁴³	OR: 1,65 (1,17-2,32)
	Deficiencia de vitamina D ⁴⁴	OR: 2,16 (1,32-3,56)
	Consumo diario de tabaco ⁴⁵	OR: 2,18 (1,23-3,85)
	Consumo intenso de cannabis ⁴⁶	OR: 3,90 (2,84-5,34)
	Trauma y adversidad en la infancia ⁴⁷	OR: 2,75 (2,17-3,47)
	Eventos en la vida adulta ⁴⁸	OR: 3,19 (2,15-4,75)
	IQ premórbido ^{49, 50}	OR: 4,78 (3,19-7,13) ^h

RR, cociente de riesgos; OR, cociente de probabilidades; IRR, cociente de tasa de incidencia.

^aEdad >55; ^bedad gestacional <37 semanas; ^cpeso al nacer <2000 g; ^dincubadora o reanimador; ^eafricanos negros frente a británicos caucásicos; ^fmigrantes de primera generación; ^g*Toxoplasma gondii*; ^hIQ <70. Algunos de estos factores de riesgo también pueden incluir un componente genético.

greso obligatorio (cociente de probabilidades –OR– = 0,52) en comparación con los pacientes diagnosticados inicialmente por los servicios de atención al primer episodio⁷⁸. Sin embargo, estos hallazgos pueden confundirse por un sesgo de selección, que se describe más adelante aquí.

Retos y avances futuros

Incluso suponiendo que un tratamiento preventivo eficaz que altere el curso de la enfermedad pueda descubrirse en la siguiente generación de estudios de intervención, todavía no está determinado el efecto global de tratar a los individuos con CHR-P sobre los desenlaces del primer episodio de psicosis. Esto se debe al hecho de que los beneficios potenciales de la prevención primaria durante la etapa de CHR-P prácticamente están limitados por las dificultades para identificar y tratar a todos los individuos que tienen riesgo de desarrollar el trastorno.

¿Cómo debieran los individuos con CHR-P reclutarse en los servicios de salud mental de atención secundaria?

Las directrices actuales recomiendan que la evaluación de CHR-P debiera ofrecerse principalmente a individuos que “ya están sufriendo por problemas mentales y

buscando ayuda para ellos”⁷⁹. Estos individuos representan un periodo de oportunidad excepcional para las intervenciones preventivas pues ya están en contacto con los servicios de salud mental de segundo nivel. Lamentablemente, sólo un 5,19% de todos los casos de psicosis de primer episodio emergente en pacientes que tienen acceso a los servicios de salud mental de segundo nivel son detectados y están bajo la atención de los servicios de CHR-P que se habían establecido bien (varios años antes) en el sistema nacional de salud local⁸⁰.

Este resultado es muy perturbador, ya que indica que la repercusión global de la detección y el tratamiento de CHR-P para mejorar los resultados del primer episodio de psicosis en la vida real es mínimo, y pasa por alto un 95% de los individuos que tarde o temprano presentarán psicosis. En consecuencia, parece crucial optimizar la proporción de individuos con riesgo de presentar psicosis que son remitidos a los servicios para CHR-P. Recientemente se han desarrollado herramientas electrónicas para la estimación del riesgo individualizado que se basan en variables fácilmente recolectables y se han validado externamente (www.psychosis-risk.net)⁸⁰. Puesto que la gran mayoría (91%) de los pacientes derivados a servicios de atención al primer episodio tuvieron un

punto inicial de contacto en los servicios de atención a la salud mental de segundo nivel⁸¹, el uso de estas herramientas puede extender sustancialmente los beneficios de las intervenciones preventivas a la mayoría de los individuos con riesgo y tarde o temprano dar lugar a un impacto masivo para la mejora de los desenlaces en la psicosis de primer episodio.

¿Cómo se debieran reclutar a individuos con CHR-P fuera de muestras clínicas?

No se recomienda la utilización del enfoque de CHR-P fuera de muestras clínicas o para fines de detección, pues su vasta capacidad para confirmar psicosis⁵² produce una dilución sustancial del enriquecimiento del riesgo⁸², lo que conduce a estudios clínicos insuficientemente potenciados⁷⁵ y relevancia clínica cuestionable para las intervenciones preventivas^{52,83-85}. Por ejemplo, el uso de la evaluación de CHR-P en la población general de adolescentes que no busca ayuda conlleva un riesgo de inicio de psicosis a 2,5 años de solamente dos por ciento⁸⁶.

Al mismo tiempo, parece importante continuar explorando la utilidad de un uso extendido de la evaluación de CHR-P a poblaciones que no tienen acceso a los servicios de salud mental, a fin de mejorar la

detección de casos con riesgo. Las posibles soluciones pueden consistir en el empleo del nomograma metanalítico de Fagan⁵² o los modelos de estratificación⁸⁴ que recientemente disponibles para estimar el enriquecimiento del riesgo global de muestras que son objeto de evaluación de CHR-P.

Un enfoque complementario puede basarse en el uso de métodos de pruebas secuenciales⁸⁷. La utilización secuencial de instrumentos de detección y la evaluación de CHR-P de adolescentes que no buscan ayuda de la población general puede identificar a individuos que tienen riesgo potencial de desarrollar psicosis en los siguientes años⁸⁸. Las pruebas secuenciales son congruentes con el modelo de estadificación clínica y pueden intensificarse más mediante los modelos de salud mental de jóvenes en atención primaria al frente ideados para facilitar el acceso de personas jóvenes desde la escuela y la población (véase <https://www.headspace.org.au>).

Las estrategias innovadoras para identificar individuos con búsqueda de ayuda que tienen riesgo de psicosis también pueden implicar el empleo de tecnologías de e-salud, por ejemplo, con base en el análisis semántico de comunicados en medios sociales.

¿Podemos proporcionar tratamientos estratificados a subgrupos de CHR-P?

En avances futuros también se podrían desarrollar tratamientos preventivos estratificados dirigidos a diferentes etapas clínicas de CHR-P (a, b o c), que pueden tener diferentes características con respecto a procesos patológicos subyacentes y pronósticos⁸⁹. Sobre la base del riesgo creciente (etapa clínica 1a: 3% a dos años⁵⁸; etapa clínica 1b: 19% a dos años⁵⁸; etapa clínica 1c: 39% a dos años⁵⁸ y 51% a más de tres años⁹⁰), y gravedad de los síntomas⁹¹ (individuos en etapa clínica 1c debieran formalmente cumplir los criterios de la ICD para un trastorno psicótico breve⁹²), las intervenciones preventivas para la etapa clínica 1a pueden complementarse con tratamientos psicológicos específicos y psicoeducación individual para la etapa clínica 1b.

Estos tratamientos pueden respaldarse además mediante una vigilancia más intensiva o cercana a un centro para la etapa clínica 1c, que se caracteriza por episodios de psicosis breves y autolimitados que duran solo unas semanas (por ejemplo, me-

nos de cuatro semanas)⁹⁰. En congruencia con el modelo de estadificación clínica, la etapa 1c es menos grave en comparación con los pacientes que experimentan un primer episodio de esquizofrenia (etapa clínica 2), que no remiten en forma espontánea de sus síntomas sin tratamiento antipsicótico y que muestran un riesgo de recaídas sustancialmente más alto⁹⁰.

INTERVENCIÓN TEMPRANA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA Y TERCIARIA

Primer episodio de psicosis de umbral completo con restablecimiento temprano (etapa 2)

Lo más actual

La etapa 2 comprende la fase aguda o crisis, que se caracteriza por síntomas psicóticos floridos (síntomas sostenidos que duran cuatro semanas o más según lo señala la Norma de Calidad 102 de NICE⁹³), seguida de una fase de restablecimiento temprana o fase postaguda observada en los primeros 6 a 12 meses después del episodio agudo.

El restablecimiento se suele operacionalizar como remisión clínica concomitante –menos que síntomas leves en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (≤ 3), la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS) la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) (< 3) o la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) (≤ 3) persistentes durante un mínimo de seis meses⁹⁴– y remisión funcional (funcionamiento social apropiado en los principales dominios de la vida cotidiana)⁹⁵. Las intervenciones tempranas y las intervenciones preventivas secundarias durante la etapa 2 pueden mejorar el desenlace de la psicosis de primer episodio a través de los siguientes mecanismos: a) reducción de la DUP; b) mejora de la respuesta al tratamiento; c) mejor bienestar, funcionamiento y habilidades sociales con reducción de la carga para la familia; d) tratamiento de uso de sustancias concomitantes; e) prevención secundaria de la progresión de la enfermedad.

Una DUP prolongada conlleva un resultado sintomático general deficiente, síntomas positivos y negativos más graves, menor probabilidad de remisión y un

funcionamiento social y desenlace global insatisfactorios, pero no empleo, calidad de vida o tratamiento hospitalario⁹⁶. Las correlaciones metanalíticas tienen pequeña magnitud ($r = 0,13-0,18$), pero robustas⁹⁶. Puesto que la mayor parte de la DUP es explicable por los retrasos en el acceso a los servicios de intervención temprana y búsqueda de ayuda⁹⁷, al menos en el Reino Unido, es un factor modificable incluso durante la etapa clínica 2. Las campañas de concienciación en torno a la psicosis en la población, que comprenden publicidad y compromiso de la sociedad integrados con una vía de atención directa a la salud mental específica para jóvenes, pueden reducir a la mitad la DUP en comparación con la detección habitual (media 104 frente a 285 días)⁹⁷.

Más allá del efecto en la DUP, la intervención en la etapa clínica 2 puede asociarse a mejoras sustanciales en la respuesta al tratamiento. En la Tabla 4 se presenta una investigación sistemática de la literatura que resume los resultados de estudios aleatorizados controlados de servicios de intervención temprana multicomponente integrados para pacientes que presentan un primer episodio de psicosis. Las intervenciones multicomponente se basaron principalmente en el uso exhaustivo de antipsicóticos^{98-100,102,105-108}, tratamientos psicológicos individuales^{98-100,105-108}, apoyo a la familia^{98-100,102,105,107}, y vocationa^{98,99,102,105,107}. Los estudios a pequeña escala demostraron efectos beneficiosos mínimos o ningún efecto siquiera sobre los desenlaces clínicos^{99,100,110}. Estudios más extensos mostraron una mejora significativa a corto plazo (es decir, hasta los 24 meses) en la respuesta al tratamiento en las intervenciones tempranas integradas en comparación con la atención a la población estándar. La mejor respuesta a los tratamientos integrales se caracterizó por un menor desentendimiento del tratamiento^{98,102,105}; reducción de los síntomas psicóticos positivos^{100,102,107} negativos^{100,102} y totales¹⁰⁵⁻¹⁰⁷; reducción de la hospitalización^{98,107}, menores dosis de medicación antipsicótica¹⁰² y mejor funcionamiento¹⁰⁶.

Las intervenciones especializadas durante la etapa clínica 2 se relacionan con mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento¹⁰² y mejor bienestar personal^{105,106}, caracterizado por un mejor sentido de propósito, motivación, curiosidad y compromiso emocional¹⁰⁵. Estas mejoras

se tradujeron en mejor calidad de vida¹⁰⁵ y mayor participación en la escuela y en el trabajo^{105,107} con una disminución general de la carga para la familia¹⁰². Las intervenciones en la familia para el primer episodio de psicosis son un componente integral del tratamiento, pero pueden tener efectos beneficiosos incluso como tratamiento independiente, con mayores mejoras a 12 meses en la carga para la familia y en la experiencia de prestación de cuidados, reducciones en la gravedad de los síntomas psicóticos y duración de las rehospitalizaciones¹¹¹.

El efecto perjudicial del abuso de sustancias ilícitas en el desenlace a largo plazo de la psicosis está bien documentado con una relación dependiente de la dosis¹¹². Estudios disponibles confirman que es posible reducir el abuso de sustancias en la psicosis de primer episodio a través de servicios especializados de intervención temprana integral¹⁰². Los estudios aleatorizados controlados están investigando directamente la eficacia de una intervención conductual para reducir el consumo de cannabis en personas jóvenes que reciben tratamiento en los servicios de intervención temprana^{113,114}.

Por último, las intervenciones en esta fase son cruciales para la prevención secundaria de la progresión de la enfermedad a la etapa clínica 3, en concreto para evitar la recaída a un segundo episodio de psicosis (3a). Esto es significativo, pues la recaída interfiere en el desarrollo social y vocacional de individuos que presentan un primer episodio de psicosis, lo cual tiene una repercusión en los desenlaces a largo plazo¹¹⁵.

Retos y avances futuros

Aunque los servicios especializados para la atención al primer episodio que proporcionan un tratamiento integral pueden mejorar significativamente los desenlaces del primer episodio de psicosis y en general se recomienda su implementación¹¹⁶, hay algunos retos importantes.

¿Son los servicios especializados de intervención temprana integral eficaces para prevenir las recaídas?

Pese a los beneficios generados por los servicios especializados de intervención temprana integral, muchos pacientes todavía tienen un mayor riesgo de recaída hacia un segundo episodio de psicosis después de un restablecimiento inicial

(etapa clínica 3a). Los criterios para las recaídas varían en los diferentes estudios, pero el reingreso a un hospital psiquiátrico es la definición más frecuente de la recaída psicótica en la literatura existente¹¹⁷.

Puesto que los estudios aleatorizados controlados representan el método estándar ideal para evaluar las intervenciones para la prevención de las recaídas, hemos actualizado un metanálisis previo que incluía sólo tres estudios que investigaron el riesgo de recaídas o ingreso a un hospital psiquiátrico bajo los servicios especializados de intervención temprana, en comparación con el tratamiento habitual¹¹⁸. Ahora incluimos dos estudios estratificados para diferentes lapsos de seguimiento, según se indican en la Tabla 4.

Hallamos que las tasas de respuesta medias con el tratamiento habitual fueron del 14% (IC del 95%: 10% - 20%) a los nueve meses, del 49% (IC del 95%: 29%-69%) a los 24 meses y del 76% (IC del 95%: 53%-90%) a más de 10 años, en tanto que con los servicios especializados de intervención temprana integral fueron del 17% (IC del 95%: 13%-21%) a los nueve meses, del 38% (IC del 95%: 14%-66%) a los 24 meses y del 54% (IC del 95%: 36%-70%) a más de 10 años.

La Figura 1 muestra que no hubo evidencia metanalítica de que los servicios especializados de intervención temprana integral puedan mejorar considerablemente el cociente de probabilidades de tener una recaída en comparación con el tratamiento habitual, en muchos lapsos de seguimiento. Estos hallazgos negativos son congruentes con estudios realistas, que muestran que casi un 50% de los casos de primer episodio de psicosis no afectiva recaen por lo menos una vez (etapa clínica 3a), en tanto que un 34% tienen múltiples recaídas (etapa clínica 3b). El cumplimiento (cociente de probabilidades 2,9) y el diagnóstico de esquizofrenia (cociente de probabilidades 2,2) fueron los factores predictores más robustos de la primera recaída¹⁹.

Estos hallazgos también son congruentes con la falta de evidencia estricta de un efecto robusto de los antipsicóticos sobre la prevención de recaídas a largo plazo y con metanálisis que indican que la tasa global de restablecimiento a largo plazo después de un primer episodio de psicosis no ha mejorado mucho en todo el mundo en las últimas décadas³. Todavía hay mucho por hacer para desarrollar

tratamientos integrales eficaces para la prevención de las recaídas terciarias en la prevención de la psicosis inicial.

¿Deberíamos utilizar antes los antipsicóticos inyectables de acción prolongada?

Las directrices internacionales para el tratamiento del primer episodio de psicosis recomiendan el mantenimiento de la medicación antipsicótica durante un mínimo de uno a dos años para evitar las recaídas¹²⁰. El metanálisis más robusto de estudios aleatorizados controlados de antipsicóticos en pacientes con primer episodio demostró un riesgo de recaída de 26% en el grupo con tratamiento a un año, en comparación con 61% en el grupo con placebo a un año (cociente de riesgos = 0,47)¹²¹.

Puesto que los antipsicóticos son eficaces a corto plazo para evitar las recaídas, y la falta de cumplimiento es un factor de riesgo modificable, parece justificable introducir la utilización de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) antes en el tratamiento de la psicosis durante la etapa clínica 2¹²². Los LAI son superiores al placebo no sólo para la prevención de la recaída sino también para la reducción de los síntomas en pacientes agudos con psicosis establecida¹²².

Sin embargo, incluso los metanálisis independientes de los estudios controlados aleatorizados disponibles, inclusive uno llevado a cabo en la psicosis de inicio reciente (que incluye únicamente tres estudios que reclutaron a pacientes con diagnóstico de psicosis en los últimos 1-5 años)¹²³, no revelaron evidencia de que los LAI conlleven mejor eficacia para la prevención de las recaídas, en comparación con los antipsicóticos orales¹²⁴⁻¹²⁹.

Es posible que los estudios aleatorizados controlados recluten muestras de pacientes que no son representativas del ejercicio clínico en la vida real. De hecho, el metanálisis de estudios que comparan LAI con antipsicóticos orales en los mismos pacientes, que mejor reflejan la eficacia real, revelaron evidencia sólida de la superioridad de los LAI en la prevención de los ingresos hospitalarios (cociente de riesgo = 0,43)¹³⁰. Además, puesto que los estudios disponibles en su mayor parte se han realizado en pacientes crónicos o en pacientes con algunos años de psicosis activa, no se ha determinado la eficacia real de los LAI en pacientes con un primer episodio de psi-

Tabla 4. Estudios aleatorizados controlados de la eficacia de los servicios especializados de intervención temprana integral en la psicosis de primer episodio

Estudio	Intervención	Control	Grupo de	Grupo de	Seguimiento (meses)	Desenlace
			tratamiento (N)	control (N)		
Craig et al ⁹⁸	Intervención temprana integral especializada (antipsicóticos, terapia cognitiva conductual, terapia familiar, ayuda vocacional)	Tratamiento habitual en la atención comunitaria	71	73	18	Ninguna diferencia en recaídas, reducción de la hospitalización psiquiátrica y desentendimiento
Kulpers et al ⁹⁹	Intervención temprana integral especializada (antipsicóticos atípicos, terapia cognitiva conductual, intervención familiar, ayuda vocacional)	Tratamiento habitual en atención extrahospitalaria	32	27	12	Ninguna ventaja significativa en incluir la hospitalización psiquiátrica
Grawe et al ¹⁰⁰ Sigrúnarson et al ¹⁰¹	Intervención temprana integrada especializada (psicoeducación y terapia de familia, control de crisis en el hogar, terapia cognitiva conductual, antipsicóticos)	Tratamiento habitual en atención extrahospitalaria	30	20	24 168	A los 24 meses, reducción de síntomas negativos y positivos; ningún beneficio en la hospitalización psiquiátrica o recidivas Ningún efecto a largo plazo o sustancial
Petersen et al ¹⁰² Bertelsen et al ¹⁰³ Secher et al ¹⁰⁴	Intervención temprana integral especializada (psicoeducación familiar, capacitación en destrezas sociales, antipsicóticos)	Tratamiento habitual en atención extrahospitalaria	275	272	12,24 60 120	A los 12 meses, hospitalización reducida A los 24 meses, mejora en síntomas positivos y negativos, abuso de sustancias, apego al tratamiento; menos dosis de medicación antipsicótica, más satisfacción con el tratamiento, carga reducida para la familia; ningún efecto sobre la hospitalización psiquiátrica A los 60 meses, muchos efectos positivos desaparecieron; más pacientes vivían de manera independiente. A los 120 meses, la mayor parte de los efectos positivos se habían reducido o desaparecido
Kane et al ¹⁰⁵	Intervención temprana integrada especializada (psicoeducación de familia, terapia individual enfocada en la resistencia a la adversidad, apoyo a la educación, antipsicóticos)	Tratamiento habitual en la atención extrahospitalaria	223	131	24	Menos desentendimiento, mayor mejora en la calidad de vida, bienestar y psicopatología total, más participación en el trabajo y la escuela, ningún efecto sobre la hospitalización psiquiátrica.
Ruggeri et al ¹⁰⁶	Intervención temprana integrada especializada (terapia cognitiva conductual, intervención en la familia, coordinación de caso, antipsicóticos)	Tratamiento habitual en la atención extrahospitalaria	272	172	9	Reducción de la gravedad de síntomas totales, mejor funcionamiento y bienestar emocional; ningún efecto sobre hospitalización psiquiátrica o desentendimiento
Srihari et al ¹⁰⁷	Intervención temprana integral especializada (antipsicóticos, educación de familia, terapia cognitiva conductual, apoyo vocacional)	Tratamiento habitual en la atención extrahospitalaria	60	57	24	Reducción de hospitalización psiquiátrica, síntomas psicóticos positivos y totales, mejora en la participación vocacional, ningún efecto sobre el funcionamiento
Chang et al ¹⁰⁸ Chang et al ¹⁰⁹	Intervención temprana integral especializada a 3 años (intervenciones psicosociales, terapia cognitiva conductual, antipsicóticos)	Intervención temprana integral especializada a 2 años y atención de reducción gradual a 1 año	82	8	12	Mejor funcionamiento, reducción de síntomas negativos y depresivos y desentendimiento, ningún efecto sobre la hospitalización psiquiátrica
Ando et al ¹¹⁰	Intervención temprana integrada especializada	Tratamiento habitual en atención intrahospitalaria	34	34	9	Ningún efecto sobre el desentendimiento, remisión funcional, hospitalización psiquiátrica, autolesión, intento de suicidio, relación social

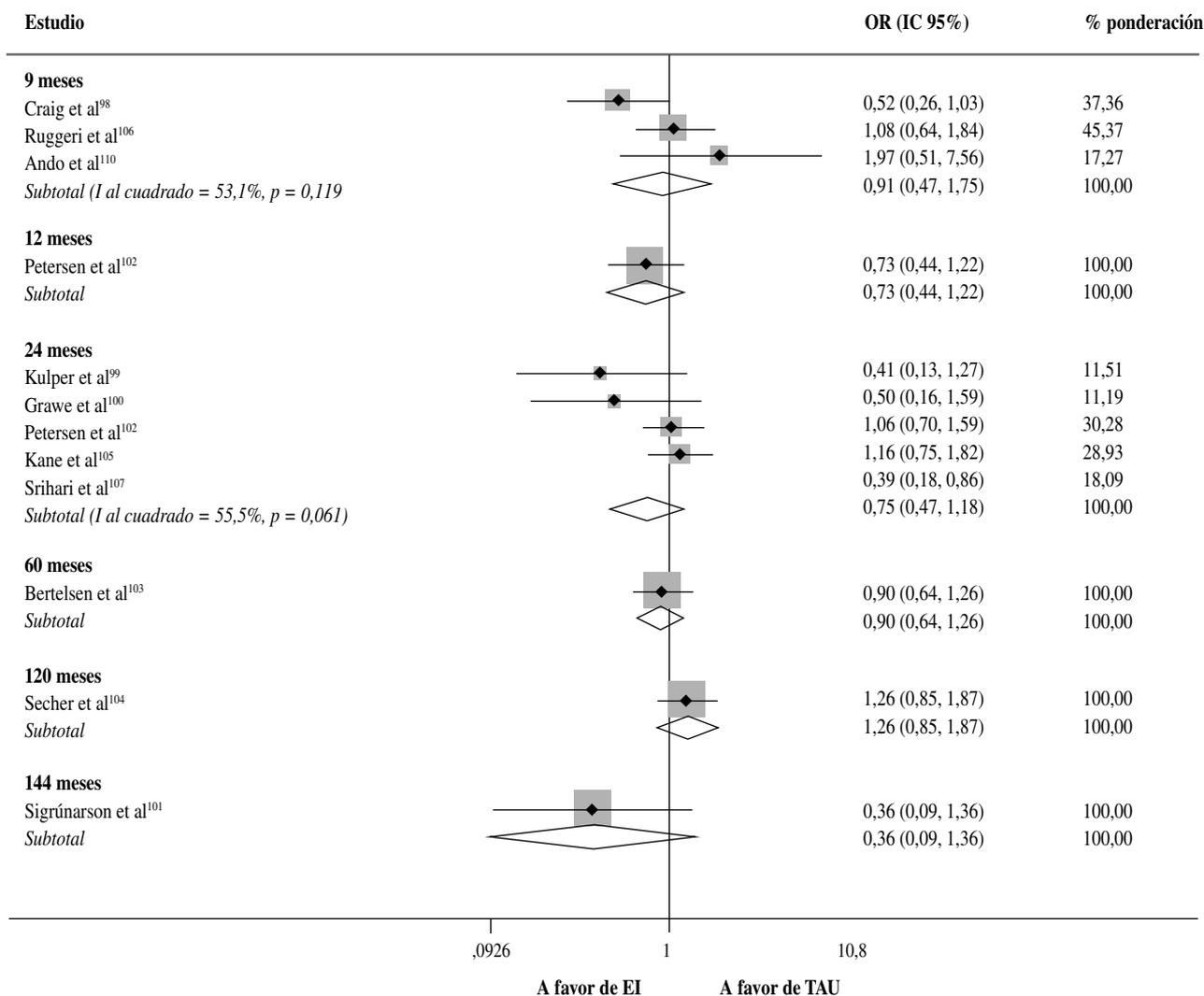


Figura 1. Probabilidades metanalíticas de recaídas (reingreso hospitalario) con servicios especializados de intervención temprana (EI) integral en comparación con el tratamiento habitual (TAU) en la población. Los cocientes de probabilidades menores de 1 indican una relación de la reducción de las recaídas con la intervención temprana, en tanto que los cocientes de probabilidades mayores de 1 indican una relación entre la reducción de las recaídas con el TAU. Las ponderaciones provienen del análisis de efectos aleatorios.

cosis (etapa clínica 2). En general, los LAI son similares entre sí por lo que respecta a la prevención de recaídas¹²².

Utilizar los LAI en pacientes con primer episodio y con factores de riesgo claros para recaída —como un diagnóstico de esquizofrenia, la falta de cumplimiento del tratamiento con antipsicóticos orales, el abuso concomitante de sustancias y una deficiente introspección— puede por tanto mejorar sustancialmente los resultados del primer episodio de psicosis.

¿Por cuánto tiempo se debieran ofrecer los servicios de intervención temprana?

Más allá de la prevención de las recaídas, la mayor parte de los estudios in-

dican que los beneficios proporcionados por los servicios de intervención temprana son atenuados a largo plazo^{101,103,104}, en el seguimiento a más de dos años, aunque estos hallazgos pueden deberse a una potencia insuficiente. Es probable que los efectos positivos y el tratamiento temprano intensivo sean sostenidos solo cuando los pacientes continúan recibiendo servicios especializados (aunque sigue habiendo dudas respecto a qué intensidad y con qué frecuencia).

En un estudio reciente se comparó la prestación de servicios especializados frente a la prestación de los mismos durante dos años. El año extendido se relacionó con beneficios significativos sobre los síntomas negativos y positivos,

así como sobre el funcionamiento¹⁰⁸. Eso también coincide con el modelo de estadiación clínica, en el que la resolución de los síntomas y la estabilización clínica ocurren a una etapa más temprana, seguida de una mejora funcional gradual, que ocurre más tarde y que requiere sustancialmente más tiempo para alcanzarse.

Dar de alta a los pacientes con primer episodio de nuevo a la atención primaria o a los servicios de salud mental genéricos desmoralizados que se enfocan intensamente en los pacientes con enfermedades persistentes, después de un año de tratamiento en intervención temprana especializada, es probable que dé lugar a la erosión de las ventajas y los beneficios iniciales y por tanto es improbable que

modifique sus resultados en el restablecimiento a largo plazo.

Se están desarrollando¹³¹ servicios de intervención temprana a más largo plazo que abarcan todo el periodo crítico de cinco años⁸. Una subserie de casos casi ciertamente necesita atención especializada a más largo plazo. En el contexto de las demandas competitivas y las limitaciones presupuestarias, es importante señalar que los costos de la atención integral especializada exhaustiva son superados por sus beneficios, en relación con la atención extrahospitalaria estándar¹³²⁻¹³⁴.

Espectro esquizofrénico frente a primer episodio de psicosis del espectro afectivo: ¿hace alguna diferencia?

Es difícil formular un diagnóstico de psicosis específico según la ICD o el DSM en el primer contacto con los servicios para el primer episodio, pues las manifestaciones clínicas son relativamente inespecíficas. Sin embargo, la recomendación de NICE 1.3.4.3 para el primer episodio de psicosis claramente indica que si la presentación del paciente señala una psicosis del espectro afectivo más que el esquizofrénico, debieran seguirse diferentes directrices clínicas (por ejemplo, las del trastorno bipolar o de la depresión), por lo menos para los tratamientos psicofarmacológicos¹²⁰.

Un metanálisis realizado en 14.484 pacientes con primer episodio, con un seguimiento promedio de 4,5 años, reveló una estabilidad diagnóstica prospectiva elevada para la psicosis del espectro esquizofrénico (0,93); IC del 95%: 0,89-0,97) y para la psicosis del espectro afectivo (0,84; IC del 95%: 0,79-0,89), que es equivalente a otros diagnósticos clínicos en medicina¹³⁵. En congruencia con el modelo de estadificación clínica, la estabilidad diagnóstica retrospectiva fue baja para ambos espectros (0,60), lo que indica que muchos pacientes con primer episodio que reciben un diagnóstico inespecífico de psicosis (por ejemplo, psicosis no especificada) tarde o temprano presentan esquizofrenia o psicosis afectiva¹³⁵. Por consiguiente, un diagnóstico inicial del espectro esquizofrénico o de un trastorno psicótico del espectro afectivo todavía puede tener repercusiones clínicas importantes¹³⁶.

Las manifestaciones de la esquizofrenia son potentes factores predictores de

desenlaces insatisfactorios a largo plazo (por ejemplo, a tres años¹³⁷ y a 10 años¹³⁸⁻¹⁴⁰) en pacientes con primer episodio, con cociente de probabilidades que fluctúa de 5,70 a 8,86¹⁴⁰. Un diagnóstico inicial de esquizofrenia se ha relacionado con un mayor riesgo de recaídas a tres años (cociente de probabilidades 2,7)¹¹⁹. El peor desenlace pronóstico de un diagnóstico de esquizofrenia inicial se ha confirmado incluso en modernos servicios especializados de intervención temprana integral que estaban ofreciendo los tratamientos más modernos para mejorar el pronóstico de la psicosis de primer episodio^{119,140,141}. Sin embargo, al comunicarse con los pacientes, es preferible utilizar el término más amplio psicosis en vez de esquizofrenia, para reflejar plenamente la posibilidad de desenlaces flexibles y heterogéneos.

¿Por cuánto tiempo debiéramos tratar a los pacientes en remisión con antipsicóticos?

Dado que es robusta la evidencia de la eficacia de la medicación antipsicótica para reducir el riesgo de recaídas a corto plazo, parecería aceptable recomendar mantenimiento con medicación a todos los individuos con primer episodio. Sin embargo, está menos establecida la eficacia a largo plazo de antipsicóticos para la prevención de las recaídas. Por otra parte, puesto que desentenderse del tratamiento es frecuente en las etapas iniciales de la enfermedad y en gran parte se debe al paciente¹⁴², podrían considerarse alternativas más eficaces¹⁴³. Por último, existe la inquietud creciente de que existen factores de riesgo cardiometabólicos y anomalías en etapas tempranas de la enfermedad y se relacionan con el trastorno mental fundamental, el estilo de vida no saludable y los medicamentos antipsicóticos¹⁴⁴, así como con síntomas extrapiramidales sutiles¹⁴⁵.

Como una consecuencia de estas consideraciones, recientemente se ha cuestionado la utilización de antipsicóticos a largo plazo¹⁴⁶ y algunas directrices clínicas han recomendado parcialmente la suspensión de la medicación antipsicótica después de 1-2 años¹⁴⁷. En dos estudios recientes se ha investigado esta cuestión, comparando el mantenimiento del tratamiento con las estrategias de reducción o suspensión. A corto plazo (en los primeros tres años), el riesgo de recaídas fue el doble en el grupo con reducción o sus-

pensión en comparación con el grupo con mantenimiento^{145,148}. Sin embargo, a más largo plazo (a los siete años), el riesgo de recaídas fue equivalente (62% en el grupo con reducción o suspensión) frente a 69% en el grupo con mantenimiento¹⁴⁵.

Pese a algunas limitaciones metodológicas importantes¹³⁶, se encontró además que las tasas de restablecimiento y remisión funcional en el grupo con reducción o suspensión fueron del doble que las observadas en el grupo sin reducción de la dosis o suspensión del medicamento¹⁴⁵. Es importante hacer notar que los pacientes incluidos en estos estudios habían experimentado una remisión clínica o funcional que se mantuvo durante seis¹⁴⁵ o 18¹⁴⁸ meses (es decir, etapa clínica 2). Suspender el tratamiento antipsicótico antes de lograr la remisión (por ejemplo, para la etapa clínica 3) conlleva un tiempo más prolongado hasta la remisión y riesgo subsiguiente de recaída^{149,150}.

En general, estos hallazgos indican que el efecto de antipsicóticos en su mayor parte es sintomático y es improbable que modifique la evolución subyacente del trastorno, lo que plantea la sospecha de que estos fármacos pueden retrasar pero no evitar realmente la recaída¹². De hecho, los periodos de tratamiento más prolongados con antipsicóticos antes de la suspensión no se relacionan con una reducción del riesgo de recaídas¹⁴³, y hay una reanudación rápida de los síntomas en el episodio de recaída a los niveles de gravedad similares a los observados en el primer episodio psicótico¹⁴³.

Con base en la evidencia contradictoria existente, la reducción del tratamiento puede ser una opción específica en la etapa 2 solo para el subgrupo de pacientes que ha logrado una remisión clínica⁹⁴ y no tienen un alto riesgo de recaída. La dificultad sería identificar a estos individuos con bajo riesgo antes de considerar la reducción del tratamiento¹⁵¹. Por consiguiente, se necesita investigación en un futuro para desarrollar modelos de estratificación fiables de estos pacientes de acuerdo con los factores de riesgo más robustos para la recaída: duración más prolongada de la psicosis no tratada, género masculino, funcionamiento inicial y escolaridad deficiente y un diagnóstico de esquizofrenia^{152,153}.

Un metanálisis reciente indicó que el riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que habían logrado una remisión clínica y luego suspen-

dieron la medicación antipsicótica fue del 78% a los 24 meses y de un 84% a más de 6 meses⁹⁰. Por consiguiente, se ha recomendado excluir de las estrategias de suspensión y reducción del tratamiento a los pacientes con primer episodio que se les ha diagnosticado esquizofrenia al inicio¹⁵².

Sin embargo, se necesitarán estudios de replicación antes que se pueda implementar sin riesgo en el ejercicio clínico la suspensión o reducción del tratamiento. Una solución viable pudiera ser el uso de tratamientos psicológicos más que placebo en los dos grupos de un estudio futuro de suspensión o reducción frente a mantenimiento, lo cual puede ser una alternativa aceptable y eficaz para los pacientes que han optado por no tomar fármacos antipsicóticos¹⁵⁴.

Restablecimiento incompleto del primer episodio de psicosis (etapa 3)

Lo más actual

El periodo decisivo después del inicio de la psicosis se extiende hasta la etapa clínica 3. Hay tres formas de restablecimiento incompleto: a) el restablecimiento inicialmente se logra pero luego va seguido de una recaída (etapa clínica 3a); b) el restablecimiento inicial va seguido de múltiples recaídas (etapa clínica 3b); c) nunca se alcanzan por completo los niveles funcionales prepatológicos o de síntomas (etapa clínica 3c).

Las intervenciones tempranas y las intervenciones de prevención terciaria durante la etapa 3 pueden mejorar el pronóstico del primer episodio de psicosis a través de los siguientes mecanismos: a) abordando la resistencia al tratamiento; b) mejorando el bienestar y las habilidades sociales con reducción de la carga para la familia; c) tratamiento del consumo de sustancias concomitante; d) prevención de múltiples recaídas y progresión de la enfermedad.

La imposibilidad para responder a dos diferentes antipsicóticos a dosis terapéuticas y con una duración suficiente¹⁵⁵, significa que una persona cumple los criterios para la resistencia al tratamiento, y por tanto puede estar en la fase clínica 3c. Aproximadamente un 30% de los pacientes con primer episodio de psicosis manifiestan una respuesta mínima a los antipsicóticos¹⁵⁶. Reconocer la resistencia al tratamiento en una fase más temprana y

tratar estos casos con clozapina¹⁵⁷ en esta etapa podría originar mayores beneficios en varios dominios de desenlaces, debido a la mayor retención de la mediación personal y social de los pacientes^{114,158,159}.

Las intervenciones tempranas que pueden mejorar el bienestar, el funcionamiento y las destrezas sociales con reducción de la carga para la familia así como el tratamiento del consumo de sustancias concomitante son similares a las descritas para la etapa clínica dos.

Aunque se ha señalado que las exacerbaciones psicóticas agudas representan periodos activos de un proceso mórbido que conduce al avance de la enfermedad (la "hipótesis neurotóxica de la psicosis"), hasta la fecha hay evidencia empírica limitada que respalde el avance de la enfermedad después de cada recaída¹⁴³. No se han descrito los mecanismos de toxicidad⁶⁰ y la evidencia de apoyo es contradictoria¹⁶¹. Por otra parte, con base en datos limitados, los periodos hasta la remisión son significativamente más prolongados para el segundo y el tercer episodios¹⁶²; la suspensión del tratamiento¹⁶³ y la dosis eficaz¹⁶⁴ son mayores durante los episodios subsiguientes en comparación con el primero (lo que indica una reducción de la eficacia de los antipsicóticos cuando se reintroducen después de la recidiva de la enfermedad); y la duración de las recaídas (pero no la frecuencia) se relaciona con alteraciones en la sustancia gris¹⁶⁵. Por otra parte, los síntomas del paciente regresan al inicio con la reanudación de la medicación antipsicótica después de la recaída¹⁴⁸, y el patrón de la respuesta al tratamiento en los pacientes con episodio simple y múltiples episodios no es diferente y es muy variable^{163,166}. Por ejemplo, el fracaso del tratamiento emergente después de la recaída es evidente en un 16% de las muestras con primer episodio y en un 14% de las muestras con múltiples episodios, respectivamente^{163,166}, lo que reproduce un hallazgo previo de que uno de cada seis pacientes no logró recuperarse en cada una de sus primeras cuatro recaídas, independientemente de cuál recaída fue¹⁶⁷. Por último, un subgrupo de pacientes (23%) puede incluso ser resistente al tratamiento en el tiempo de inicio de la enfermedad, aun antes de la primera recaída¹⁶⁸.

Es importante señalar que, más allá de las controversias en torno al avance de la

enfermedad después de la recaída, está claro que cada recaída es una experiencia traumática asociada a consecuencias psicosociales y funcionales potencialmente importantes que están repercutiendo en la calidad de vida del paciente y de quien lo atiende. Lamentablemente, no se han desarrollado ni validado intervenciones claras para la prevención terciaria del avance de la enfermedad de la etapa 3a a la etapa 3b (prevención de recidivas de recaídas), en virtud de que las segundas recaídas no siempre se relacionan con factores de riesgo modificables sólidos como la falta de cumplimiento del tratamiento¹¹⁹. Asimismo, no se dispone de tratamientos aprobados para evitar la progresión a la etapa clínica 4. En general, estos datos son congruentes con la evidencia limitada de efectos protectores sustanciales de los antipsicóticos sobre la prevención de las recaídas a largo plazo y resaltan una necesidad clara de mayor investigación prospectiva para dilucidar el papel que desempeñan las recaídas en el avance de la enfermedad en la psicosis inicial.

Retos y orientaciones futuras

Una nueva prueba para identificar la falta de respuesta a los antipsicóticos y reducir el retraso en el uso de clozapina

Estudios recientes señalan que, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia resistentes a tratamiento, un 70% nunca experimentó alguna remisión sintomática desde el momento de su primera presentación, en tanto que un 30% había logrado una remisión sintomática antes de adquirir resistencia al tratamiento durante los primeros cinco años de la enfermedad¹⁶⁸. Por consiguiente, en la mayoría de los casos, la resistencia al tratamiento podría abordarse de manera más adecuada con clozapina en una etapa temprana de su presentación, sobre todo dado que el tratamiento inicial con clozapina es eficaz¹⁵⁷, y que los peores desenlaces se observan con el uso tardío del fármaco¹⁶⁹. En los servicios de salud mental estandarizados, la media de retraso para iniciar la clozapina es cuatro años¹⁷⁰.

Otra posibilidad para acelerar el uso de clozapina en los pacientes resistentes al tratamiento puede consistir en utilizar una prueba diagnóstica para pronosticar la falta de respuesta a los antipsicóticos.

Un metanálisis de 34 estudios (N = 9460) reveló que una reducción de menos del 20% en PANSS o BPRS en la semana dos del tratamiento con antipsicótico pronosticaba una falta de respuesta a las 12 semanas, con una especificidad del 86% y un valor predictivo de un resultado positivo del 90%¹⁷¹. El empleo de esta prueba en los servicios de intervención temprana puede facilitar el cambio a un segundo antipsicótico (idealmente LAI en pacientes con factores de riesgo para recaída) y por tanto minimizar el retraso en el uso de clozapina.

Otra posibilidad podría ser identificar a los pacientes resistentes al tratamiento al inicio. La investigación en este campo se halla en pañales, pero un estudio reciente señaló que es posible identificar predictores específicos de esquizofrenia resistente al tratamiento¹⁷².

¿Podemos evitar los síntomas negativos?

La presentación de síntomas negativos prominentes al inicio es uno de los predictores más potentes de un desenlace desfavorable en los pacientes con primer episodio^{173,174}. Los síntomas negativos tienen el doble de probabilidades de llegar a no responder a los tratamientos que los síntomas positivos¹⁴⁰. Un metanálisis reciente reveló que ningún tratamiento disponible para los síntomas negativos alcanzó el umbral de la mejoría clínica significativamente robusta¹⁷⁵.

El funcionamiento social deficiente, los síntomas desorganizados y el diagnóstico de esquizofrenia son factores de riesgo iniciales que se pueden utilizar para identificar a los pacientes con primer episodio que tienen riesgo de presentar síntomas negativos¹⁴⁰. Los síntomas negativos también se pronostican por la DUP más prolongada¹⁷⁶, lo que indica que los programas dirigidos a acortar la DUP podrían reducir la prevalencia de síntomas negativos y mejorar el pronóstico de la psicosis de primer episodio¹⁷⁷.

LIMITACIONES DEL MODELO DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Los modelos de estadificación se han adoptado ampliamente en oncología, debido a que las etapas se definen por los límites fisiopatológicos claros asociados a

cambios definidos en el riesgo de mortalidad y en las opciones de tratamiento^{174,178}. Por el contrario, el ejemplo de los crecimientos ventriculares resalta la falta de utilidad de medidas neurobiológicas actuales que aporten información al pronóstico y a las decisiones de tratamiento en la psicosis¹⁷⁹. Todavía no sabe cómo se traduce la estadificación clínica en la fisiopatológica en la psicosis.

La variación de la gravedad del cáncer en una etapa (por ejemplo, tamaño del tumor o número de metástasis) tiene menos implicaciones para el pronóstico y el tratamiento que la variación entre las etapas. Este no es el caso de la psicosis, en la que la gran heterogeneidad y las variaciones dentro de cada etapa (por ejemplo, etapa 2)⁵⁸ desempeñan un rol sustancial. Se necesita evidencia sólida adicional que respalde la utilidad clínica creciente de las etapas definidas propuestas (por ejemplo, de la etapa 3 a la etapa 4)^{178,180}.

HACIA UN PROGRAMA INTERNACIONAL DE ESPECIALIDAD COORDINADO PARA LA PSICOSIS INICIAL

En conclusión, demostramos aquí que para mejorar los desenlaces de un síndrome complejo y heterogéneo como lo es la psicosis, es necesario adoptar a nivel mundial modelos complejos que integren un modelo de estadificación clínica y programas coordinados de atención especializada¹³³ que ofrezcan intervenciones preventivas a grupos de alto riesgo identificados en las etapas tempranas del trastorno¹⁸¹.

Es posible mejorar los desenlaces del primer episodio de psicosis utilizando intervenciones específicas de etapa que sean exhaustivas¹⁸², es decir, que fluctúen desde la prevención universal de la psicosis hasta las estrategias para superar la psicosis resistente a tratamiento y transdiagnósticas, es decir, que abarquen los espectros más amplios durante la etapa clínica 1 y el espectro de la psicosis durante la etapa clínica 2.

Aunque hemos detallado las estrategias clínicas clave para mejorar los desenlaces en cada etapa clínica, está claro que solamente una implementación sistemática de estos modelos rentables¹³² de atención en los sistemas de asistencia sanitaria a nivel nacional hará que estas estrategias

sean accesibles a los 23 millones de personas en todo el mundo que padecen los trastornos psiquiátricos más graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
2. World Health Organization. Schizophrenia. www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
3. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
4. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 5:485-51.
5. Chong HY, Teoh SL, Wu DB et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:357-73.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
7. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):3-6.
8. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998; 172(Suppl. 33):53-9.
9. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
10. Gordon R. An operational classification of disease prevention. *Publ Health Rep* 1983;98:107-9.
11. World Health Organization. Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. Geneva: World Health Organization, 2004.
12. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15:485-515.
13. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013;170:290-8.
14. Waasdorp TE, Bradshaw CP, Leaf PJ. The impact of schoolwide positive behavioral interventions and supports on bullying and peer rejection: a randomized controlled effectiveness trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:149-56.

15. Nocentini A, Menesini E. KiVa Anti-Bullying Program in Italy: evidence of effectiveness in a randomized control trial. *Prev Sci* 2016;17: 1012-23.
16. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM et al. Fetal and neonatal effects of N-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. *J Pediatr* 2016;168:67-76.
17. Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids through the lifespan: implication for psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* (in press).
18. Dawson SL, Bowe SJ, Crowe TC. A combination of omega-3 fatty acids, folic acid and B-group vitamins is superior at lowering homocysteine than omega-3 alone: a meta-analysis. *Nutr Res* 2016;36:499-508.
19. Kurtys E, Eisel UL, Verkuyl JM et al. The combination of vitamins and omega-3 fatty acids has an enhanced anti-inflammatory effect on microglia. *Neurochem Int* 2016;99:206-14.
20. Do KQ, Cuenod M, Hensch TK. Targeting oxidative stress and aberrant critical period plasticity in the developmental trajectory to schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:835-46.
21. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G et al. The "psychomicrobiotic": targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathol Biol* 2015;63:35-42.
22. Patnode CD, O'Connor E, Rowland M et al. Primary care behavioral interventions to prevent or reduce illicit drug use and non-medical pharmaceutical use in children and adolescents: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:612-20.
23. Vogl LE, Newton NC, Champion KE et al. A universal harm-minimisation approach to preventing psychostimulant and cannabis use in adolescents: a cluster randomised controlled trial. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014;9:24.
24. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301.
25. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311-2.
26. Douw L, Nieboer D, van Dijk BW et al. A healthy brain in a healthy body: brain network correlates of physical and mental fitness. *PLoS One* 2014;9:e88202.
27. Lee TM, Wong ML, Lau BW et al. Aerobic exercise interacts with neurotrophic factors to predict cognitive functioning in adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:214-24.
28. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2016;40:65-75.
29. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family highrisk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
30. Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res* 2009;114:1-5.
31. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
32. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:413-23.
33. Cai L, Wan CL, He L et al. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. *Med Chem* 2015;11:676-82.
34. Davies G, Welham J, Chant D et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
35. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:519-29.
36. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and metaanalysis of incidence rates, 1950-2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1039-55.
37. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7: e31660.
38. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
39. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-23.
40. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012;139:161-8.
41. Arias I, Sorlozano A, Villegas E et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res* 2012;136:128-36.
42. Sutherland AL, Fond G, Kuin A et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:161-79.
43. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011; 37:1104-10.
44. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3863-72.
45. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:718-25.
46. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Metaanalysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
47. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
48. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and metaanalysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
49. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
50. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of populationbased studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-7.
51. Seidman LJ, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: is it time for interventions in the premorbid phase? *Schizophr Bull* 2015;41:795-800.
52. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? Meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
53. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016;7146341.
54. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evidence-Based Mental Health* 2016;19:10-5.
55. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA et al. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996;22:283-303.
56. 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.
57. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just a state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in subjects at high clinical risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
58. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of risk for psychosis within subjects at clinical high risk: meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
59. Kempton M, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra high clinical risk: a complementary meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.

60. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Longterm validity of the at risk mental state (ARMS) for predicting psychotic and nonpsychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
61. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
62. Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A et al. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res* 2013;209:266-72.
63. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
64. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
65. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultrahigh risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015; 172:249-58.
66. National Health Service England. Mental health access and waiting time standards. London: National Health Service England, 2014.
67. National Health Service England. Achieving better access to mental health services by 2020. London: National Health Service England, 2014.
68. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:155-92.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. www.nice.org.uk.
70. 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.
71. O'Connell M, Boat T, Warner K (eds). Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academies Press, 2009.
72. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: metaanalysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term followups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
73. McGorry P, Nelson B, Markulev C et al. Effect of α -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
74. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e22233.
75. McFarlane WR, Levin B, Travis L et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. *Schizophr Bull* 2015;41:30-43.
76. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in south London (OASIS), 2001–2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2013;28: 315-26.
77. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
78. Fusar-Poli P, Diaz-Caneja CM, Patel R et al. Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:76-85.
79. 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.
80. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
81. Birchwood M, Connor C, Lester H et al. Reducing duration of untreated psychosis: care pathways to early intervention in psychosis services. *Br J Psychiatry* 2013;203:58-64.
82. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
83. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: metaanalytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42: 732-43.
84. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
85. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Addington J. Intensive community outreach for those at ultra high risk of psychosis: dilution, not solution. *Lancet Psychiatry* 2016;3:18.
86. Michel C, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. What becomes of risk symptoms in the community? 2.5 year follow-up findings of the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Early Interv Psychiatry* 2016;10(S1):129.
87. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
88. Calkins M, Moore T, Satterthwaite T et al. Persistence of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: a prospective two year follow-up. *World Psychiatry* 2017;16:62-76.
89. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
90. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
91. Carrion R, Correll C, Ather A et al. A severity-based clinical staging model for the psychosis prodrome: longitudinal findings from New York RAP study. *Schizophr Bull* 2017;43:64-74.
92. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
93. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder, psychosis and schizophrenia in children and young people. www.nice.org.uk.
94. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
95. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ et al. Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35:362-9.
96. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
97. Connor C, Birchwood M, Freemantle N et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:127.
98. Craig TK, Garety P, Power P et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004;329:1067.
99. Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S et al. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:358-63.
100. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH et al. Two years of continued early treatment for recent onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:328-36.
101. Sigrunarsón V, Grawe RW, Morken G. Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13:200.
102. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
103. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early inter-

- vention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
104. Secher RG, Hjorthoj CR, Austin SF et al. Tenyear follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
 105. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
 106. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: results from the cluster-randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. *Schizophr Bull* 2015;41:1192-203.
 107. Srihari VH, Tek C, Kucukgoncu S et al. First-episode services for psychotic disorders in the U.S. public sector: a pragmatic randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2015;66:705-12.
 108. Chang WC, Chan GH, Jim OT et al. Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2015;206:492-500.
 109. Chang WC, Kwong VW, Chan GH et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr Res* 2016;173:79-83.
 110. Ando S, Nishida A, Koike S et al. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): nine-month follow-up of randomized controlled trial. *Early Interv Psychiatry* 2016;8(S1):1-180.
 111. Chien WT, Thompson DR, Lubman DI et al. A randomized controlled trial of clinician-supported problem-solving bibliotherapy for family caregivers of people with first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1457-66.
 112. Schoeler T, Petros N, Di Forti Met al. Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: a quasi-experimental investigation within an observational study. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1173-9.
 113. Johnson S, Sheridan Rains L, Marwaha S et al. A randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a contingency management intervention compared to treatment as usual for reduction of cannabis use and of relapse in early psychosis (CIRCLE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:515.
 114. Edwards J, Elkins K, Hinton M et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:109-17.
 115. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2220-32.
 116. Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M et al. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:167-72.
 117. Gleeson JF, Alvarez-Jimenez M, Cotton SM et al. A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2010;119:79-88.
 118. Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:619-30.
 119. Pelayo-Teran JM, Gajardo Galan VG, de la Ortiz- Garcla de la Foz V et al. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:315-23.
 120. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. www.nice.org.uk.
 121. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
 122. Correll CU, Citrome L, Haddad PM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl. 3):1-24.
 123. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2016;246:750-5
 124. Ostuzzi G, Bighelli I, So R et al. Does formulation matter? A systematic review and metaanalysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017;183:10-21.
 125. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
 126. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2016;42:1438-45.
 127. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
 128. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation longacting injections in schizophrenia: a metaanalysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:57-66.
 129. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry* 2009;195(Suppl. 52):S20-8.
 130. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.
 131. Lutgens D, Iyer S, Joober R et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. *BMC Psychiatry* 2015;15:22.
 132. Rosenheck R, Leslie D, Sint K et al. Cost-effectiveness of comprehensive, integrated care for first episode psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull* 2016;42:896-906.
 133. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M et al. Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:540-6.
 134. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:144-51.
 135. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Diagnostic stability of ICD/DSM first episode psychosis diagnoses: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:1395-406.
 136. Catts SV, O'Toole BI. The treatment of schizophrenia: can we raise the standard of care? *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1128-38.
 137. Chang WC, Lau ES, Chiu SS et al. Three-year clinical and functional outcome comparison between first-episode mania with psychotic features and first-episode schizophrenia. *J Affect Disord* 2016;200:1-5.
 138. Friis S, Melle I, Johannessen JO et al. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2016;67:438-43.
 139. Heslin M, Lappin JM, Donoghue K et al. Tenyear outcomes in first episode psychotic major depression patients compared with schizophrenia and bipolar patients. *Schizophr Res* 2016;176:417-22.
 140. Austin SF, Mors O, Budtz-Jorgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res* 2015;168:84-91.
 141. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychol Med* 2014;44:2713-26.
 142. Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing mental illness: review and update. *World Psychiatry* 2016;15:13-20.

143. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:50.
144. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
145. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/ discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
146. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
147. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-25.
148. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode non-affective psychosis individuals: a 3-year naturalistic followup study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:492-500.
149. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P et al. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:50-6.
150. Karson C, Duffy RA, Eramo A et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:57-67.
151. McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. *JAMA Psychiatr* 2013;70:898-900.
152. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. Beyond clinical remission in first episode psychosis: thoughts on antipsychotic maintenance vs. guided discontinuation in the functional recovery era. *CNS Drugs* 2016;30:357-68.
153. Di Capite S, Upthegrove R, Mallikarjun P. The relapse rate and predictors of relapse in patients with first-episode psychosis following discontinuation of antipsychotic medication. *Early Interv Psychiatry* (in press).
154. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395-403.
155. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-29.
156. Harvey PD, Rosenthal JB. Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;70:111-6.
157. Agid O, Arenovich T, Sajeev G et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1439-44.
158. Kreyenbuhl JA, Medoff DR, McEvoy JP et al. The RAISE Connection Program: psychopharmacological treatment of people with a first episode of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2016;67:1300-6.
159. Williams R, Malla A, Roy M et al. What is the place of clozapine in the treatment of early psychosis in Canada? *Can J Psychiatry* 2017;62:109-14.
160. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry* 2015;14:94-6.
161. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:117-21.
162. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(Suppl. 3):13S-21S.
163. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L et al. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:80-3.
164. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:739-45.
165. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-15.
166. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:29-34.
167. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24:75-85.
168. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med* 2016;46:3231-40.
169. Uçok A, Cikrikcili U, Karabulut S et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:290-5.
170. Howes OD, Vergunst F, Gee S et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201:481-5.
171. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry* 2015;172:617-29.
172. Wimberley T, Stovring H, Sorensen HJ et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:358-66.
173. Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodriguez-Quiroga A et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr* 2015;1:14005.
174. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
175. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
176. Galderisi S, Mucci A, Bitter I et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:196-204.
177. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:634-40.
178. Mathalon DH. Challenges associated with application of clinical staging models to psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 2011;70:600-1.
179. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:207-24.
180. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017;62:115-22.
181. McGorry PD. Pre-emptive intervention in psychosis: agnostic rather than diagnostic. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:515-9.
182. Leguay D. Advocacy for the establishment of a comprehensive strategy to reduce the "burden" of schizophrenic disorders. *Encephale* 2016;42:476-83.

DOI:10.1002/wps.20446

¿Cuáles son los componentes clave del tratamiento psicosocial óptimo en personas que se restablecen de un primer episodio de psicosis?

En su síntesis exhaustiva de lo que se conoce y se sigue aprendiendo en torno al tratamiento del primer episodio de psicosis, Fusar-Poli et al¹ ofrecen un modelo de estadificación interesante y resaltan varias dificultades importantes en el campo. Sin embargo, un tema al cual prestan relativamente poca atención es la identificación de los componentes decisivos de los tratamientos psicosociales que son esenciales para la atención especializada integral a estas personas.

Así como los farmacoterapeutas deben adaptar lo que han aprendido del tratamiento de pacientes crónicos a los que experimentan un primer episodio de psicosis, del mismo modo se espera que los investigadores psicosociales ajusten las intervenciones que han resultado eficaces para los que han estado enfermos durante años a fin de satisfacer las necesidades de los que reciben tratamiento por primera vez. En este comentario, describimos brevemente dos aspectos clave que todavía no se han resuelto en la definición del tratamiento psicosocial óptimo de personas que experimentan un episodio inicial de psicosis.

El primer aspecto clave es: ¿satisface la psicoterapia cognitiva conductual para la psicosis (CBTp) las necesidades de individuos con diagnóstico de un primer episodio de psicosis o se necesita una intervención más amplia?

La mayor parte de las intervenciones multicomponente referidas por Fusar-Poli et al han incluido CBTp, pero no están claros los elementos definitorios de este tratamiento en estos estudios². Aunque existen similitudes en las estrategias de CBTp, los modelos que se han utilizado con los consumidores que han tenido la enfermedad durante varios años incorporan un amplio grado de heterogeneidad, y no todos los programas para el primer episodio han empleado intervenciones individuales basadas en CBT.

Las personas que presentan su primer episodio de psicosis suelen estar en su adolescencia tardía o a principios de su veintena y a menudo tienen una serie diversa de necesidades de desarrollo para abordar en la terapia individual. Por consiguiente, puede ser conveniente un enfoque exhaustivo y a la vez individualizado que es más

completo que un ciclo típico de CBTp. Por ejemplo, el componente de capacitación en la resistencia a la adversidad en el individuo del programa NAVIGATE³ incorpora muchos elementos de la CBT, pero también incluye reforzar la resistencia a la adversidad personal de los individuos, aleccionamiento en torno a la psicosis, procesamiento del episodio psicótico, enseñanza de estrategias de autocontrol de la enfermedad, capacitación en habilidades sociales, tratamiento del abuso de sustancias y la promoción de la salud y el bienestar.

Un modelo de base amplia como éste puede ofrecer a las personas jóvenes una gama más amplia de opciones y estrategias empíricamente respaldadas para abordar sus necesidades individuales y ayudarlas a progresar hacia sus metas. A este punto, carecemos de estudios que comparen intervenciones individuales más exhaustivas con la CBTp en el primer episodio de psicosis, de manera que no está clara la amplitud óptima de la intervención individual en este grupo de pacientes.

El segundo aspecto clave es: ¿satisface las necesidades de los que se restablecen de un primer episodio de psicosis el modelo basado en la evidencia predominante de apoyo al empleo en la enfermedad psiquiátrica, es decir, ubicación y apoyo del individuo?

Hay poco acuerdo en los programas de intervención temprana especializados integrados citados por Fusar-Poli et al por lo que respecta a los apoyos vocacionales necesarios para ayudar a los individuos a regresar a la escuela o al trabajo después de un primer episodio de psicosis. Aunque tres de los programas citados por los autores aluden a la ayuda vocacional o al apoyo, y un programa alude al apoyo al empleo y la educación, no está claro en qué grado cualquiera de estos enfoques está adaptado para abordar las necesidades singulares de los individuos que se restablecen de un episodio inicial de psicosis.

En tiempos recientes, se ha señalado que los programas de intervención temprana para la psicosis debieran incluir un componente que confiera importancia a la búsqueda rápida de trabajo o a la incorporación escolar de los individuos con tales metas, y brindar apoyos para conservar el

empleo o consumir estudios⁴, con base en el éxito del modelo de colocación y apoyo al individuo para mejorar los resultados del empleo competitivo en personas con enfermedades mentales graves (típicamente a más largo plazo)⁵.

Sin embargo, hay muchas dificultades del desarrollo que suelen experimentar la mayoría de los adolescentes y adultos jóvenes. La identificación y la continuación de una carrera profesional y trayectoria educacional adecuada pueden ser agobiantes e implicar muchos inicios falsos, aun en las mejores circunstancias. Por lo que respecta a los que se restablecen de un primer episodio de psicosis, no está claro qué proporción aprueba el trabajo o la escuela como una meta inmediata⁶, y los individuos a menudo citan obstáculos para regresar al trabajo o la escuela⁷.

Muchas personas jóvenes que han desarrollado una psicosis experimentan una sensación profunda de pérdida que interfiere también en su capacidad para formular las metas laborales o escolares durante las primeras fases del restablecimiento. La mayoría de los individuos que entran en un primer episodio de psicosis están sopor-tando síntomas psiquiátricos acentuados y son nuevos en la atención psiquiátrica. Es posible que estén experimentando efectos secundarios importantes de la medicación y a menudo tardan tiempo en socializar durante el tratamiento.

Estos problemas pueden repercutir en el enfoque de “búsqueda rápida de trabajo”. Por ejemplo, en el estudio del programa NAVIGATE, al ingresar en el estudio a todos los participantes se les asignó un especialista en apoyo al empleo y la educación que era miembro de su equipo de tratamiento, pero sólo un 68% se involucró en este componente del programa (definido como satisfacción de su especialista tres o más veces)⁸. Por otra parte, alrededor de la mitad de los individuos que tarde o temprano se involucran en ese componente lo hicieron después de más de seis meses de estar en el programa.

Los resultados de NAVIGATE y otros hallazgos plantean dudas en torno al énfasis en la búsqueda rápida de trabajo o incorporación escolar en los programas de apoyo al empleo y educación, y señalan

que se necesita prestar más atención en las primeras fases del tratamiento para aprovechar la motivación de los individuos facilitando la exploración de trabajo, las opciones escolares y de carrera profesional a fin de fomentar su capacidad para formular metas personales específicas relacionadas con el funcionamiento de rol.

La resolución de las diferentes perspectivas y metas vocacionales del paciente y los miembros de la familia involucrados también puede ser necesaria. Si bien la ubicación y el apoyo al individuo puede tener mucho que ofrecer a los pacientes con primer episodio, incluso Bond et al⁸ observan que sus magnitudes de efecto para el empleo competitivo son más pequeñas en las muestras de primer episodio y no son significativas para las iniciativas educativas.

Un mayor reconocimiento de la confusión y la ambivalencia de personas que recientemente han tenido un primer episodio de psicosis, y una disposición a “reunirse con la persona donde está” a fin de infundirle esperanza y un sentido de propósito para su propio futuro, y a la vez dar tiempo para el restablecimiento, puede ser decisivo en mejorar la aplicación satisfactoria de los servicios de apoyo al empleo y la educación antes que las presiones crecien-

tes de solicitar presión por discapacidad se vuelvan demasiado considerables y las trabas económicas compensatorias para trabajar se conviertan en una realidad⁹.

Las cuestiones planteadas en este comentario no pretenden ser exhaustivas. Hay otros aspectos importantes a resolver en nuestra comprensión del tratamiento psicosocial óptimo del primer episodio de psicosis, como definir el rol del personal par, esclarecer la necesidad de elementos y formatos ideales para las intervenciones de familia, determinar la necesidad de incluir como atención estandarizada la capacitación en las habilidades cotidianas, y resolver las inquietudes en torno a la intensidad necesaria y duración del tratamiento para fomentar el restablecimiento. Esta es una época muy interesante para apoyar el restablecimiento en el primer episodio y hay mucho que aprender.

Kim T. Mueser¹, Shirley M. Glynn², Piper S. Meyer-Kalos³

¹Center for Psychiatric Rehabilitation, Departments of Occupational Therapy, Psychological and Brain Sciences, and Psychiatry, Boston University, Boston, MA, USA; ²Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California and VA Greater Los

Angeles Health Care System at West Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ³Minnesota Center for Chemical and Mental Health, University of Minnesota School Social Work, St. Paul, MN, USA

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. Bird V, Premkumar P, Kendall T et al. *Br J Psychiatry* 2010;197:350-6.
3. Mueser KT, Penn DL, Addington J et al. *Psychiatr Serv* 2015;66:680-90.
4. Heinssen RK, Goldstein AB, Azrin ST. Evidencebased treatments for first episode psychosis: components of coordinated specialty care. White paper. Bethesda: National Institute of Mental Health, 2014.
5. Drake RE, Bond GR, Becker DR. *IPS supported employment: an evidence-based approach*. New York: Oxford University Press, 2012.
6. Ramsay CE, Broussard B, Goulding SM et al. *Psychiatry Res* 2011;189:344-8.
7. Bassett J, Lloyd C, Bassett H. *Br J Occup Ther* 2001;64:66-72.
8. Bond GR, Drake RE, Luciano AE. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:446-57.
9. Rosenheck R, Mueser KT, Sint K et al. *Schizophr Res* 2017;182:120-8.

DOI:10.1002/wps.20447

Cuidando a los cuidadores: apoyo a las familias de personas con psicosis en etapa inicial

Hace una década, publicamos una investigación sobre la experiencia de las familias que buscan tratamiento para sus seres queridos con psicosis inicial en el noreste de Estados Unidos¹. Nuestra muestra era étnicamente diversa y consistía en madres, algunos padres, un hermano y una tía. El mensaje contundente era frustración, sobre todo por lo que respecta a los encuentros con el sistema de salud mental.

La familia de una joven afroestadounidense describía haber pedido ayuda, y haber sido atendida por un equipo de agentes armados gritando y rompiendo su puerta, y que luego esposaron a su hija. Una madre relató que se le dijo que tenía “tres niños, dos que estaban bien pero uno que no lo estaba”, y que debería “acostumbrarse a ello”, ya que su hijo “probablemente estaría así el resto de su vida”. Otra madre describió esperar semanas para hablar con el psiquiatra en jefe y luego “llegó el médico dándose importancia y me permitió el lujo de su presencia por unos momentos”.

Después del alta, las familias describieron a psiquiatras que rechazaban la

atención ya que su ser querido “estaba demasiado enfermo para tratarse”, dificultades con terceras partes pagadoras y con las facturas, y las dificultades para convencer a su ser querido de ir a las consultas.

Estos temas tuvieron eco en un estudio de investigación cualitativa contemporáneo con familias de individuos con psicosis inicial en el sudeste de Estados Unidos, todos afroestadounidenses. También describieron encuentros con la ley como el primer contacto frecuente, lidiando con estigma y con dificultades para tener acceso a la atención².

En nuestro estudio, en general, las familias describieron una sed de información y educación: “una oportunidad para hacer preguntas hubiese sido agradable”. Estas familias que informaron obtener información útil de médicos y personal expresaban gratitud. También recibieron con beneplácito el mensaje del restablecimiento: “Quiero que todo padre que sepa por primera vez que su hija o hijo queridos están desarrollando esta enfermedad, sepan que sí, efectivamente pueden curarse”¹.

En la década subsiguiente, se ha reconocido cada vez más la importancia de

incluir a los familiares en los servicios de atención a la psicosis inicial. En Europa, Australia y América, se ha hecho un esfuerzo concertado a fin de desarrollar servicios especializados para la psicosis inicial que verdaderamente involucren a las familias. Entre los primeros de éstos estaba el proyecto OPUS en Dinamarca, iniciado en el 2000, para el cual la intervención integrada comprende el tratamiento asertivo comunitario, la participación de la familia y la capacitación en las habilidades sociales. OPUS dio lugar a una disminución de sentido de carga entre las familias y a una mayor satisfacción³.

Investigadores en Australia demostraron que, en comparación con el “tratamiento habitual”, la psicoterapia cognitiva conductual individual y familiar combinada con psicoeducación, conducía a menos estrés entre los miembros de la familia y a un mayor sentido de hacer “una contribución positiva al tratamiento de su pariente”⁴.

En el noreste de Estados Unidos, Dixon, Lieberman y colaboradores han desarrollado e implementado servicios de atención a la psicosis inicial, específicamente el pro-

grama de conexión RAISE (“Restablecimiento después de un Episodio de Esquizofrenia Inicial”), que comprende dos años de atención especializada coordinada que promueve el compromiso, la participación y el restablecimiento⁵. Son elementos clave la toma de decisiones compartida, la asistencia en la educación y el empleo, la capacitación en habilidades sociales, los servicios sociales, los servicios para la atención a crisis y, para las familias, la participación, la psicoeducación, los derechos familiares y la consulta si es necesaria.

El programa RAISE es colaborativo, centrado en la persona y sensible a los aspectos culturales y del desarrollo. Mejora los síntomas y la función laboral/social entre los participantes. Las familias también se benefician. Las experiencias de las familias con RAISE fueron evaluadas en un estudio reciente de investigación cualitativa⁸, utilizando métodos similares a nuestros estudios de hace una década, también en una cohorte étnicamente diversa en su mayor parte integrada por madres, algunos padres, un hermano y un primo. El contraste en los temas en el curso del tiempo fue espectacular, ilustrando los efectos beneficiosos de cuidar también a los cuidadores.

En RAISE, las familias describían haber sentido temor, preocupación, culpa y una sensación de desesperanza antes de llegar⁶. Se sentían aliviados de reunirse con el personal de RAISE, quienes eran cálidos, amigables y brindaban apoyo, y los tranquilizaban. Al personal se le veía como responsivo, que se esforzaba mucho por ayudarlos, demostrando que realmente se preocupaban, y aumentando la confianza. Las familias en RAISE apreciaban la iniciativa y el apoyo, la comunicación frecuente, la flexibilidad y la individualización de la atención, que comprendía la asistencia concreta y práctica, y expresaban un deseo por asesoría individual. Asimismo, querían incluso más de esto, en lo que los autores describen como “sí pero más”.

Las familias en RAISE también apreciaban la flexibilidad y el ajuste de los servicios a las necesidades del paciente y la familia, incluyendo el horario y la ubicación, y la toma de decisiones compartida, incluidos los medicamentos, los cuales

fueron proporcionados en el centro, sin costo. Las familias describieron que hacía una gran diferencia que se les escuchara. Al igual que en estudios previos, las familias también lidiaban con la tensión de respetar la autonomía, si bien también querían ayuda y proteger a sus seres queridos, pero ahora participaban activamente en la atención y promoción del restablecimiento.

A partir de éste y otros estudios en Australia, Europa y América y ahora también en Asia, sabemos que en la psicosis inicial podemos tener éxito en atender también a las familias. La cuestión es entonces cómo ampliar el acceso a los servicios de atención a la psicosis inicial. Es importante demostrar a las autoridades que los programas para la psicosis inicial son rentables, y ahora la RAISE Connection tiene muchos centros en todo el Estado de Nueva York.

Además, se deben abordar los obstáculos para el acceso, lo que comprende el estigma y la distancia geográfica. En Australia, Orygen ha desplazado con gran éxito sus servicios de salud mental a los jóvenes, incluyendo servicios de atención a la psicosis inicial, fuera de centros médicos y hacia la población (véase oyh.org.au). Otra propuesta es involucrar a las instituciones religiosas, entre ellas iglesias, templos, mezquitas y sinagogas⁷. Los centros religiosos proporcionan apoyo a las personas jóvenes y familias, incluyendo actividades y redes, y a menudo existen donde los recursos de salud mental son mínimos, como son las zonas rurales.

Otra opción promisorio es utilizar manuales o servicios basados en internet para ayudar a las familias de individuos con psicosis inicial. Esto ha resultado eficaz en Hong Kong, con la aplicación de la psicoeducación a un gran número de familias, de una manera culturalmente sensible que reduce el estigma, lo que da lugar a una disminución de la carga para la familia y mejor pronóstico para el paciente⁸.

En los países con ingresos bajos y medianos, incluidos los de África, a las familias se les podría ayudar mejor a través de un enfoque de salud pública de psicoeducación a nivel de la población para reducir el estigma, la integración de servicios en la atención sanitaria existente, el acceso gra-

tuito a medicamentos y el apoyo práctico y la capacitación que permite a las familias atender a sus seres queridos⁹. En Chile, por ejemplo, el programa GES (Garantías Explícitas en Salud), respaldado por una ley del gobierno, ha proporcionado acceso general a la atención gratuita para la esquizofrenia, incluyendo a los “casos sospechados”, lo que ha conducido a tasas más bajas de rehospitalización y mejores resultados para pacientes y familias¹⁰.

Estos son enfoques exitosos y promisorios para cuidar a las familias de personas jóvenes con psicosis inicial. Nuestra tarea es ampliar el acceso a estos servicios en todo el mundo de una manera culturalmente sensible y rentable. Como profesionales clínicos, debemos estar dispuestos a escuchar a los pacientes y a las familias y a aprender de ellos, y proporcionarles apoyo material e información, hacerlo de una manera flexible, respetuosa y motivadora. También debemos luchar contra el estigma, y defender y promover el restablecimiento de nuestros pacientes.

Cheryl Corcoran

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

1. Gerson R, Davidson L, Booty A et al. *Psychiatr Serv* 2009;60:812-6.
2. Bergner E. *Compr Psychiatry* 2008;49:530-6.
3. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. *Br J Psychiatry* 2005;187(Suppl. 48):s85-90.
4. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. *J Clin Psychiatry* 2010;71:475-83.
5. Dixon LB, Goldman HH, Bennet ME et al. *Psychiatr Serv* 2015;66:691-8.
6. Lucksted A, Stevenson J, Nossel I et al. *Early Interv Psychiatry* (in press).
7. Griffith JL, Myers N, Compton MT. *Community Ment Health J* 2016;52:775-80.
8. Chien WT, Thompson DR, Lubman DI et al. *Schizophr Bull* 2016;42:1457-66.
9. Farooq S. *Br J Psychiatry* 2013;202:168-9.
10. Larach V. Cobertura universal de la esquizofrenia en Chile: 10 años después. Presented at the SONESPIN Congress, Coquimbo, October 2016.

DOI:10.1002/wps.20448

Adoptando una perspectiva bleuleriana: ¿desempeñan un rol los síntomas negativos en el modelo de estadificación?

En su panorama bien forjado de la evidencia sobre las intervenciones para mejorar los desenlaces del primer episodio de psicosis, Fusar-Poli et al¹ adoptan un

enfoque de estadificación revisado. Una de las nuevas características más destacadas de este modelo es la distinción de tres diferentes etapas clínicas de alto riesgo para

la psicosis, comenzando con una etapa definida por síntomas negativos y cognitivos (1a), seguida de una caracterizada por síntomas psicóticos atenuados (1b) y una

de episodios psicóticos de remisión breve (1c). Estas etapas preceden al primer episodio de psicosis plenamente declarado en etapa 2, definido por el restablecimiento completo en una fase temprana.

Aunque los autores reconocen la falta de un modelo de estadificación determinado por la patogenia, e implican que las coyunturas de la naturaleza podrían tener que moldearse en diferentes lugares a medida que se esclarezca más la patogenia, su modelo revisado no toma en cuenta el estado prodrómico inicial temprano según se describe en la literatura alemana, comenzando con los síntomas cognitivos y negativos tempranos, e incluso antes que surjan los primeros síntomas positivos. Se ha demostrado que la tasa de transición en el seguimiento a dos años desde la etapa 1a hasta la psicosis plenamente declarada (etapa 2) representa un 3%, en tanto que es del 19% desde la etapa 1b y del 39% desde la etapa 1c².

La etapa 1a parece ser una adición valiosa al modelo de estadificación en varios terrenos. Los síntomas negativos son el predictor más importante del desenlace en la psicosis de primer episodio y de inicio temprano, de acuerdo con una serie de estudios^{3,4}. El desenlace funcional a largo plazo del primer episodio de psicosis se correlaciona en alto grado con la sintomatología negativa, mucho más que con la gravedad de los síntomas positivos por la duración de la psicosis no tratada⁵. A pesar de la tasa de transición relativamente baja a una etapa psicótica plenamente declarada (desenlace sintomático), dada la especificidad deficiente de los síntomas negativos solos, la predicción de la disminución de la capacidad funcional independientemente del diagnóstico podría ser más fuerte que lo que la tasa de transición a la psicosis pudiera sugerir.

Tal vez el énfasis en la sintomatología positiva en los modelos de estadificación actuales tenga algo que ver con las diferentes perspectivas de tratamiento de las dos dimensiones de síntomas: como lo resaltan Fusar-Poli et al, todavía no hay mucho que podamos hacer contra los síntomas negativos, en tanto que los síntomas positivos son mucho más accesibles al tratamiento, sobre todo con los fármacos antipsicóticos. Cuanto menos complicada sea la operacionalización menos complicada de los criterios para los síntomas positivos frente a negativos y su evaluación también pueden haber contribuido al rol menos destacado de estos últimos en la estadificación y en los criterios operacionalizados.

Fusar-Poli et al proporcionan un argumento más para resaltar la importan-

cia de los síntomas negativos. Citan la literatura que demuestra que las tasas de restablecimiento (una de cada siete) y la discapacidad relacionada (decimoprimer causa de discapacidad en todo el mundo en 2013) no han mejorado en los últimos 70 años, y que los antipsicóticos pueden reducir algunos síntomas, pero tienen poca repercusión en el desenlace de la enfermedad⁶. Esto es congruente con la falta de evidencia estricta de un efecto robusto de los antipsicóticos sobre la prevención de las recaídas a largo plazo⁷.

Si el bloqueo de la dopamina ejercido por los antipsicóticos en la actualidad se considera principalmente una terapia sintomática, que realmente no altera la evolución de la enfermedad, se podría plantear si el trastorno del sistema de la dopamina durante los episodios psicóticos floridos se halla en el centro de la enfermedad o principalmente es una consecuencia de alteraciones primarias más corriente arriba, por ejemplo, en el sistema de interneuronas de parvalbumina GABAérgicas o los impulsos glutamatérgicos hacia ese sistema y otros más⁸. Si este es el caso, podría haber otras trayectorias que conduzcan a la alteración de la dopamina, tal vez de manera más benigna y autolimitada⁹, no basada en una deficiencia interneuronal más fundamental, sino en factores ambientales como el consumo de cannabis o experiencias traumáticas.

Después de este razonamiento un poco especulativo, la falta de especificidad de las etapas 1b y 1c, principalmente basadas en síntomas positivos, serían la consecuencia de las causas heterogéneas de la actividad dopaminérgica excesiva (relacionada con los síntomas positivos), de los cuales la falta de poder inhibitorio relacionada con los síntomas negativos más persistentes a consecuencia de las deficiencias GABAérgicas sería una. En un cerebro con equilibrio de excitación-inhibición disfuncional primario, los episodios de síntomas positivos podrían representar un mecanismo de adaptación al estrés descompensado impulsado por la dopamina.

En consecuencia la presentación de episodios positivos integrados en un síndrome negativo probablemente es lo que en realidad debiera advertirnos de los riesgos para el pronóstico. El pronóstico desfavorable que conlleva el diagnóstico de esquizofrenia podría ser atribuible principalmente a esta combinación. Después de todo, la dimensión de síntomas negativos es uno de los principales componentes de los criterios operacionales para un diagnóstico de esquizofrenia, con su persistencia en el tiempo, relación con la propen-

sión a las recaídas y el deterioro funcional, y una respuesta deficiente al tratamiento.

Aunque se carece del conocimiento esencial para refutar esta hipótesis, podría valer la pena para fines de investigación señalar un enfoque de estadificación que utilice ambas dimensiones de síntomas, en la que los síntomas negativos no se limiten a la etapa 1a, sino también se consideren con las otras etapas, por lo menos incluyendo la etapa 2, que en la actualidad sólo son operacionalizados por los síntomas positivos y de recaídas.

Con respecto a las recomendaciones de tratamiento para la etapa 2, el primer episodio con restablecimiento completo, los autores reconocen la naturaleza sintomática del tratamiento antipsicótico. Aunque no se menciona la persistencia o no de síntomas negativos, la mayor parte de las muestras de primer episodio de psicosis incluyen a pacientes con síntomas negativos persistentes después de la respuesta al tratamiento. Fusar-Poli et al mencionan que las ventajas concebibles de la recomendación por nosotros y otros autores¹⁰ para ajustar individualmente la reducción de la dosis de antipsicóticos a la dosis más baja que todavía sea eficaz para dirigir los síntomas positivos. Esto tiene como propósito evitar no sólo los efectos secundarios extrapiramidales y metabólicos, sino también la inducción de efectos secundarios subjetivos a consecuencia del bloqueo de dopamina en el cuerpo estriado ventral y los circuitos de recompensa, que pueden ser denotados como efectos secundarios extrapiramidales sutiles.

Los autores argumentan a favor de la investigación de las características de pacientes que evolucionarán mejor con dosis baja o incluso con la suspensión de los antipsicóticos. Sin embargo, su recomendación para excluir a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia podría haberse planteado mejor recomendando investigación en todas las categorías de psicosis no afectiva, investigando el rol de síntomas negativos iniciales como en un potencial muy sospechoso para pronosticar la reducción de la dosis sin éxito, más recaídas y tiempo más breve hasta la primera recaída con respecto al desenlace sintomático, y la falta de recuperación de la capacidad funcional con respecto al desenlace funcional.

En la actualidad no se sabe si las dosis de mantenimiento más altas de antipsicóticos conducirían a mejores resultados en pacientes con síntomas negativos más graves, ya que los antipsicóticos tienden a agravar estos síntomas, afectando probablemente también el desenlace funcional.

Sin embargo, el sistema de dopamina en varios de estos pacientes podría ser tan frágil que la reducción de la dosis inevitablemente conduzca a la recaída. Por otra parte, los pacientes que utilizan cannabis al inicio podrían tener una causalidad ambiental más importante de su trastorno de la dopamina, tienden a mostrar menos síntomas negativos y pueden tener menos probabilidades de responder desfavorablemente a la reducción de la dosis¹¹. En la actualidad se están realizando varios estudios para evaluar clínicamente la reducción de la dosis en pacientes con esquizofrenia de primer episodio que remite, lo cual cabe esperar que dé respuesta a alguna de estas interrogantes.

Por último, el punto de vista de los autores de que en las etapas más tardías (3 y

4) la reducción de la dosis probablemente no será una respuesta, mientras que el fármaco antipsicótico todavía subutilizado y a menudo retrasado, clozapina, podría mejorar sustancialmente el pronóstico, aunque convincente, requiere un apoyo mediante investigación más sustancial.

Cheryl Corcoran

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

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
3. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.

4. Austin SF, Mors O, Budtz-Jorgensen E et al. *Schizophr Res* 2015;168:84-91.
5. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
6. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. *Nat Rev Drug Discov* 2016;5:485-51.
8. Chung DW, Fish KN, Lewis DA. *Am J Psychiatry* 2016;173:1131-9.
9. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
10. Gaebel W, Wunderink L, Riesbeck M. *Die Psychiatrie* 2016;13:136-44.
11. Tamminga C, Clementz B, Keshavan M et al. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl. 1):S7.

DOI:10.1002/wps.20449

Intervención temprana en la psicosis: valores de p, normatividad y políticas

La psicosis es uno de los trastornos médicos más discapacitantes, persistentes y mal comprendidos. La estadificación de la enfermedad psicótica en el artículo de Fusar-Poli et al¹ es innovadora, pero sólo es tan útil como la magnitud de la eficacia de tratamientos disponibles en cada etapa y de las diferencias en la eficacia entre las etapas. Si bien algunos datos experimentales estadísticamente significativos respaldan las intervenciones “en etapa 1” que se dirigen a las personas con alto riesgo pero sin psicosis manifiesta, y las intervenciones de “etapa 2” para los pacientes con psicosis de inicio reciente, no hay evidencia que indique que los tratamientos sean más eficaces en una etapa que en otra y que por tanto sean específicos de etapa. Los autores exhortan a la implementación global de la intervención temprana en la psicosis, y del enfoque estadificado de manera más específica, pero los valores de p por sí solos no justifican normativas ni sugieren su prominencia política.

A veces se espera erróneamente que los hallazgos científicos estadísticamente significativos por sí mismos tengan importancia para la normatividad y la política. Aunque hay una secuencia lógica que conduce desde los hallazgos científicos hasta las propuestas de normativas y luego a la acción política, no hay un vínculo justo entre los tres, pues cada uno representa sólo uno de muchos factores que intervienen en el siguiente. La buena ciencia no siempre encuentra una aplicación práctica en la normativa, y la normativa fundamentada no es garantía de éxito político.

El descubrimiento del tratamiento eficaz contra el VIH, por sí solo generó una normativa creíble para hacerlo accesible, no el acuerdo político sobre cómo hacerlo.

Después del ejemplo de la investigación en el cáncer, las perspectivas a largo plazo para los estudios de intervención temprana están basadas en la esperanza de que los pasos crecientes tarde o temprano se sumarán a los principales logros. Los datos derivados de múltiples estudios rigurosos muestran desenlaces positivos estadísticamente significativos de la intervención temprana en cuanto a síntomas, calidad de vida, empleo y participación escolar, reducción de la hospitalización, consumo de sustancias, depresión y otros más. Asimismo, hay evidencia de que indicadores potencialmente mediadores pueden mejorarse significativamente como el inicio tardío de la psicosis, la reducción de la duración de la psicosis no tratada, la disminución de la carga para la familia y más retención, confianza y satisfacción.

Sin embargo, también nos las vemos ante observaciones contrapuestas aleccionadoras¹. Tres estudios de intervenciones en etapa 1 tuvieron hallazgos negativos, posiblemente por las dificultades de identificar en forma prospectiva a los pacientes que desarrollarán psicosis, o la baja potencia estadística. Estudios pequeños en etapa 2 demostraron “efectos beneficiosos mínimos o ningún efecto en absoluto sobre los desenlaces clínicos”¹, y en estudios a gran escala raras veces se han demostrado beneficios que duren más allá de dos años. Asimismo, el análisis sistemático

de estudios controlados aleatorizados por Fusar-Poli et al¹ no logró demostrar beneficios estadísticamente significativos de la intervención temprana sobre la prevención de recaídas o la rehospitalización. La sección del artículo sobre antipsicóticos parece indicar que esos medicamentos, aunque indudablemente son beneficiosos, pueden retrasar, pero no evitar la recaída. La presentación tanto del entusiasmo por los resultados positivos como la ingenuidad sobre los resultados negativos, aunque a veces desconcertante, finalmente refleja un alto nivel de integridad científica.

Al final, los autores concluyen que “para mejorar los desenlaces es necesario adoptar globalmente modelos complejos que integren un modelo de estadificación clínica y programas coordinados de atención especializada”¹. Sin embargo, esta conclusión representa un salto del dominio de los valores de p a la defensa de una iniciativa global que comprende “sistemas nacionales de atención a la salud”, una propuesta audaz que probablemente exigiría un nivel de compromiso político similar al que ha caracterizado la lucha global contra la epidemia de VIH.

La intervención eficaz en la psicosis es, sin duda, desesperadamente necesaria a nivel mundial. El Estudio de Morbilidad Global de las Enfermedades 2015 estima que los años de vida ajustados a discapacidad (DALY) atribuibles a la esquizofrenia es de 15.020.500 años, más de tres tantos a los 3.989.900 DALY para el VIH². Sin embargo, los datos disponibles indican que a pesar de esta inmensa ne-

cesidad, la intervención temprana puede no ser todavía científicamente sustentable o una vía políticamente práctica. Cuando nos movemos del dominio de la investigación de resultados experimentales al de la acción política, dejamos el dominio de los valores de *p* (pruebas que muestran únicamente que los beneficios observados en estudios experimentales específicos no se deben simplemente al azar) a un dominio de análisis de normatividad, en el cual los efectos de gran magnitud y las hojas de balance burdamente favorables de beneficios y costos pueden ser necesarios para continuar el día. Por ejemplo, el programa de tratamiento temprano RAISE, patrocinado por el National Institute of Mental Health, tal vez el estudio estadounidense más extenso sobre la intervención para la psicosis en etapa temprana³, demostró que la intervención era superior al tratamiento habitual con una *p* < 0,05, pero la magnitud del efecto (*d* de Cohen) para los beneficios en la calidad de vida fue 0,31 y para la reducción de síntomas fue -0,29, lo que refleja efectos pequeños a moderados.

En varios puntos del artículo de Fusar-Poli et al se asegura a los lectores que la intervención temprana es rentable. Sin embargo, de los tres estudios citados, uno es un esfuerzo modelador basado en criterios de efectos clínicos y publicaciones seleccionadas⁴; un segundo está basado en un “análisis descriptivo”⁵; y sólo el tercero está basado en un estudio aleatorizado extenso⁶. Este estudio reveló beneficios crecientes pero también aumentó los costos y concluyó que los beneficios, cuando se convertían en años de vida ajustados a la calidad y luego en dólares, fueron realmente mayores que los costos. Estos tres estudios tal vez no sean suficientemente robustos para atraer el apoyo y la financiación importantes a nivel nacional o internacional. Los hallazgos negativos del análisis sistemático de los autores sobre las recaídas y la rehospitalización vuelven improbable que se logren ahorros que serían suficientes para pagar por la intervención temprana intensiva.

Tomando en su valor nominal la iniciativa propuesta, puede ser informativo considerar el proceso, bellamente descrito por H. Varmus⁷, que condujo al Presidente G.W. Bush a iniciar el Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del SIDA (PEPFAR). Hacia el 2014, PEPFAR había proporcionado tratamiento antirretroviral a más de 7,7 millones de personas, apoyado en las pruebas para VIH a más de 57 millones de personas, y visto compromisos de 70 mil millones de dólares de los Presidentes Bush y Obama⁸, ¿Podría PEPFAR ser un modelo para la iniciativa de intervención temprana propuesta a nivel mundial? Como mínimo, es una enseñanza sobre las complejidades políticas y científicas que intervienen en poner en práctica una iniciativa global. De acuerdo con Varmus, el Presidente Bush se mostraba muy escéptico sobre la ayuda extranjera, pero impresionado por los notables avances en el tratamiento del VIH, con una esperanza de vida para un joven de 20 años de edad con positividad para VIH, de 39 años de edad en 1996 a 73 en 2011⁹. Bush insistió además en un alto nivel de responsabilidad y su apoyo al parecer se logró por la promesa de que los cambios en la mortalidad por VIH pudieran fácilmente documentarse.

Si los datos analizados aquí no parecen lo suficientemente potentes para respaldar un “PEPFAR” para la intervención temprana en la psicosis, pueden no obstante inspirar objetivos más modestos pero excepcionalmente sensibles, aunque difíciles, para las intervenciones en las etapas 3 y 4. Estos objetivos incluirían: a) poner a disposición medicación antipsicótica con supervisión apropiada a todos los que la necesitan, a nivel mundial, b) garantizar el respeto a los derechos humanos básicos de las personas con psicosis, y c) reducir el estigma, un objetivo extraordinariamente difícil que, no obstante, puede ser la clave para lograr los objetivos a) y b).

El optimismo engendrado por los estudios de intervención temprana ha inspirado a países afluentes como Australia, Reino Unido, Dinamarca y recientemente

Estados Unidos, a publicar recomendaciones y financiación para respaldar los programas de intervención temprana. Aun cuando todavía no están robustamente justificadas por los resultados o datos de rentabilidad, tales iniciativas proporcionan apoyo humano que genera confianza a pacientes y familias en un momento de angustia en sus vidas. Al llamar la atención hacia la necesidad incuestionable de intervención expandida para la psicosis en todo el mundo, y a la esperanza para mejorar los avances en la intervención temprana, el artículo de Fusar-Poli et al nos recuerda la urgencia de sentar los fundamentos sólidos para un “PEPFAR” tan necesario para la psicosis en los próximos años.

Robert Rosenheck

Department of Psychiatry, Yale Medical School, New Haven, CT, USA; US Department of Veterans Affairs New England Mental Illness Research, Education and Clinical Center, West Haven, CT, USA

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet* 2016;388:1545-602.
3. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
4. Park AL, McCrone P, Knapp M. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:144-51.
5. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M et al. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:540-6.
6. Rosenheck R, Leslie D, Sint K et al. *Schizophrenia Bull* 2016;42:896-906.
7. Varmus H. *Science & Diplomacy* 2013;2:4.
8. Office of the United States Global AIDS Coordinator. Congressional budget justification supplement. Fiscal year 2016. www.pepfar.gov.
9. Marcus JL, Chao C, Leyden W et al. Narrowing the gap in life expectancy for HIV-1 compared with HIV- individuals. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 2016.

DOI:10.1002/wps.20450

Una respuesta internacional para mejorar los resultados de la psicosis de primer episodio está justificada, pero se necesita más para lograrla

Fusar-Poli et al¹ proponen un modelo de estadiación para el primer episodio de psicosis no afectiva e integran un resumen impresionante del estado actual de evidencia en relación con intervenciones

correspondientes a estas etapas. También resaltan la eficacia y las limitaciones de las estrategias de prevención actuales para las personas con riesgo de desarrollar psicosis, bosquejan algunos de los aspectos

clave en relación con mejorar las intervenciones para las personas con un episodio manifiesto de psicosis, y señalan factores de riesgo importantes que influyen en sus resultados. Por último, hacen hincapié en

la necesidad de desarrollar programas de especialidad coordinada a nivel mundial que estén integrados en el sistema de salud nacional.

Sin embargo, como lo señalan, la evidencia actual no parece indicar que las estrategias de prevención primaria tengan alguna repercusión fiable en atenuar la evolución de la enfermedad a más largo plazo, aun cuando repercutan positivamente en algunos desenlaces importantes relacionados con el tratamiento. Lo que es más inquietante es la aplicación limitada de la evaluación, detección y derivación a servicios especializados de personas con psicosis emergente (etapa 1c) en los servicios de atención secundaria existentes, donde tales estrategias podrían ser las más eficaces.

Por otra parte, la base de evidencia en torno a la eficacia de la participación y el tratamiento tempranos de las personas con un episodio psicótico manifiesto (etapa 2) a través de intervenciones multicomponente es más robusta por lo que respecta a reducir la duración de la psicosis no tratada y mejorar las variables relacionadas con el tratamiento y el desenlace funcional tanto para la persona como para los cuidadores. Sin embargo, estas intervenciones de nuevo no parecen reducir la posibilidad de recaídas y por tanto una progresión hacia la etapa 3. Aunque las estrategias como el inicio temprano de antipsicóticos inyectables de acción prolongada, la reducción de abuso de sustancias ilícitas y una duración más prolongada de la asistencia a los servicios especializados pueden mejorar los desenlaces sigue siendo limitado su impacto en la evolución de la enfermedad a más largo plazo.

Cualquier proceso de estadificación de la enfermedad se basa en la premisa de que las variables definitorias seleccionadas para medir el avance de la enfermedad están íntimamente vinculadas a la comprensión de la fisiopatología y son muy predictoras de los desenlaces. Como lo señalan los autores, ninguna de estas condiciones se satisface en el caso de la psicosis de primer episodio, en la que es común la heterogeneidad entre las etapas y en cada una de ellas. La falta de medidas neurobiológicas fiables de la psicosis es un vacío decisivo en el desarrollo de intervenciones dirigidas específicas de etapa y

hasta que se disponga de éstas, la estadificación descrita en el artículo de Fusar-Poli et al debiera considerarse de carácter provisional. A corto plazo, el proceso de estadificación puede refinarse de manera progresiva mediante la investigación futura que específicamente analice posibles mecanismos neurobiológicos subyacentes a los desenlaces funcionales, un enfoque explícito en la dilucidación de variables moderadoras y mediadoras más robustas, y esfuerzos para incluir cohortes basadas en la población a fin de reducir el sesgo de selección que limita la posibilidad de generalizar los hallazgos.

Se debe hacer hincapié en que la evidencia presentada en apoyo del proceso de estadificación e intervenciones equiparadas se deriva de cohortes selectas que reciben tratamientos específicos en contextos de altos ingresos, donde se han hecho inversiones sustanciales para lograr la disposición de servicios especializados para el primer episodio de psicosis. En consecuencia, el requisito esencial en generalizar las intervenciones equiparadas exhaustivas, específicas de etapa es la presencia de un sistema de salud funcional que pueda proporcionar una atención accesible, asequible, exhaustiva y continuada.

A nivel general, la gran mayoría de las personas que experimentan un primer episodio de psicosis vive en países con bajos y medianos ingresos y, en muchos de ellos, los sistemas de salud mental basados en la población son inexistentes o rudimentarios². En consecuencia, la mayoría de estas personas es improbable que reciban algún tratamiento; por ejemplo, la reciente encuesta de salud mental nacional en la India ha estimado que la brecha de tratamiento para las personas con un diagnóstico actual de psicosis es de más del 75%³.

En tales situaciones, es extremadamente improbable que desplegar intervenciones de recursos intensivos e impulsadas por el especialista para las personas con alto riesgo clínico de psicosis sean factibles o se conviertan en una prioridad de salud nacional ante los escasos recursos humanos y económicos. Una opción más realista podría ser desarrollar métodos localmente factibles y culturalmente apropiados para la identificación temprana y el

tratamiento de las personas con un primer episodio de psicosis (etapa 2 en adelante) mediante una combinación de métodos de captación en toda la población y compartir tareas con otros profesionales de la salud capacitados y supervisados no especialistas así como voluntarios de la población.

No hay duda de que, dada la enorme necesidad insatisfecha y el potencial terapéutico de servicios para las personas con un primer episodio de psicosis, existe una necesidad urgente de desarrollar y evaluar adaptaciones e innovaciones que sean factibles aceptables y rentables en contextos de países con ingresos bajos y medianos. El programa actual de Jan Man Swasth (Salud Mental de las Personas) en la India demuestra que la intervención temprana es factible en los contextos hindúes rurales al adoptar un enfoque de tres vertientes: en primer lugar, a través de la participación intensiva de la población utilizando métodos adaptados culturalmente; en segundo lugar, a través de la disponibilidad de activistas de la salud social acreditados y capacitados que están integrados en la población local como el primer punto de contacto; y en tercer lugar, a través de enlaces eficaces con equipos de tratamiento basados en la población que proporcionan tratamientos exhaustivos basados en necesidades.

Poner a disposición más generalizada servicios de atención al primer episodio de psicosis más allá de los contextos de los países de altos ingresos es necesario pero difícil, y en un campo en el que está justificada la atención específica de la investigación como una cuestión prioritaria.

Sudipto Chatterjee

National Institute of Advanced Studies, Bangalore, India

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. World Health Organization. *World mental health atlas 2014*. Geneva: World Health Organization, 2015.
3. Gururaj G, Varghese M, Benegal V et al. *National mental health survey of India 2015-16: summary*. Bangalore: National Institute of Mental Health and Neurosciences, 2016.

DOI:10.1002/wps.20451

Los servicios de intervención temprana son eficaces y se deben defender

Tres investigadores destacados en el campo a nivel mundial han escrito un análisis exhaustivo¹ de la evidencia actual

para mejorar los resultados en el primer episodio de psicosis. Como lo señalan con base en el estudio Global Burden of Di-

sease (Morbilidad Global de las Enfermedades), hay en la actualidad 23 millones de personas que padecen esquizofrenia.

La mitad de estas personas no se tratan y la mayoría de la otra mitad posiblemente reciba tratamiento no óptimo. La esquizofrenia se clasifica como el número 12 entre los trastornos que dan por resultado años perdidos por discapacidad. Este resumen de la evidencia actual era muy necesario, y el siguiente paso evidente podría ser una serie de recomendaciones lanzadas por la Organización Mundial de la Salud y aprobadas por los ministerios de salud de todo el mundo. El principal enfoque de nuestro comentario es identificar cuáles hallazgos exigen implementación inmediata.

Las intervenciones para abreviar la duración de la psicosis no tratada ciertamente debieran implementarse. En parte debido a la falta de acuerdo sobre criterios operacionalizados, esta duración varía ampliamente entre los estudios, pero invariablemente se ha observado que predicen resultados a corto y a largo plazo después de un trastorno psicótico. El efecto de la duración de la psicosis no tratada sobre el pronóstico podría ser tanto biológico (cambios permanentes en la función del cerebro) como de carácter psicosocial (ya que la desintegración de la red social del paciente antes del tratamiento podría tener un efecto a largo plazo).

Una duración breve de la psicosis no tratada significa que el tratamiento se proporciona dentro de la evolución temprana de la enfermedad. Los pacientes padecen de consecuencias sociales y clínicas graves del tratamiento nulo o insuficiente en las fases iniciales de la psicosis, y por tanto pueden ser muy receptivos a las intervenciones en estos primeros años. Para que los equipos especializados de intervención temprana establecidos en la actualidad ejerzan sus efectos máximos, deben implementarse intervenciones generales para reducir la duración de la psicosis no tratada. El estudio TIPS (Tratamiento e Intervención en la Psicosis) demostró cómo las intervenciones a nivel de la sociedad podían reducir la duración y el efecto del desenlace a largo plazo², y estamos a la espera de los resultados de un estudio alemán que evalúa el efecto de las campañas de concienciación a nivel de la sociedad en combinación con los equipos especializados de intervención temprana³.

Fusar-Poli et al¹ concluyen que hay suficiente evidencia para recomendar que se implementen los programas especializados de intervención temprana. No hay ninguna duda de que la enorme variación actual en la implementación en todo el mundo no puede justificarse por la falta de evidencia. Incluso en países con altos ingresos y que tienen grandes presupuestos para la salud

hay grandes variaciones que fluctúan desde la cobertura casi completa a nivel nacional en Dinamarca e Inglaterra hasta casi ningún servicio disponible en muchos otros países europeos. Es probable que estas diferencias se deban a tradiciones locales más que a evidencia científica. Los análisis de economía sanitaria de la intervención temprana especializada han demostrado que es rentable a largo plazo⁴, pero esta intervención requiere más recursos “por adelantado” y esto conduce a que sus logros siempre tengan que defenderse de los recortes en el financiamiento por políticos y administradores de salud. Es por esto que es indispensable contar con investigación de gran calidad que demuestre su eficacia.

Además, necesitamos proteger a los equipos de intervención temprana especializada para que no “regresen a la cotidianidad”. Este retroceso podría deberse a las presiones políticas en relación con las metas de productividad medibles, pero también al sentimiento de los miembros del equipo. Por consiguiente, es importante involucrar al personal clínico en un debate constante tanto con investigadores como entre ellos mismos. Para garantizar que el tratamiento proporcionado todavía se apegue a las normas originalmente evaluadas, es central el desarrollo de medidas de fidelidad. Las escalas de fidelidad funcionan como un mecanismo de seguridad y también debieran considerarse como una herramienta para motivar al personal clínico a defender el tratamiento de recortes en el financiamiento y las reorganizaciones poco propicias.

La duración de los programas de atención temprana especializada es un aspecto importante. El estudio EASY (Servicio de Evaluación Temprana para Jóvenes con Psicosis Temprana), en que se compararon tres frente a dos años de intervención temprana especializada, recientemente ha publicado datos de seguimiento a cinco años y si bien hubo evidencia inicial de que la intervención prolongada tenía un efecto sobre síntomas negativos y depresivos, estos beneficios, al igual que en estudios previos, se perdieron cuando se terminó la intervención⁵.

Recientemente hemos publicado datos de nuestro estudio (OPUS II) en que se comparan dos frente a cinco años de intervención temprana especializada⁶, y se están realizando más estudios para evaluar las intervenciones prolongadas similares^{7,8}. En el primer estudio OPUS (OPUS I), observamos que los participantes aleatorizados al grupo de intervención recaían cuando eran transferidos al tratamiento estándar después de la intervención de OPUS de dos

años. Por consiguiente, previmos que esta recaída podría prevenirse prolongado la intervención en el segundo estudio (OPUS II). Por sorpresa, no encontramos signo de recaída ni en el grupo de control ni en el grupo de intervención, y el patrón general en los dos grupos fue que los participantes mejoraron con el tiempo en casi todos los desenlaces funcionales, psicopatológicos y cognitivos. La intervención prolongada no mejoró más en esta trayectoria ya positiva, excepto para una mejor satisfacción del usuario y la alianza para trabajar. La explicación más probable de este hallazgo son las mejoras en el grupo con tratamiento usual. Los participantes aleatorizados a este grupo en su mayor parte fueron remitidos a los centros de salud de la población después de la terminación de su tratamiento de dos años en OPUS y un 20% de ellos recibió tratamiento comunitario asertivo. Por consiguiente, concluimos que los beneficios tempranos observados en el tratamiento de la psicosis de primer episodio por equipos de intervención temprana especializados pueden mantenerse prolongando el tratamiento o proporcionando normas de atención de altos recursos con la posibilidad de tratamiento asertivo para la mayoría de pacientes debilitados.

Con respecto a la duración de los medicamentos antipsicóticos para los pacientes en remisión, Fusar-Poli et al¹ mencionan que la reducción del tratamiento puede ser una opción para aquellos con primer episodio de psicosis que han logrado la remisión clínica y no tienen alto riesgo de recaídas. Estudios recientes basados en los resultados a largo plazo del estudio OPUS documentan que existen estos casos, y que la proporción de aquellos en remisión con esquizofrenia y psicosis esquizofrenoide suspenderán la medicación antipsicótica, independientemente que los médicos intervengan o no en su decisión^{9,10}. A fin de proteger a los pacientes de los efectos secundarios, se necesitan más estudios que se enfoquen en la identificación del subgrupo que puede permanecer en remisión sin medicación antipsicótica.

Por último, queremos puntualizar que los servicios de intervención temprana ahora proporcionados en muchos países ha sido parte de un cambio muy significativo en el punto de vista de los trastornos mentales y la atención a la salud mental. La evidencia que respalda la introducción de estos servicios es sólida y debiera conducir a una implementación aún más generalizada. Lo que se necesita es un compromiso de grandes recursos a largo plazo por las autoridades sanitarias para desarrollar y sostener los logros obtenidos. Es tiempo

de acelerar la marcha atrás de las pancartas, proteger el terreno ya cubierto e impulsar hacia adelante.

Merete Nordentoft, Nikolai Albert

Mental Health Centre Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.

2. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B et al. *Am J Psychiatry* 2012;169:374-80.
3. Lambert M, Schöttle D, Sengutta M et al. *Early Interv Psychiatry* (in press).
4. Hastrup LH, Kronborg C, Bertelsen M et al. *Br J Psychiatry* 2013;202:35-41.
5. Chang WC, Kwong VW, Lau ES et al. *Br J Psychiatry* (in press).
6. Albert N, Melau M, Jensen H et al. *BMJ* 2017; 356:i6681.

7. Lutgens D, Iyer S, Joobor R et al. *BMC Psychiatry* 2015;15:22.
8. Hui CL, Chang WC, Chan SK et al. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:261-8.
9. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
10. Gotfredsen D, Wils RS, Hjorthøj C et al. *Psychol Med* 2017;6:1-12.

DOI:10.1002/wps.20452

Avances y retos en la intervención temprana en la psicosis

Fusar-Poli et al¹ ofrecen una descripción de “vanguardista” de lo que es posible hacer para la prevención y la intervención temprana en los trastornos psicóticos. Como lo señalan correctamente, la “prevención indicada” dirigida a individuos con un alto riesgo clínico de desarrollar un trastorno psicótico es en la actualidad lo más cercano que podemos llegar a algún nivel de prevención.

Sin embargo, la especificidad del estado de alto riesgo clínico para los trastornos psicóticos puede depender en parte del contexto del servicio en el cual se definen y se da seguimiento a tales casos. Si bien puede ser aplicable para los pacientes con alto riesgo clínico en clínicas especializadas, lo mismo puede no ser aplicable en los servicios para las poblaciones psiquiátricas generales. Se señalan dos vertientes de evidencia: en primer lugar, los síntomas psicóticos en la infancia no se asocian exclusivamente al inicio tardío de trastornos psicóticos²; en segundo lugar, se ha demostrado en un extenso estudio internacional basado en la población que la relación entre las experiencias psicóticas y diversos trastornos mentales es bidireccional³. Por consiguiente, los trastornos psicóticos pueden no ser la única consecuencia de las experiencias psicóticas tempranas, si bien el alto riesgo clínico para la psicosis puede ser diferente al de una forma “diluida” de psicosis⁴.

Una consideración igualmente importante, si no es que más, es la interrogante inversa que sigue sin resolverse: si la mayor parte de los casos de primer episodio de psicosis surgen a través de un estado de alto riesgo clínico. Los estudios iniciales indican que menos de la mitad de los casos han pasado a través de tal estado antes del inicio de la psicosis⁵, quedando una proporción sustancial que puede haber experimentado únicamente síntomas no psicóticos. Existen diferentes ópticas a través de las cuales se ve un modelo de estadificación de la psicosis: en una se considera un primer episodio de psicosis como

el enriquecimiento progresivo de un estado “similar a la psicosis” más temprano; y en otra como un modelo transdiagnóstico en el cual las etapas tempranas tienen desenlaces pluripotenciales⁶. Asimismo, un modelo de estadificación que se base casi exclusivamente en los síntomas puede pasar por alto alguna de las etapas más tempranas en las que los problemas que se presentan pueden ser más sociales y funcionales⁷.

Las dificultades relacionadas con identificar todos o incluso a la mayoría de los individuos con alto riesgo clínico de psicosis son bien reconocidas. Sin embargo, esta dificultad puede abordarse mejor mediante la estructuración de servicios en torno a un modelo de estadificación transdiagnóstica. Para facilitar una mayor tasa de penetración hacia la verdadera prevalencia en todos los estados de alto riesgo clínico, el punto de entrada para los servicios de salud mental debe hacerse más accesible en vez de estar embebido en los sistemas multinivel actuales. Un sistema de atención primaria mejorada con conexión directa con los programas de especialidad, como los servicios de intervención temprana para la psicosis, es más probable que identifique un mayor número de casos, tanto en etapas de riesgo como de primer episodio de la psicosis, facilitado por el uso de tecnologías digitales y móviles que prefieren las personas jóvenes.

Como lo señalan los autores, la intervención selectiva para los sujetos con alto riesgo clínico puede promover un mejor desenlace para la psicosis de primer episodio, más allá de retrasar o evitar la psicosis a través de una mejor participación en el servicio. Por otra parte, hay cierta evidencia de que los individuos con estados de alto riesgo clínico que desarrollan psicosis a pesar de intervenciones que reducen la conversión en la psicosis pueden de hecho tener peor evolución y pronóstico⁸. Tal variación en el pronóstico también dependerá de si el estado de alto riesgo clínico finalmente resulta ser una fase común en

ruta a un primer episodio de psicosis: de lo contrario, entonces las intervenciones dirigidas a estos estados, no importa cuán eficaces sean a nivel individual, finalmente tendrán una capacidad limitada para mejorar los resultados para la población con primer episodio de psicosis como un todo.

Los autores están muy en lo correcto al resaltar la importancia de evitar un mayor deterioro después del tratamiento de primer episodio de psicosis. Sin embargo, un énfasis exclusivo en la recaída para evaluar los resultados clínicos puede no ser adecuado, por varios motivos, entre ellos, la variación en la definición de lo que constituye una recaída, depender de la hospitalización como un sustituto para la recaída y, lo más importante, la variación en la duración de una recaída. Puede ser mejor vigilar y sostener periodos más prolongados de remisión de síntomas, tanto positivos como negativos, dado el consenso en una definición operacional de la remisión⁹ y la proporción tan elevada de varianza en el desenlace funcional que explica la duración de la remisión¹⁰.

Aunque el uso más temprano de medicamentos antipsicóticos inyectables de acción prolongada, como lo señalan los autores, puede mejorar las probabilidades de remisión de síntomas, su uso en el contexto de intervenciones psicosociales multicomponente proporcionadas en los servicios de intervención temprana puede añadir otras ventajas. A pesar de esto, casi la mitad de los pacientes en remisión completa pueden no lograr un desenlace funcional satisfactorio¹¹, debido a varios motivos, entre ellos, síntomas negativos persistentes, comorbilidad no tratada (por ejemplo, fobia social), abuso de sustancias, albergue inestable y autoestigmatización. Estos factores que representan un impedimento probablemente requieren intervenciones psicológicas dirigidas. Por ejemplo, para los síntomas negativos, es probable que las intervenciones farmacológicas tengan un efecto limitado, en tanto que varias intervenciones psicológicas

y psicosociales específicas posiblemente sean más eficaces¹².

Otras dos consideraciones pueden facilitar la mejora de los desenlaces en la psicosis de primer episodio y en los estados de alto riesgo clínico. Es necesario más énfasis en las perspectivas del paciente y la familia y los procesos implícitos en facilitar el restablecimiento para mejorar el pronóstico. Además, en el entorno actual, cada vez se investigan más las tecnologías digitales para identificar beneficios adicionales que promuevan el restablecimiento y eviten las recaídas después del tratamiento de un primer episodio de psicosis. Por último, pero no menos importante, la enorme carga global de la psicosis, a la que los autores muy correctamente aluden, necesitará un esfuerzo global que implique la comprensión de los modelos adecuados de atención para las poblaciones con diferentes cultura, economía, geografía y política.

Para resumir, las intervenciones tempranas en la psicosis pueden conceptuarse mejor como medidas que comprenden dos componentes, uno más apegado al servi-

cio de salud mental de atención primaria mejorada concebido para este grupo de edad y un segundo de atención más especializada para los estados de riesgo y para los trastornos mentales graves plenamente declarados, como la psicosis. El primero debiera proporcionar un punto de entrada para los que tienen riesgo no sólo de psicosis sino también de otros trastornos mentales moderados a graves, en tanto que el último aseguraría un modelo de tratamiento multicomponente actual con evidencia establecida de eficacia. Se necesita más investigación para identificar métodos que ayuden a hacer concordar a los pacientes con la intensidad y duración apropiada del servicio con base en la etapa de la enfermedad.

Ashok Malla¹, Jai Shah^{1,2}, Shalini Lal³

¹Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada; ²Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada; ³School of Rehabilitation, University of Montreal and University of Montreal's Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. *Psychol Med* 2013;43:2077-86.
3. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:997-1006.
4. van Os J, Murray RM. *BMJ* 2013;346:f304.
5. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
6. Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-5.
7. Larson MK, Walker EF, Compton MT. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1347-59.
8. Malla A, De Bonville M, Shah J et al. *Early Interv Psychiatry* (in press).
9. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
10. Jordan G, Lutgens D, Joobor R et al. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e566-72.
11. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. *Schizophr Bull* 2010;36:1001-8.
12. Lutgens D, Garipey G, Malla A. *Br J Psychiatry* 2017;210:324-32.

DOI:10.1002/wps.20453

Desplazando las intervenciones de después a antes del diagnóstico

Hace veinte años, el inicio de la psicosis se veía como el primer signo de un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Desde entonces estudios epidemiológicos a gran escala han demostrado que, antes del primer episodio psicótico, tienen lugar varias desviaciones del desarrollo normal en (al menos en algunos) pacientes más jóvenes que más tarde desarrollan esquizofrenia. Aunque en la infancia hay un retraso promedio en alcanzar los hitos del desarrollo, como caminar, hablar y leer, la anomalía más destacada durante la adolescencia es la disminución de la interacción con compañeros y la merma del desempeño académico¹.

Los niños que más tarde presentan un trastorno psicótico pueden tener alguna conducta anormal, con características esquizotípicas o esquizoides que se expresan como escasos (o ningunos) amigos cercanos y menos conexiones sociales en deportes, equipos o pasatiempos. Las anomalías perceptuales esporádicas y las creencias mágicas son experimentadas por un 40% de los niños que más tarde desarrollan esquizofrenia^{2,3}. En la segunda década, resultan evidentes las disminuciones cognitivas, que pueden observarse con menor nivel escolar que el de los herma-

nos y de los padres, la repetición de clases o incluso la deserción escolar^{4,5}. Por último, después de la pubertad emergen síntomas psicóticos subclínicos (o aumentan), lo que indica el periodo de riesgo ultraelevado (UHR).

Desde luego hay muchas excepciones, y algunos pequeños desarrollarán una primera psicosis sin ningún motivo aparente, con habilidades sociales y cognitivas perfectas previas al mismo. No obstante, por lo menos la mitad de los pacientes psicóticos muestran una trayectoria que proporciona claves para el reconocimiento temprano y las intervenciones. Todas las cohortes más extensas de individuos con UHR muestran que el deterioro cognitivo es el predictor más claro de la transición a la psicosis⁵⁻⁷, junto con la gravedad de las manifestaciones psicóticas leves.

Modelos animales, información genética, estudios por imágenes en grupos de alto riesgo, estudios en niños con síndrome de delección 22q11 y estudios post mortem han esclarecido las desviaciones neurobiológicas que tienen lugar en estas primeras fases, antes del llamado primer episodio psicótico. Las disminuciones en el funcionamiento de GABA, sobre todo de las células de Chandelier, la menor ac-

tividad del receptor de NMDA, el aumento de la lesión oxidativa y los depuradores insuficientes (sobre todo glutatión), el estado pro-inflamatorio acentuado del cerebro y el menor funcionamiento mitocondrial se suman en grado variable a la susceptibilidad de un individuo a presentar esquizofrenia. Algunas de estas desviaciones neurobiológicas pueden medirse *in vivo* (es decir, concentraciones de glutatión y GABA mediante espectroscopio de resonancia magnética; estado inflamatorio mediante tomografía por emisión positrónica), en tanto que en otras no es posible (densidad de células de Chandelier). Este conocimiento proporciona una base para el tratamiento dirigido potencial de subgrupos susceptibles específicos de individuos pero todavía no está listo para aplicación clínica.

La epidemiología, los estudios de cohortes y los de casos y testigos proporcionan evidencia de varios factores de riesgo que ocurren en el periodo de la adolescencia y que pueden aumentar más el riesgo de inicio de psicosis. Entre ellos están el abuso de drogas, el acoso, la exclusión social, la privación de sueño, los sucesos estresantes, los estados inflamatorios y la inmigración.

Al mismo tiempo, estudios preliminares sobre intervenciones en el periodo preclínico han demostrado la eficacia de la terapia cognitiva conductual (CBT) (aunque no en comparación con una condición de control activo)⁸ y el aporte nutricional de ácidos grasos omega-3 (aunque no se reprodujeron en un grupo más extenso)⁹.

En la actualidad no sabemos todo lo que nos gustaría saber para actuar en una etapa temprana y evitar la evolución a la psicosis en niños vulnerables, pero tenemos algunas claves básicas sobre las cuales ya podemos actuar. Cada año esperamos completar nuestro conocimiento, muchos jóvenes desarrollan un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Este tema debiera ser una alta prioridad en la investigación psiquiátrica, pues incluso los individuos con UHR que no desarrollan psicosis tienden a manifestar (otros) problemas psiquiátricos graves. Una enfermedad psiquiátrica que afecta a un adolescente o a un adulto joven tiene una gran repercusión en la persona misma, pero también en su familia, en su entorno y en la sociedad en general.

Hay varios caminos a seguir, tanto para los investigadores como para los profesionales de la salud. Para estos últimos, las escuelas son los aliados más importantes para la colaboración, ya que la cognición es un factor de riesgo muy importante. El

deterioro cognitivo se detecta inicialmente en la escuela y en el menor funcionamiento que en años previos, y una desviación destacada en relación con los hermanos debiera ser un motivo para contactar a los profesionales de la salud que pueden detectar las manifestaciones psicóticas leves. Cuando éstas se presentan, se debiera establecer una alianza operativa entre los profesionales de la salud mental, la familia y la escuela para evitar mayores impactos, es decir, impedir que el niño comience el abuso de drogas, evitar activamente (o suspender) el acoso y el aislamiento social, regular la exposición al estrés y el sueño.

Para los investigadores, las desviaciones neurobiológicas individuales en la etapa de UHR deben evaluarse con el fin de corregir con intervenciones específicas, como suplementos de n-acetilcisteína para restablecer el funcionamiento del glutatión, los compuestos glutamatérgicos o GABAérgicos para mejorar la señalización de las interneuronas inhibitoras y los ácidos grasos omega-3 o compuestos antiinflamatorios para restablecer la condición óptima del cerebro. Además, la CBT para la UHR se debe comparar con otras intervenciones psicosociales y se ha de evaluar la eficacia a nivel de grupo y en grupos de pacientes específicos.

En suma, tenemos mucho trabajo por delante para evitar la transición de niños

vulnerables a la psicosis y necesitamos acelerar el paso.

Iris E. Sommer¹, Celso Arango²

¹Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERSAM; IiSGM, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

1. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59:449-56.
2. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1053-8.
3. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. Psychol Med 2013;43:2077-86.
4. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A et al. Am J Psychiatry 2014;171:91-101.
5. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B et al. Schizophr Bull 2016;42:77-86.
6. Niendam TA, Bearden CE, Johnson JK et al. Schizophr Res 2006;84:100-11.
7. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE et al. Schizophr Res 2009;109:60-5.
8. Ising HK, Kraan TC, Rietdijk J et al. Schizophr Bull 2016;42:1243-52.
9. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. JAMA Psychiatry 2017;74:19-27.

DOI:10.1002/wps.20454

Intervención temprana en la psicosis: mucho se ha hecho, mucho más por hacer

Si bien el término demencia precoz suele acreditarse a Kraepelin, fue B. A. Morel quien lo utilizó por primera vez en 1852 para describir a un niño de 14 años: “Sus brillantes facultades intelectuales con el tiempo experimentaron un deteni-miento muy angustiante. Una especie de letargo similar al entumecimiento reemplazó la actividad previa. En el hospital, el adolescente mejoró físicamente, se agravó mentalmente y por último se consideró un caso sin esperanza¹.”

Morel estaba describiendo una presentación más que una categoría diagnóstica. La evolución “sin esperanza”, crónica y de deterioro progresivo se convirtió para Kraepelin en la característica unificadora de algunos trastornos mentales incluidos en la categoría de demencia precoz. Bleuler amplió el alcance del diagnóstico, identificando una serie de síntomas básicos (las cuatro A en inglés, ahora considerados síntomas negativos). Ahora sabemos

que ni la cronicidad ni ninguna serie de síntomas básicos son patognomónicas de la esquizofrenia. Nuestra comprensión de muchos aspectos del trastorno sigue siendo incierta; no podemos afirmar la exactitud ni la precisión en nuestro diagnóstico. La esquizofrenia parece captar el concepto de Pearson de incertidumbre no debida a límites de la tecnología o la medición, sino inherentes a la naturaleza del fenómeno que se está estudiando².

Fusar-Poli et al³ nos recuerdan muchas áreas de incertidumbre que todavía persisten en el diagnóstico, el tratamiento y la predicción del pronóstico del primer episodio de psicosis, en el que el desarrollo de servicios de intervención temprana ha planteado varias interrogantes nuevas y a la vez ha dado respuesta parcial a algunas antiguas. Estos servicios mejoran los resultados del primer episodio de psicosis a corto y a mediano plazo. Algunas formas de intervenciones dirigidas a “esta-

dos mentales en riesgo” parecen retrasar el surgimiento de la psicosis franca. Un enfoque de estadificación para la amplia categoría de psicosis podría ofrecer nuevas oportunidades y caminos a la investigación y el ejercicio clínico. De todo esto podemos estar seguros. El resto está en estado de equiponderación y estamos a cierta distancia de comprender éste, el más humano de todos los trastornos. La psicosis (incluida la esquizofrenia) es básicamente un trastorno del yo. El yo subjetivo se mantiene esquivo al observador, al igual que los trastornos del yo.

Pese a las incertidumbres y los debates polémicos en torno a límites y fronteras de las categorías diagnósticas de la psicosis, todavía podemos estar orgullosos de algunos de los cambios vaticinados por el movimiento de intervención temprana. Tuvimos la suerte en el Reino Unido de recibir nueva inversión significativa para el establecimiento de servicios de inter-

vención temprana en 2004 y recientemente hemos establecido una diana muy ambigua para reducir la duración de la psicosis no tratada. Desde el 1 de abril de 2016, más del 50% de las personas que experimentan psicosis de primer episodio deben iniciar el paquete de cuidado recomendado por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en las primeras dos semanas de la remisión del paciente.

En la década intermedia, hemos aprendido enseñanzas interesantes e inesperadas del desarrollo de los servicios de intervención temprana. Un factor sorprendente que contribuye a la duración de la psicosis no tratada son los retrasos dentro de los servicios de salud mental de segundo nivel genéricos, sobre todo cuando los pacientes han buscado ayuda inicialmente en los servicios de salud mental para niños y adolescentes⁴. La duración de la psicosis no tratada es maleable; desarrollar un trayecto de atención directa en combinación con campañas de concienciación del público casi puede reducir su duración a la mitad⁵. El sólo desarrollar servicios de intervención temprana, aun cuando éstos no tengan una función de detección temprana específica, puede reducir la duración de la psicosis no tratada y de esta manera garantizar un tratamiento rápido y temprano del primer episodio de psicosis⁶.

No nos debiera sorprender cuánto sigue siendo incierto. Kraepelin consideraba que la esquizofrenia era una entidad patológica individual, parecida a la sífilis terciaria, con su deterioro progresivo y agravamiento. Bleuler reconoció la heterogeneidad del trastorno, considerándola como un género más que una especie⁷. Los servicios de intervención temprana lidian con la psicosis general más que con la esquizofrenia reducida. No sorprende que esto haya aumentado las áreas de incertidumbre. Estamos en la misma etapa de

nuestra comprensión de la fisiopatología de la psicosis que el mundo antiguo estaba en torno a la hidropesía, que durante siglos se trató mediante la eliminación mecánica de líquidos del cuerpo (sangrías, lancetas, sanguijuelas, etcétera)⁸. Fue sólo cuando se diferenciaron las causas renales y cardíacas de la hidropesía que la medicina comenzó a desarrollar tratamientos específicos para la causa. La psicosis es muy probablemente el desenlace común final de una serie de diferentes procesos psicopatológicos. Si nuestros tratamientos actuales son sintomáticos en vez de curativos, esto solo refleja nuestra comprensión limitada de las causas fundamentales. La disfunción de la dopamina es un mecanismo de producción de síntomas, no una causa de psicosis, de ahí que los antipsicóticos solo alivien los síntomas. Alterar fundamentalmente el curso del trastorno o evitarlo en primer lugar, requerirá varios nuevos avances en neurociencia. La epidemiología social ha confirmado varios factores ambientales que aumentan el riesgo de psicosis. Los fundamentos biológicos de la psicosis probablemente son epigenéticos más que basados en la secuencia de DNA y el “prisma de la epigenética” puede generar indicios donde no han podido los paradigmas genéticos o ambientales tradicionales⁹.

Los servicios de intervención temprana han tenido una repercusión profunda a menudo intangible en el ejercicio clínico y en la experiencia del usuario, la cual raras veces se mide, misma que no se toma en cuenta en los diseños de estudios y, por tanto, raras veces se comenta, pero algo que es evidente para quienes han trabajado antes y después de la disponibilidad de estos servicios. Ya no consideramos a un niño de 14 años con psicosis emergente como un “caso sin esperanza”. El Informe de la Comisión para la Esquizofrenia del

Reino Unido¹⁰ señaló: “Hemos visto lo que se puede lograr con los enfoques en la atención y tratamiento en la intervención temprana en los servicios de atención a la psicosis que se enfocan en soluciones. Hoy día, en vez de una sentencia de por vida, las personas jóvenes en los servicios de intervención temprana reciben esperanza, son apoyados para restablecerse y muchas regresan a la universidad o al lugar de trabajo para vivir una vida ordinaria como todos los demás”.

Este es un cambio clínico, conceptual y filosófico fundamental, y su efecto es experiencial, como la propia psicosis.

Swaran Singh

Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Warwick, UK

1. Adityanjee A, Aderidigbe Y, Theodoridis D et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:437-48.
2. Laudanski LM. *Between certainty and uncertainty*. Heidelberg: Springer, 2013.
3. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
4. Birchwood M, Connor C, Lester H et al. *Br J Psychiatry* 2013;203:58-64.
5. Connor C, Birchwood M, Freemantle N et al. *BMC Psychiatry* 2016;16:127.
6. Marshall M, Hussain N, Bork N et al. *Schizophr Res* 2014;159:1-6.
7. Odegard O. *Br J Psychiatry* 1967;113:813-22.
8. Eknoyan G. *Kidney Int Suppl* 1997;59:S118-26.
9. Oh G, Petronis A. *Schizophr Bull* 2008;34:1122-9.
10. Schizophrenia Commission. *The abandoned illness*. London: Rethink Mental Illness, 2012.

DOI:10.1002/wps.20455

Comparación entre la extensión a tres años del servicio de intervención temprana y la atención habitual después de dos años de servicio de intervención temprana para el primer episodio de psicosis: un estudio clínico aleatorizado a ciego único

ASHOK MALLA^{1,2}, RIDHA JOOBER^{1,2}, SRIVIDYA IYER^{1,2}, ROSS NORMAN³, NORBERT SCHMITZ^{1,4}, THOMAS BROWN^{1,4}, DANYAEL LUTGENS^{1,2}, ERIC JARVIS^{1,5}, HOWARD C. MARGOLESE^{1,6}, NICOLA CASACALENDA^{1,5}, AMAL ABDEL-BAKI⁷, ERIC LATIMER^{1,4}, SALLY MUSTAFA², SHEREZAD ABADI²

¹Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada; ²Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada;

³Departments of Psychiatry and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario and London Health Sciences Centre, London, ON, Canada;

⁴Douglas Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada; ⁵Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada; ⁶McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada; ⁷University of Montreal Hospital Centre, Montreal, QC, Canada

Este estudio tuvo como propósito determinar si, después de dos años de un servicio de intervención temprana para el primer episodio de psicosis, la extensión a tres años de tal servicio era superior a los tres años de atención habitual. Llevamos a cabo un estudio clínico aleatorizado con enmascaramiento único utilizando una aleatorización por urna equilibrada en cuanto a género sexual y toxicomanía. Los participantes fueron alistados de clínicas de servicios de intervención temprana en Montreal. Pacientes (N = 220), de 18 a 35 años, fueron aleatorizados a una prolongación de servicio de intervención temprana (EEIS; N = 110) o a atención habitual (N = 110). El EEIS consistió en coordinación del caso, intervención en la familia, terapia cognitiva conductual e intervención en crisis, en tanto que la atención habitual consistió en traslado a atención primaria (servicios de salud y sociales de la población y médicos de familia) o atención secundaria (clínicas psiquiátricas ambulatorias). La duración acumulada de la remisión de síntomas positivos y negativos fue el criterio principal de valoración. Los pacientes con EEIS tuvieron una media significativamente más prolongada de remisión de síntomas positivos (92,5 frente a 63,6 semanas, $t = 4,47$; $p < 0,001$), síntomas negativos (73,4 frente a 59,6 semanas, $t = 2,84$; $p = 0,005$) y síntomas positivos y negativos (66,5 frente a 56,7 semanas, $t = 2,25$, $p = 0,03$) en comparación con los pacientes que recibieron atención habitual. Los participantes que recibieron EEIS permanecieron en el tratamiento por más tiempo que los pacientes con atención habitual (media 131,7 frente a 105,3 semanas, $t = 3,98$, $p < 0,001$ a través del contacto con médicos; $134,8 \pm 37,7$ frente a $89,8 \pm 55,2$, $t = 6,45$, $p < 0,0001$ a través del contacto con otros profesionales de la salud) y recibieron más unidades de tratamiento (media 74,9 frente a 39,9, $t = 4,21$, $p < 0,001$ de los médicos, y 57,3 frente a 28,2, $t = 4,08$, $p < 0,001$ de otros profesionales de la salud). La duración del tratamiento tuvo un efecto independiente sobre la duración de la remisión de síntomas positivos ($t = 2,62$, $p = 0,009$), en tanto que el número de unidades de tratamiento por cualquier profesional de la salud tuvo un efecto en la duración de la remisión de síntomas negativos ($t = -2,70$, $p = 0,008$) así como de síntomas totales ($t = -2,40$, $p = 0,02$). El análisis a posteriori demostró que los pacientes aleatorizados a atención primaria, con base en sus mejores características clínicas al momento de la aleatorización, mantuvieron sus mejores resultados, sobre todo en cuanto a la remisión de síntomas negativos, al final del estudio. Estos datos parecen indicar que prolongar el servicio de intervención temprana durante tres años más tiene una repercusión positiva en la duración de la remisión de síntomas positivos y negativos, en comparación con la atención habitual. Esto puede tener implicaciones en la normativa para prolongar los servicios de intervención temprana más allá de los dos años actuales.

Palabras clave: Psicosis de primer episodio, extensión del servicio de intervención temprana, atención habitual, síntomas positivos, síntomas negativos, desenlaces, remisión.

(World Psychiatry 2017;15:278-286)

Los trastornos psicóticos, constituidos principalmente por el espectro esquizofrénico y las psicosis afectivas, tienen una mediana de prevalencia en el curso de la vida del 4%^{1,2} y enormes consecuencias negativas en los ámbitos personal, social y económico^{3,4}.

Las trayectorias de los desenlaces por lo general se establecen durante el “periodo crítico” (es decir, los primeros años de la psicosis)⁵⁻⁷. Esto ha impulsado en muchas partes del mundo el desarrollo de servicios de intervención temprana especializados^{8,9}. Estos servicios se caracterizan por el tratamiento exhaustivo, multimodal y específico de fase de los pacientes con un primer episodio de psicosis, por lo general centrados en torno al manejo asertivo del caso con acceso a múltiples intervenciones psicosociales además del empleo de medicamentos⁹ y, en algunos casos, iniciativas para reducir el retraso del tratamiento¹⁰.

Se han informado los beneficios a corto plazo de los servicios de intervención temprana en comparación con la atención habitual

para el tratamiento del primer episodio de psicosis en una serie de estudios que miden los resultados sindrómicos y funcionales al igual que abuso de sustancias, agresividad o conducta suicida, rehospitalización y rentabilidad¹⁰⁻¹³. Aunque estos estudios son muy alentadores, estos logros pueden no conservarse una vez que los pacientes son trasladados a la atención habitual después de los primeros dos años de ser atendidos en los servicios de intervención temprana¹⁴, según se informa en el estudio OPUS I¹⁵.

Otro estudio no controlado, en el que se utilizó una intensidad sustancialmente menor del servicio de intervención temprana después de dos años de servicio de intensidad completa, produjo resultados más alentadores. Este estudio demostró tasas más altas de remisión completa de los síntomas positivos durante los últimos dos a cinco años de seguimiento que el estudio OPUS I (54,3% frente a 41,3%, respectivamente)¹⁶.

Dos estudios recientes han producido resultados contrapuestos. Un estudio en Hong Kong comunicó ventajas de una pro-

longación del servicio de intervención temprana a tres años¹⁷. Otro estudio aleatorizado controlado, que recién se publicó en Dinamarca (estudio OPUS II), no demostró alguna ventaja de prolongar el servicio de atención temprana de dos a cinco años, en comparación con dos años de servicio de intervención temprana seguido de tres años de tratamiento habitual, utilizando la gravedad de los síntomas negativos como la variable primaria¹⁸.

El objetivo del presente estudio, similar al del estudio OPUS II recién publicado, fue analizar si prolongar el tratamiento en un servicio de intervención temprana durante todo el “periodo crítico” de cinco años produce mejores resultados que dos años de servicio de intervención temprana seguido de atención habitual, mediante un diseño de estudio aleatorizado controlado con enmascaramiento único.

MÉTODOS

Diseño y participantes

El postulado central evaluado en este estudio fue que el grupo experimental, es decir, los individuos que reciben atención en un servicio de intervención temprana durante un periodo extendido (cinco años), mostrará remisión significativamente más prolongada de síntomas positivos y negativos que el grupo de control (individuos que reciben atención en servicios de intervención temprana durante dos años seguidos de atención habitual durante tres años).

El estudio se llevó a cabo entre 2008 y 2015. Utilizamos un diseño aleatorizado controlado abierto. Antes de la distribución aleatoria, todos los pacientes habían recibido tratamiento de su primer episodio de psicosis durante dos años en uno de los servicios de intervención temprana incluidos en la red de la Universidad McGill. Estos servicios se apegan a las directrices que incorporan el manejo asertivo de caso con modificaciones, farmacoterapia con la dosis eficaz más baja, intervención en la familia, intervenciones de grupo para facilitar el restablecimiento, terapia cognitiva conductual cuando procede e intervención en las crisis^{9,19,20}.

Incluimos a pacientes que podían proporcionar consentimiento informado, que cumplían los criterios del DSM-IV para un trastorno psicótico (psicosis del espectro esquizofrénico o psicosis afectiva) confirmado con la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DMS-IV, Edición para el Paciente²¹, y después de haber completado 24 (\pm 3) meses de tratamiento en uno de los servicios de intervención temprana antes señalados. Se incluyó a los pacientes independientemente de su estado de remisión y de si tenían o no alguna toxicomanía concomitante.

Los criterios de exclusión fueron imposibilidad para proporcionar consentimiento informado o para hablar inglés o francés con fluidez y un cociente intelectual por debajo de 70 según se evaluó utilizando el formulario breve de la Escala Wechsler de Inteligencia del Adulto²².

Aleatorización y asignación de pacientes

Todos los pacientes que recibían tratamiento por un primer episodio de psicosis en un servicio de intervención temprana en la red de la Universidad McGill fueron invitados para participar

en el estudio, por lo general después del análisis de 18 meses. En el mes 24 (\pm 3 meses), los que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y que firmaron un consentimiento informado fueron asignados a la intervención experimental o de control utilizando un protocolo computarizado de aleatorización por urna²³ llevado a cabo por un estadístico del estudio no vinculado a ninguno de los servicios. Este procedimiento mejora la asignación aleatoria al ajustar las probabilidades de asignación con base en características de inclusión clave (género y diagnóstico concomitante de toxicomanía) que podría influir en los desenlaces. La asignación al grupo se ocultó en sobres sellados no transparentes.

Los resultados de la aleatorización fueron revelados al paciente y, si es que fue aleatorizado a la atención habitual, se inició el proceso de transferencia al cabo de dos semanas. El coordinador de la investigación llevó a cabo evaluaciones iniciales antes de la aleatorización. Se realizaron evaluaciones de desenlaces en un contexto diferente de los clínicos por un investigador capacitado que tenía enmascaramiento con respecto a la asignación del tratamiento, que no intervino en la atención a los pacientes y que no tuvo acceso a sus registros clínicos. Se dieron instrucciones a los participantes y se les recordó no revelar la naturaleza del tratamiento que estaban recibiendo o el nombre y la ubicación de sus profesionales clínicos tratantes. Además, los datos recolectados de los archivos de caso de cada paciente por el coordinador del proyecto fueron codificados de nuevo para eliminar cualquier información que identificase la asignación del tratamiento.

Criterio principal de valoración

La remisión clínica es una de las variables más deseable y también está muy relacionada con el restablecimiento funcional²⁴⁻²⁶. Aquí se comunica la duración de la remisión de síntomas positivos, negativos y tanto positivos como negativos (es decir, la remisión total) como el criterio principal de valoración por lo que respecta al registro del estudio. También informamos la proporción de pacientes que estuvieron en remisión durante un mínimo de tres meses durante el periodo de seguimiento. Se midió la remisión utilizando la Escala para Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS)²⁷ y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)²⁸ cada tres meses. Los pacientes que tuvieron una puntuación de 2 o menos en los apartados globales (subescala) de alguna de las dos escalas se consideraron en fase de remisión para esa escala, y los que tenían puntuaciones de 2 o menos en todos los apartados generales de las dos escalas se consideró que estaban en remisión total.

Se obtuvieron datos demográficos y clínicos en el momento de la distribución aleatoria de la base de datos del programa y se confirmó con los pacientes durante la entrevista inicial. Se definió el contacto para tratamiento como las intervenciones profesionales en persona por un médico u otro profesional sanitario (es decir, coordinador de caso). Se utilizaron invariablemente medicamentos antipsicóticos de segunda generación y se expresó la dosis como equivalentes de clorpromacina²⁹. El apego al cumplimiento de la medicación antipsicótica fue autodenunciado y no confirmado con alguno de los análisis o a través de la verificación con los profesionales clínicos tratantes, a fin de no interrumpir la evaluación con enmascaramiento. Se hizo lo posible por verificar con la farmacia dispensadora cuando fue posible.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Humana de la Universidad McGill. A los pacientes con las dos condiciones se les pagó compensación por viáticos (20 dólares) por cada evaluación del estudio.

Se calculó el tamaño de la muestra con base en los hallazgos del estudio no controlado previo de prolongación del servicio de intervención temprana¹⁶ para la duración de la remisión de los síntomas positivos. Tomando en cuenta la deserción en el curso del tiempo, estimamos que una muestra de 220 pacientes aleatorizados a las dos condiciones de tratamiento y 167 pacientes valorables tendría suficiente potencia para detectar diferencias de grupo significativas en cuanto al criterio principal de valoración.

Intervenciones del estudio

Intervención experimental

La intervención experimental –servicio de intervención temprana extendida (EEIS) durante tres años después de dos años del servicio de intervención temprana– comprendió los elementos detallados a continuación.

El manejo asertivo de caso con modificaciones ajustado para satisfacer las necesidades de pacientes más jóvenes en la primera fase de la enfermedad⁹ se confirmó como el modo principal de prestación de servicio, y el número de casos fue de 20 a 22 casos por coordinador. Durante esta fase extendida, el coordinador de caso proporcionó énfasis continuado en metas de tratamiento adecuadas, como apego al tratamiento, reintegración en actividades de empleo o educativas, mejora de la comprensión de su enfermedad por los pacientes, disminución de la dependencia en los servicios extrahospitalarios, aplicación de la intervención en las crisis y promoción de la independencia.

El coordinador de caso siguió facilitando el mantenimiento de la remisión principalmente a través de fomentar el apego a la medicación, controlando el consumo de sustancias y enseñando habilidades para identificar los primeros signos de advertencia de recaídas. Con base en el perfil de signos iniciales (prodrómicos) de cada paciente observados antes del inicio del primer episodio y durante los primeros 24 meses de tratamiento, se creó un perfil de firma de signos de advertencia precoces³⁰. En cada contacto, el coordinador de caso evaluaba el estado de los signos de advertencia tempranos y los pacientes eran aleccionados por el coordinador del caso para vigilar estos signos, a fin de evitar futuras recaídas. La utilización de la estrategia de prevención de recaídas y los signos de advertencia tempranos se vigiló continuamente a través de reuniones mensuales entre los coordinadores de caso y el equipo de investigación.

A las familias de pacientes con EEIS se les ofrecieron sesiones de refuerzo de educación familiar estructurada y múltiples intervenciones de grupo para la familia³¹. Un grupo de apoyo de autoayuda a la familia estuvo activo durante todo el periodo de estudio.

Se proporcionó terapia cognitiva conductual utilizando los mismos criterios que en la fase de pre-aleatorización (un episodio depresivo mayor, trastorno por ansiedad o síntomas psicóticos o negativos residuales). Los terapeutas recibieron supervisión semanal por colegas y los registros de las sesiones fueron revisados para garantizar la calidad.

La gravedad del consumo de alcohol y drogas en los seis meses previos se evaluó con el procedimiento de estimación retrospectiva del consumo y se acompañó de intervención breve para reducir el abuso de sustancias si procedía³². Se llevaron a cabo intervenciones que duraban 20 minutos, utilizando principios de entrevista motivacional. Los coordinadores de caso habían recibido capacitación y supervisión continuada de parte de uno de los co-investigadores.

Intervención de control

La intervención de control –servicio de intervención temprana durante dos años seguido de atención habitual durante tres años– se implementó de la manera siguiente.

Pacientes aleatorizados a atención habitual recibieron tratamiento en los servicios de medicina general o psiquiátricos regulares disponibles para ellos cuando no participaron en el estudio. Los traslados se hicieron a dos niveles de atención habitual en la población: “Atención primaria (que en Quebec comprende centros de salud de la población y de servicio social así como médicos de familia con apoyo variable de los servicios psiquiátricos) o “atención secundaria” (a través de servicios de pacientes ambulatorios adscritos a un hospital donde la mayor parte de la atención es proporcionada por psiquiatras, a menudo con la participación de enfermería y otros profesionales).

Antes de la distribución aleatoria, los profesionales clínicos –en colaboración con los pacientes y sus familias– decidieron la mejor opción dentro del sistema de atención habitual basada en la complejidad de las necesidades del paciente según surgiesen durante los dos años de tratamiento inicial en el servicio de intervención temprana. A las personas con una evolución más compleja se les recomendó seguimiento con atención secundaria, en tanto que a los pacientes que se habían mantenido estables durante un periodo prolongado se les recomendó el traslado a atención primaria. A cada paciente aleatorizado a atención habitual se le transfirió al nuevo servicio con una reunión personalizada en la que participaban el paciente, su coordinador de caso en el servicio de intervención temprana y el nuevo profesional clínico que asumía el cargo de la atención al paciente, acompañado de la documentación relevante.

Análisis de datos

Estimamos el periodo que los pacientes permanecieron en tratamiento con sus servicios respectivos y comparamos el número de exposiciones a tratamiento total que recibieron los pacientes para ambos grupos.

La regresión múltiple fue el principal enfoque para el análisis. La duración de la remisión de síntomas (positivos, negativos y total) fueron la principal variable de interés. El centro y el número (y duración) de tratamientos recibidos de cualquier profesional sanitario se evaluaron como posibles covariables y se ingresaron en ese orden. Dada la gran colinealidad entre el número y la duración de los tratamientos, se ingresaron estos en forma alternativa.

Se seleccionaron estas covariables en virtud de su potencial para confundir la variable primaria. Por ejemplo, se espera una mayor frecuencia de intervenciones de tratamiento en el

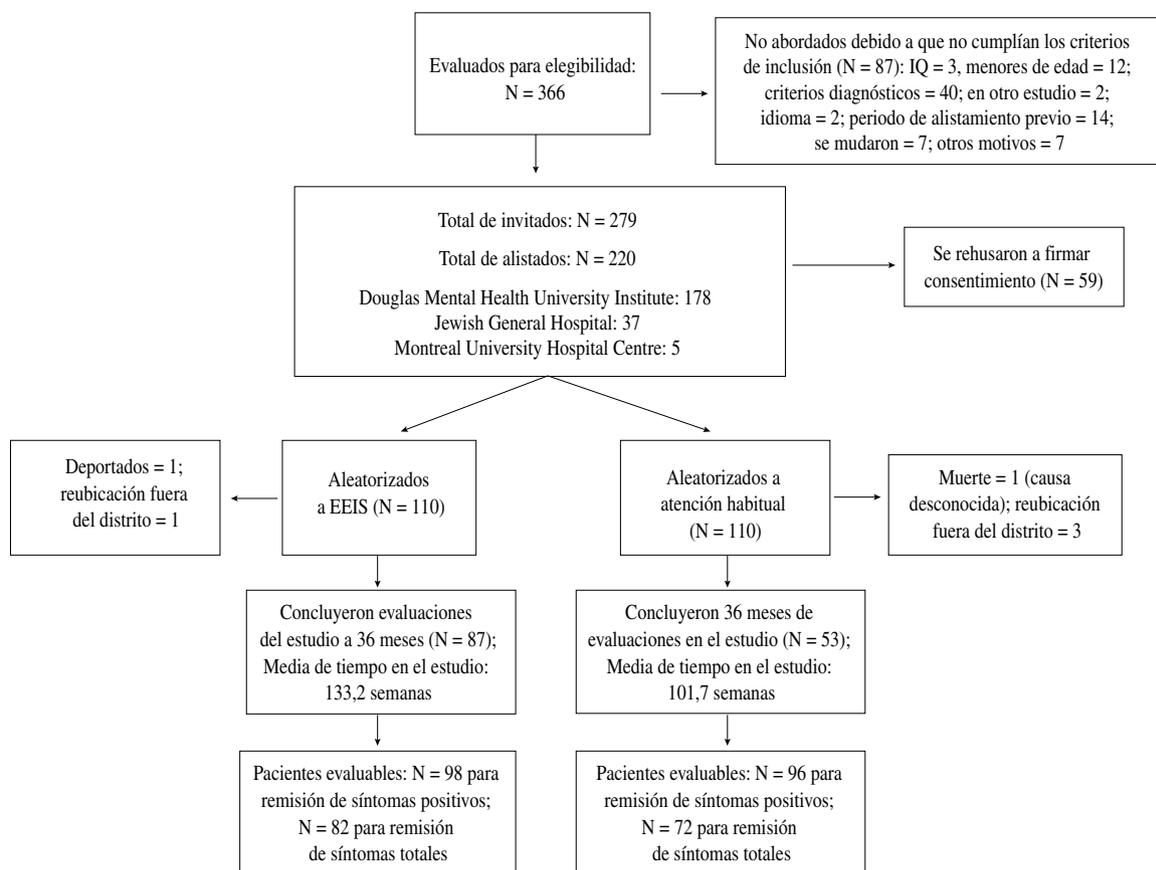


Figura 1. Organigrama del modelo CONSORT. EEIS - servicio de intervención temprana extendido.

EEIS, ya que se requiere que los coordinadores de caso tengan contacto con sus pacientes con una frecuencia mínima de una vez por mes y por lo general cada dos semanas, y aumentar esta frecuencia si el estado clínico así lo requiere. Por consiguiente, la frecuencia de tratamiento puede tener un efecto de confusión sobre el desenlace independientemente del modelo de tratamiento. Dada la diferencia en la duración de la permanencia entre las dos condiciones, fue importante también determinar si la duración de exposición al tratamiento tenía un efecto independiente.

También comparamos la proporción de pacientes que se hallaban en estado de remisión durante un mínimo de tres meses (durante un periodo de evaluación) en cualquier momento durante el estudio entre los aleatorizados a EEIS y atención habitual. Este análisis se llevó a cabo en todos los pacientes que tuvieron un mínimo de una evaluación después de la aleatorización.

La información sobre la variable primaria, si faltó como resultado de los pacientes que no completaron algunas entrevistas, fue suministrada por datos clínicos derivados de archivos de casos de todos los servicios dentro de la atención habitual, así como de los del EEIS. Un asistente de investigación con experiencia fue capacitado para reconstruir la remisión de los síntomas positivos y negativos a partir de los archivos de casos. Después las evaluaciones fueron revisadas con el coordinador del proyecto. Los datos se incluyeron en el análisis hasta el tiempo de conclusión del estudio o la retirada.

RESULTADOS

El alistamiento de pacientes, el proceso de aleatorización y la asignación del paciente al grupo de tratamiento se describieron en el artículo en que se presenta el protocolo del estudio.³³ Un organigrama según el modelo CONSORT actualizado (Fig. 1) muestra la asignación de los participantes en la aleatorización, el número de pacientes que recibieron tratamiento en la condición asignada (EEIS frente a atención habitual), las deserciones del estudio y el número de pacientes incluidos en los análisis.

La Tabla 1 muestra que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos –EEIS (N = 110) y atención habitual (N = 110)– en cualesquiera variables demográficas o clínicas, incluida la categoría de remisión, en la fecha de aleatorización.

Los pacientes aleatorizados a atención habitual fueron transferidos en proporciones casi iguales a “atención primaria” (N = 51, 46,4%) y “atención secundaria” (N = 48, 43,6%), y 11 (10%) pacientes desertaron después de la aleatorización antes que se pudieran transferir. Aunque la transferencia a la atención habitual se inició dentro de las dos semanas de aleatorización, fue dependiente de la capacidad y las normativas de los servicios de recepción y a menudo implicó considerables retrasos (media 25,7 ± 16,1 semanas). Por otra parte, los pacientes de EEIS continuaron con sus coordinadores de caso y psiquiatras previos en el mismo servicio de intervención temprana que antes de la aleatorización.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en la aleatorización

	Total (N = 220)	EEIS (N = 110)	Atención habitual (N = 110)
Edad de inicio de primer episodio de psicosis (años, media ± DE)	22,4 ± 4,4	21,9 ± 4,1	22,9 ± 4,7
Género (N masculino, %)	151 (68,6%)	75 (68,2%)	76 (69,1%)
Estado conyugal (N solteros %)	200 (90,9%)	103 (93,6%)	97 (88,2%)
Formación educativa (N escuela secundaria o menos %)	103 (46,8%)	53 (48,2%)	50 (45,4%)
Duración de psicosis no tratada (semanas, media ± DE)	49,3 ± 123,6 (media = 511,6 semanas)	52,4 ± 148,8 (media = 58,3 semanas)	46,3 ± 92,7 (media = 12,7 semanas)
Diagnóstico primario de espectro esquizofrénico (N, %)	143 (65,0%)	74 (67,3%)	69 (62,7%)
Diagnóstico secundario de abuso de sustancias/dependencia (N, %)	105 (47,7%)	52 (47,3%)	53 (48,2%)
Dosis de antipsicótico en equivalente de clorpromazina (mg, media ± DE)	314,6 ± 332,6	299,9 ± 350,1	329,7 ± 342,9
Puntuación total en SAPS (media ± DE)	6,5 ± 9,7 (N = 216)	7,1 ± 10,4 (N = 107)	6,0 ± 8,9 (N = 109)
Puntuación total en SANS (media ± DE)	13,8 ± 11,6 (N = 204)	13,6 ± 10,4 (N = 103)	14,0 ± 12,8 (N = 101)
Remisión de síntomas positivos (N, %)	161 (73,2%)	81 (73,6%)	80 (72,7%)
Remisión de síntomas negativos (N, %)	107 (48,6%)	53 (48,2%)	54 (49,1%)
Remisión de síntomas totales (N, %)	92 (41,8%)	45 (40,9%)	47 (42,7%)

EEIS, servicio de intervención temprana extendida; SAPS, Escala para Evaluación de Síntomas Positivos; SANS, Escala para Evaluación de Síntomas Negativos

Tabla 2. Atención clínica recibida durante el seguimiento

	Número de intervenciones (media ± DE)		Duración de tratamiento (semanas, media ± DE)	
	EEIS	Atención habitual	EEIS	Atención habitual
Médicos	74,9 ± 43,6*	39,9 ± 69,1	131,7 ± 37,4*	105,3 ± 51,5
Otros profesionales de la salud	57,3 ± 37,3*	28,2 ± 59,6	134,8 ± 37,7**	89,8 ± 55,2

EEIS, servicio de atención temprana extendida.

* $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$

Durante el curso del estudio, un paciente aleatorizado a atención habitual falleció por causas desconocidas (a las 30 semanas), otro aleatorizado a EEIS fue deportado (a las 23,2 semanas) y cuatro (tres en atención habitual, a las 84,0, 139,2 y 91,5 semanas, y uno en EEIS a las 50,7 semanas) se mudaron de la ciudad. No se notificaron suicidios de ningún grupo. Los datos de estos pacientes se incluyeron en los análisis hasta el tiempo de retirada del estudio.

La dosis media de medicación antipsicótica fue equivalente (299,9 ± 350,1 y 329,7 ± 342,9 equivalentes de clorpromazina en mg/día, respectivamente, para el EEIS y la atención habitual). A nueve y siete pacientes se les prescribió clozapina, respectivamente, en el EEIS y grupos de atención habitual durante el curso del estudio. Las tasas de cumplimiento autonotificadas, basadas en 103 pacientes para el EEIS y 73 pacientes para los grupos con atención habitual, fueron extremadamente altas (95% y 97%, respectivamente).

Al final del estudio, 49 pacientes habían perdido su condición de evaluación con enmascaramiento. La mayoría de ellos (N = 40) provenía del grupo atendidos en el EEIS, casi invariablemente como resultado de que los pacientes inadvertidamente decían su lugar de tratamiento o el nombre de su coordinador de caso durante su evaluación por el personal que participó en la investigación.

Se consideró que los pacientes se habían retirado del estudio si faltaron a tres evaluaciones consecutivas. El número de

participantes que completó las evaluaciones de la investigación según el protocolo para todo el periodo de 36 meses fue significativamente más alto en el EEIS que en el grupo con atención habitual (N = 87, 79,1% y N = 53, 48,2%, respectivamente, $\chi^2 = 22,7$, $p < 0,001$). La duración de la permanencia en el estudio (tiempo transcurrido hasta la retirada) fue significativamente más alta para EEIS (media 133,2 ± 43,4 semanas) que para la atención habitual (media 101,7 ± 53,9 semanas, $t = 4,76$, $df = 218$, $p < 0,001$). Se contó con datos completos para la variable primaria (remisión), desde el tiempo de la aleatorización hasta el final del estudio (o retirada) en 98 (89,1%) pacientes para la remisión de síntomas positivos y en 82 (74,5%) para la remisión de síntomas, tanto positivos como negativos en el grupo con EEIS. Las cifras respectivas para el grupo que recibió atención habitual fueron 96 (87,2%) y 72 (65,5%).

La Tabla 2 muestra que los pacientes tratados en el EEIS permanecieron en tratamiento durante un periodo significativamente más prolongado que los pacientes con atención habitual (131,7 ± 37,4 frente a 105,3 ± 51,5 semanas a través del contacto con médicos, $t = 3,98$, $p < 0,001$; 134,8 ± 37,7 frente a 89,8 ± 55,2 semanas a través del contacto con otros profesionales de la salud, $t = 6,45$, $p < 0,0001$). Los pacientes en EEIS recibieron un número de intervenciones de un médico o de otro profesional de la salud significativamente mayor que el grupo que recibió atención habi-

Tabla 3. Variables que afectan la duración de la remisión (análisis de regresión)

	Beta	SE	Beta estandarizada	t	p
<i>Remisión de síntomas positivos</i>					
Grupo de tratamiento	31,58	7,06	0,34	4,47	<0,001
Centro clínico	-4,35	9,82	-0,03	-0,44	0,66
Duración del tratamiento	0,20	0,08	0,20	2,62	0,009
<i>Remisión de síntomas negativos</i>					
Grupo de tratamiento	13,79	6,98	0,15	2,84	0,005
Centro clínico	-9,18	8,00	-0,08	-1,65	0,10
Número de intervenciones	0,25	0,09	-0,25	-2,70	0,008
<i>Remisión de síntomas positivos</i>					
Grupo de tratamiento	19,80	8,80	0,23	2,25	0,03
Centro	-10,40	11,03	-0,08	-0,94	0,35
Número de intervenciones	0,28	0,12	-0,25	-2,40	0,02

tual ($74,9 \pm 43,6$ frente a $39,9 \pm 69,1$, $t = 4,21$, $p < 0,001$; y $57,3 \pm 37,3$ frente a $28,2 \pm 59,6$, $t = 4,08$, $p < 0,001$, respectivamente).

Estado de remisión

Los pacientes en el EEIS presentaron remisión de síntomas positivos durante un periodo significativamente más prolongado que los que recibieron atención habitual (media $92,5 \pm 41,9$ frente a $63,6 \pm 46,7$ semanas, beta estandarizada = 0,34, $t = 4,47$, $p < 0,001$). Ni el sitio ni el número de veces que algún profesional de la salud atendió al paciente añadió algún efecto significativo. Sin embargo, la duración del tratamiento demostró un efecto independientemente significativo sobre la duración de la remisión de los síntomas positivos (beta estandarizada = 0,20; $t = 2,62$, $p = 0,009$), lo que indica que la permanencia más prolongada en el tratamiento se relacionó con una remisión más prolongada de los síntomas positivos (Tabla 3).

En relación con la remisión de los síntomas negativos, el efecto de la condición de tratamiento favoreció significativamente al EEIS (media $73,4 \pm 43,7$ frente a $59,6 \pm 47,0$ semanas, beta estandarizada = 0,15, $t = 2,84$, $p = 0,005$). Aunque el centro de atención no tuvo ningún efecto independiente, el número de unidades de tratamiento con cualquier profesional de la salud demostró un efecto significativo (beta estandarizada = -0,25, $t = -2,70$; $p = 0,008$), lo que señaló que el mayor número de intervenciones se relacionó con una duración más breve de la remisión (Tabla 3). La duración del tratamiento no tuvo ningún efecto (beta estandarizada = 0,12, $t = 1,46$, $p = 0,15$).

Por lo que respecta a la remisión total (de síntomas tanto positivos como negativos), el grupo de tratamiento (EEIS frente a atención habitual) demostró una diferencia estadísticamente significativa (media $66,5 \pm 41,6$ frente a $56,7 \pm 45,0$ semanas, beta estandarizada = 0,23, $t = 2,25$, $p = 0,03$). Aunque el centro de atención no tuvo ningún efecto sobre el resultado, el número de intervenciones de tratamiento sí lo tuvo (beta estandarizada = -0,25, $t = -2,40$, $p = 0,02$), lo que indica que el número más alto de encuentros de tratamiento se relacionó con una duración más breve de la remisión total, tanto de síntomas positivos como negativos (Tabla 3). La duración del tratamiento no tuvo tal efecto (beta estandarizada = -0,01, $t = -0,12$, $p = 0,90$).

Tabla 4. Proporción de la remisión en cualquier momento durante el estudio

	EEIS	Atención habitual	X2	P
Remisión de síntomas positivos	81/98 (82,7%)	75/96 (78,1%)	0,63	0,47
Remisión de síntomas negativos	55/88 (62,5%)	49/81 (60,5%)	0,07	0,87
Remisión total	48/82 (58,5%)	42/72 (58,3%)	0,01	1,00

EEIS, servicio de remisión temprana extendida

La proporción de pacientes que cumplió los criterios para la remisión de síntomas positivos, negativos y totales (extendiéndose un mínimo de tres meses) en cualquier momento durante el estudio no fue significativamente diferente entre los dos grupos (véase Tabla 4). Es importante hacer notar que en la aleatorización (Tabla 1) las proporciones de pacientes asignados a EEIS y atención habitual que estuvieron en remisión de síntomas positivos (73,6% y 72,7%), síntomas negativos (48,2% y 49,1%) y síntomas tanto positivos como negativos (40,9% y 42,7%) fueron menores que las informados al final del estudio (82,7% y 78,1%, 62,5% y 60,5%, 58,5% y 58,3%, respectivamente). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Análisis a posteriori

Según se señaló antes, los pacientes aleatorizados a tratamiento habitual fueron transferidos a atención primaria ($N = 51$) o a atención secundaria ($N = 48$). Esta selección del tipo de atención se hizo con sumo cuidado, con la intención de hacer concordar las necesidades de los pacientes con el nivel de atención, a fin de maximizar los beneficios del tratamiento.

Al inicio (fecha de aleatorización) los pacientes transferidos a atención habitual tuvieron un mayor nivel de formación educativa, en tanto que los pacientes transferidos a atención secundaria tuvieron un mayor grado de síntomas positivos y negativos, una tasa más baja de remisión de síntomas positivos, negativos y totales, y un diagnóstico concomitante más frecuente de abuso de sustancias (Tabla 5). No hubo ninguna otra diferencia entre los dos grupos en cualquier otra característica, inclusive la duración de la psicosis no tratada.

Durante el seguimiento, los pacientes que recibieron atención secundaria tuvieron un número significativamente mayor de intervenciones de tratamiento por parte de un médico u otro profesional de la salud ($p < 0,001$). No hubo diferencia en la duración general del tiempo en que los pacientes permanecieron con tratamiento, pero los que estuvieron en atención secundaria recibieron tratamiento de otros profesionales de la salud por periodos más prolongados (media $101,4 \pm 49,5$ frente a $76,5 \pm 58,8$ semanas, $t = -2,08$, $p = 0,04$) y más a menudo (media $45,5 \pm 84,0$ frente a $12,1 \pm 13,9$ semanas, $t = -2,48$, $p = 0,01$). Esto muy probablemente refleja una combinación de más necesidades clínicas así como disponibilidad de otros profesionales de la salud para aquellos con atención secundaria.

Al final del seguimiento, los pacientes en atención primaria habían estado en remisión de síntomas negativos por periodos

Tabla 5, Análisis a posteriori en pacientes transferidos a atención primaria o secundaria

	Primaria (N=51)	Secundaria (N =48)	Prueba	p
<i>Inicial</i>				
Secundaria (N, %)	31 (60,8%)	18 (39,1%)	$\chi^2 = 4,53$	0,03
Abuso de sustancia (N, %)	20 (46,5%)	28 (68,3%)	$\chi^2 = 4,06$	0,05
Puntuación total en SAPS (media \pm DE)	2,4 \pm 3,5	9,7 \pm 10,1	$z = 24,37$	<0,001
Puntuación total en SANS (media \pm DE)	10,7 \pm 10,4	19,9 \pm 14,4	$t = 23,39$	<0,001
Puntuación de síntomas positivos (N, %)	45 (88,2%)	26 (54,2%)	$\chi^2 = 14,15$	<0,001
Remisión de síntomas negativos (N, %)	32 (62,7%)	16 (33,3%)	$\chi^2 = 8,54$	<0,001
Remisión de síntomas totales (N, %)	31 (60,8%)	10 (20,8%)	$\chi^2 = 16,26$	<0,001
<i>Seguimiento y desenlace</i>				
Número de intervenciones de tratamiento (media \pm DE)	20,8 \pm 24,8	60,1 \pm 94,9	$z = 3,90$	<0,001
Duración del tratamiento (semanas, media \pm DE)	102,3 \pm 55,3	107,7 \pm 48,8	$t = 20,47$	0,64
Duración de la remisión de síntomas positivos (semanas, media \pm DE)	75,2 \pm 48,6	57,2 \pm 42,2	$t = 1,90$	0,07
Duración de la remisión de síntomas negativos (semanas, media \pm DE)	73,9 \pm 47, 8	47,0 \pm 41,6	$t = 2,52$	<0,01
Duración de remisión de síntomas totales (semanas, media \pm DE)	66,1 \pm 46,4	46,9 \pm 40,6	$t = 1,66$	0,10
Duración de síntomas positivos en cualquier momento (N, %)	44 (86,3%)	24 (50,0%)	$\chi^2 = 15,12$	<0,001
Remisión de síntomas negativos en cualquier momento (N, %)	33 (64,7%)	11 (22,9%)	$\chi^2 = 17,49$	<0,001
Remisión de síntomas totales en cualquier momento (N, %)	31 (60,8%)	7 (14,6%)	$\chi^2 = 22,32$	<0,001

SAPS, Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos; SANS, Escala para la evaluación de síntomas negativos

significativamente más prolongados ($p < 0,01$). Las diferencias en la remisión de síntomas positivos, aunque en la misma dirección, no alcanzaron la significación estadística. Una proporción significativamente mayor de pacientes de atención primaria habían cumplido los criterios para la remisión de síntomas positivos, negativos y totales en cualquier momento durante el curso del seguimiento ($p < 0,001$) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que, después de dos años de un servicio de intervención temprana, los pacientes con un primer episodio de psicosis, aleatorizados para continuar en ese servicio (EEIS) estuvieron en remisión de síntomas positivos, negativos y totales (tanto positivos como negativos) durante un tiempo significativamente más prolongado en el periodo subsiguiente de tres años que los pacientes aleatorizados a atención habitual.

Los periodos más prolongados de remisión, tanto de síntomas positivos como negativos en EEIS probablemente están relacionados con esfuerzos significativos por los coordinadores del caso para mantener a los pacientes involucrados en el tratamiento, hacerles seguimiento estrecho con un método flexible que incluye citas extrahospitalarias y en la clínica, involucrarlos en la vigilancia de su propio riesgo de recaída, proporcionar acceso a intervenciones psicosociales cuando es necesario (por ejemplo, intervención de familia, psicoterapia conductiva conductual) e incluir el tratamiento de abuso de sustancias en el programa de tratamiento. Además, los pacientes tenían acceso rápido al psiquiatra asignado, lo cual a menudo era facilitado por sus respectivos coordinadores de caso, cuando se trataba de citas no programadas. El esfuerzo adicional implícito en los servicios de intervención temprana al considerar las necesidades psicosociales del paciente y el acceso rápido a las intervenciones psicosociales puede haber dado por resultado la regresión sostenida de síntomas negativos, dada la repercusión documentada,

aunque moderada, de las intervenciones psicosociales sobre los síntomas negativos^{34, 35}. La relación inversa entre el número de intervenciones de tratamiento y la duración de la remisión de síntomas negativos, así como la remisión total, muy probablemente reflejan la necesidad de una mayor frecuencia de contacto y de tratamiento para los pacientes que no estaban en remisión.

Al parecer, durante el periodo de estudio, los pacientes aleatorizados a las dos intervenciones no sólo conservaron el estado de remisión, sino que aumentaron las tasas de todos los tipos de remisión (Tablas 1 y 4). Esto parece indicar que incluso en el caso de los pacientes trasladados a atención habitual se obtienen algunas ventajas de los primeros dos años del servicio de intervención temprana y se pueden mantener. Sin embargo, lo que parece muy relevante es por cuánto tiempo se mantuvo tal remisión de síntomas positivos o negativos, dada la fuerte relación de la duración de la remisión con el desenlace funcional^{24, 25}. Los resultados de un estudio previo de pacientes con primer episodio de psicosis (N = 159) demostraron que al final de dos años, la duración de la remisión de síntomas positivos y negativos había contribuido con un 15% y un 13%, respectivamente, al 38% de la varianza explicada en el desenlace funcional (empleo y relaciones sociales)²⁷.

Una comparación con un estudio previo de pacientes con primer episodio de psicosis, que fueron objeto de seguimiento en un servicio de intervención temprana de baja intensidad después de dos años de un servicio de intervención temprana de intensidad completa, puede proporcionar algún contexto para la relevancia de los hallazgos que aquí se comunican¹⁶. Aunque las variables no son idénticas, los resultados del estudio actual confirman el resultado superior en los síntomas positivos en el EEIS que se comunica en ese estudio¹⁶. Sin embargo, nuestro estudio también demuestra una ventaja del EEIS en su impacto sobre la duración de la remisión de los síntomas negativos y, en consecuencia, sobre la remisión total de los síntomas, tanto positivos como negativos. El estudio previo no tuvo una muestra de control de un servicio alternativo. Un estudio reciente en Hong Kong también demostró un efecto independiente de una extensión de un año

después de los dos años iniciales del servicio de intervención temprana¹⁷, aunque hubo diferencias significativas en los contextos culturales y de recursos entre ese estudio y el actual.

El estudio más reciente del programa OPUS en Dinamarca ha informado la falta de alguna diferencia significativa en el nivel de síntomas negativos entre una extensión del servicio de intervención temprana a tres años y la atención habitual luego de dos años de servicio de intervención temprana¹⁸. Las diferencias en los resultados de nuestro estudio y el nuevo estudio OPUS pueden explicarse en varios niveles. En el estudio OPUS se evaluó el grado de síntomas negativos solamente en dos lapsos de seguimiento, después de la aleatorización y al final del estudio, en tanto que utilizamos evaluaciones trimestrales de los síntomas positivos y negativos durante el periodo del estudio. Las diferencias no pueden atribuirse a una mayor intensidad del tratamiento en nuestro EEIS, dado nuestro cociente de coordinador de caso a paciente de 22:1, en comparación con 15:1 en el estudio OPUS. Sin embargo, probablemente hay diferencias en la intensidad de la atención disponible en la atención habitual entre los dos estudios, y el estudio OPUS informa una mayor intensidad de servicios como la coordinación de caso proporcionada en la atención habitual en Dinamarca. Por último, pero no menos importante, la duración de la remisión de los síntomas puede ser una medida más rigurosa del resultado debido a su fuerte relación con el desenlace funcional del grado de síntomas en determinado momento.

Una de las limitaciones en un estudio con un seguimiento prolongado es la tasa de deserción, que fue mayor para la atención habitual (51,8%) que para el EEIS (20,9%) en nuestro estudio. Aunque añadieron rigor metodológico, 13 evaluaciones detalladas pueden haber incrementado el riesgo de deserción debido a la carga de las evaluaciones repetidas, y es posible que también hayan dado lugar a la pérdida del enmascaramiento de las evaluaciones en el curso del tiempo. Pese a esto, nuestra tasa de completitud a los tres años después de la aleatorización es equivalente a la del nuevo estudio OPUS (66% frente a 71%). Asimismo, los pacientes en cada condición de tratamiento permanecieron en el protocolo de investigación por un tiempo considerable (media de 133,2 semanas para EEIS y 101,7 para la atención habitual). Pudimos utilizar datos para 65%-89% de los pacientes para la evaluación de las variables primarias a través de datos adicionales que se derivaron de los archivos clínicos. Dado que varió la calidad de los registros disponibles entre los diferentes servicios y probablemente fue mejor en el EEIS, eso puede haber sesgado algunos de los resultados. El coordinador del proyecto hizo todo lo posible para verificar la precisión de los datos obtenidos por el personal que participó en la investigación. La información adicional se requirió únicamente para un tercio de los casos. Esto puede ser más exacto que imputar datos para una evaluación faltante basándose en una previa realizada tres meses antes. Tal imputación puede no causar el cambio en los síntomas que ocurrió durante tal periodo prolongado.

La tasa de deserción más baja en pacientes en EEIS puede reflejar un grado más alto de participación para los pacientes en comparación con la atención habitual, uno de los objetivos de casi todos los servicios de intervención temprana. Esto probablemente es explicable por el rol central de la coordinación del caso y la continuidad de la atención en el EEIS. Los pacientes aleatorizados a atención habitual a menudo tuvieron que hacer

una transición difícil a otro servicio, pese a los fuertes esfuerzos por el personal del servicio de intervención temprana para involucrarse asertivamente en la atención habitual a fin de facilitar tales traslados. La participación sostenida en el tratamiento puede ser un desenlace importante por sí solo. Es posible, por tanto, que la continuidad de la atención fuese un componente importante de la superioridad del desenlace en el EEIS.

Aunque nuestro estudio se llevó a cabo dentro de una red de tres servicios de intervención temprana que utilizaron un modelo de servicio idéntico, todavía es posible que las diferencias en la rotación del personal y la cultura del tratamiento puedan haber tenido un efecto en el resultado. Sin embargo, nuestros resultados muestran la falta de algún efecto del sitio de atención frente al desenlace. Para la atención habitual, todos los pacientes tuvieron acceso al mismo sistema de atención en los tres centros clínicos.

Si bien los resultados de este estudio indican un desenlace superior general medido por la duración de la remisión sintomática en pacientes tratados en un EEIS, es probable que el servicio de intervención temprana pueda ser muy útil para determinados pacientes y que tal extensión pueda no ser necesaria siquiera. En otras palabras, algunos pacientes con un mejor perfil pronóstico pueden evolucionar bien si son trasladados a un nivel apropiado de atención habitual. Con el propósito de analizar esta posibilidad, hemos informado análisis a posteriori en pacientes que fueron trasladados a la atención habitual. Nuestros resultados indican que después de la igualación cuidadosa, lograda a través del consenso con los pacientes y sus familias y con base en su progreso durante los dos años precedentes del servicio de intervención temprana, una proporción sustancial evolucionó bien después del traslado a atención primaria. Estos últimos pacientes tenían un nivel de formación educativa más elevado, una tasa más baja de abuso de sustancias y estaban clínicamente estables al momento de la aleatorización. Como es de esperar, ellos recibieron atención de menor intensidad, si bien los trasladados a la atención habitual especializada recibieron atención con más frecuencia de psiquiatras y otros profesionales de la salud. Sin embargo, se ha de resaltar que la transición de los pacientes a una forma y nivel diferente de atención precisa un manejo muy cuidadoso y exige considerable esfuerzo por parte del servicio de atención temprana, como se efectuó en este estudio.

En conclusión, en este estudio aleatorizado controlado, exploramos si una extensión del servicio de intervención temprana más allá de los primeros dos años probablemente proporcione más ventajas que la transferencia a la atención habitual. Nuestros resultados indican que, para todo el grupo de pacientes con un primer episodio de psicosis que recibieron atención en un servicio de intervención temprana, una extensión de tres años adicionales es beneficiosa para obtener mejores resultados clínicos. Sin embargo, como lo señaló nuestro análisis a posteriori, un subgrupo de pacientes con características de buen pronóstico lograda después de dos años de servicio de intervención temprana, puede evolucionar bien en un sistema de atención de menor intensidad.

Nuestros hallazgos tienen importancia potencial para las políticas relacionadas con la duración de los servicios de intervención temprana que se han de recomendar a los pacientes con psicosis de primer episodio después de los primeros dos años. Sin embargo, esto necesitará el respaldo de datos fundamentados de economía sanitaria, que se analizarán en un estudio subsiguiente.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue respaldado por un apoyo económico operacional del Canadian Institutes of Health Research (beca MCT 94189; registro CCT-NAPN-18590). A. Malla es apoyado por el Canada Research Chairs Program. Los autores también agradecen la ayuda de M.-C. Rondeau, N. Pawliuk, A. Rho y K. MacDonald y agradecen a todos los participantes que accedieron a participar en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
2. Proctor S, Mitford E, Paxton R. First episode psychosis: a novel methodology reveals higher than expected incidence; a reality-based population profile in Northumberland, UK. *J Eval Clin Pract* 2004;10:539-47.
3. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321:483-4.
4. Rössler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):53-9.
6. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
7. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31:723-34.
8. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
9. Malla A, Norman R, McLean Tet al. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:407-13.
10. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004718.
11. Harvey P-O, Lepage M, Malla A. Benefits of enriched intervention compared with standard care for patients with recent-onset psychosis: a metaanalytic approach. *Can J Psychiatry* 2007;52:464-72.
12. McCrone P, Craig TK, Power P et al. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2010;196:377-82.
13. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602.
14. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophr Res* 2001;51:55-61.
15. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
16. Norman RM, Manchanda R, Malla AK et al. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. *Schizophr Res* 2011;129:111-5.
17. Chang WC, Kwong VWY, Chan GHK et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr Res* 2016;173:79-83.
18. Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017;356:i6681.
19. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1-30.
20. Iyer S, Jordan G, MacDonald K et al. Early intervention for psychosis: a Canadian perspective. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:356-64.
21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: New York State Psychiatric Institute, 1995.
22. Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population. *Psychol Assess* 2007;19:236-40.
23. Stout RL, Wirtz PW, Carbonari JP et al. Ensuring balanced distribution of prognostic factors in treatment outcome research. *J Stud Alcohol Suppl* 1994;12:70-5.
24. Malla A, Norman R, Manchanda R et al. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2002;32:1109-19.
25. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull* 2010;36:1001-8.
26. Jordan G, Lutgens D, Joober R et al. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:566-72.
27. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
28. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1983.
29. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-7.
30. Birchwood M, Spencer E, McGovern D. Schizophrenia: early warning signs. *Adv Psychiatr Treat* 2000;6:93-101.
31. McFarlane WR, Lukens E, Link B et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:679-87.
32. Brown TG, Dongier M, Ouimet MC et al. Brief motivational interviewing for DWI recidivists who abuse alcohol and are not participating in DWI intervention: a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:292-301.
33. Lutgens D, Iyer S, Joober R et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. *BMC Psychiatry* 2015;15:1.
34. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
35. Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:324-32.

DOI:10.1002/wps.20456

La eficacia de las intervenciones de salud mental a través de smartphone para los síntomas depresivos: un metanálisis de estudios aleatorizados controlados

JOSEPH FIRTH^{1,2}, JOHN TOROUS^{3,4}, JENNIFER NICHOLAS^{5,6}, REBEKAH CARNEY¹, ABHISHEK PRATAP^{7,8}, SIMON ROSENBAUM^{5,6}, JEROME SARRIS^{1,9}

¹NICM, School of Science and Health, Western Sydney University, Campbelltown, Australia; ²Faculty of Biology, Medicine and Health, Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; ³Department of Psychiatry and Division of Clinical Informatics, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; ⁴Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵Black Dog Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia; ⁶Faculty of Medicine, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; ⁷Sage Bionetworks, Seattle, WA, USA; ⁸Department of Biomedical Informatics and Medical Education, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁹Department of Psychiatry, University of Melbourne, Professorial Unit, The Melbourne Clinic, Melbourne, Australia

Los rápidos avances y adopción de la tecnología del smartphone plantean una novedosa oportunidad para aplicar intervenciones de salud mental a una escala de población. Pese a la inversión multisectorial aunada a la publicidad a gran escala y la disponibilidad para la población general, no se ha evaluado empíricamente la evidencia que respalda el empleo de las aplicaciones de smartphone en el tratamiento de la depresión. Por consiguiente, llevamos a cabo el primer metanálisis de aplicaciones de smartphone para los síntomas depresivos. Una investigación de base de datos electrónicas en mayo de 2017 permitió identificar 18 estudios aleatorizados controlados elegibles de 22 aplicaciones de smartphone, con datos de resultados de 3414 participantes. Los síntomas de depresión se redujeron significativamente más con las aplicaciones del smartphone que con las condiciones de control ($g=0,38$, IC del 95%: 0,24-0,52, $p < 0,001$), sin evidencia de sesgo de publicación. Las intervenciones a través de smartphone tuvieron un efecto positivo moderado en comparación con los controles inactivos ($g=0,56$; IC del 95%: 0,38-0,74) pero solamente un efecto pequeño en comparación con las condiciones de control activas ($g=0,22$; IC del 95%: 0,10-0,33). Los efectos de intervenciones exclusivamente mediante smartphone fueron mayores que los de las intervenciones que incorporaron otros aspectos humanos o computadorizados junto con el componente de smartphone, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los estudios de aplicaciones para aleccionamiento cognitivo tuvieron una magnitud de efecto significativamente más pequeña sobre los resultados en la depresión ($p = 0,004$) que las aplicaciones enfocadas en la salud mental. La utilización de los programas de vigilancia del estado de ánimo, o las intervenciones basadas en la terapia cognitiva conductual, o las aplicaciones que incorporan aspectos del aleccionamiento en la atención plena (mindfulness), no afectaron significativamente las magnitudes de efecto en el estudio. En general, estos resultados indican que los dispositivos de smartphone son una herramienta de autotratamiento promisorio para la depresión. En investigaciones futuras se debiera tratar de deslindar cuáles aspectos de estas tecnologías producen efectos útiles y en cuáles poblaciones.

Palabras clave: Tecnología de smartphone, intervenciones de salud mental, depresión, e-salud, m-salud, aplicaciones, aleccionamiento cognitivo, vigilancia del estado de ánimo, terapia cognitiva conductual, aleccionamiento en atención previa.

(World Psychiatry 2017;15:287-298)

La depresión se reconoce en la actualidad como una causa principal de discapacidad global y afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo¹. En países como Estados Unidos, un 9% de la población puede tener depresión en un determinado momento². Más allá del sufrimiento personal, la depresión conlleva desempleo, salud física deficiente, alteración del funcionamiento social y, en sus formas más graves, suicidio³. En consecuencia, el trastorno conlleva un costo elevado tanto para el individuo como para la sociedad, sobre todo cuando se toma en cuenta la carga económica en que se incurre a través de la atención clínica y la pérdida de la productividad⁴.

La depresión es un trastorno potencialmente tratable, con una gama de medicamentos disponibles e intervenciones psicológicas que están respaldadas por evidencia clínica rigurosa. Si bien la elección de la farmacoterapia o la psicoterapia dependen de muchos factores, en la mayoría de los individuos con depresión leve o moderada pueden ser casi equivalentes⁵.

Sin embargo, existen muchos obstáculos para estos dos métodos de tratamiento. Por ejemplo, el acceso a la atención psiquiátrica sigue siendo limitado, ya que casi la mitad de la población del mundo vive en países en los que hay menos de un psiquiatra por cada 100.000 personas⁶, y es de esperar la escasez continuada de personal de atención a la salud mental tanto a corto como a largo plazo^{7,8}. Además, los medicamentos y las psi-

coterapias pueden conllevar cierto grado de estigma (sobre todo en personas más jóvenes) lo cual limita también su eficacia^{9,10}.

Por otra parte, aunque estas terapias muestran una gran eficacia clínica para reducir los síntomas, no siempre logran una remisión completa y sostenida en las personas que se tratan. Por último, muchos individuos presentan depresión asintomática o síntomas depresivos residuales incluso después de lograr la respuesta clínica al tratamiento. Por tanto, se necesitan urgentemente métodos nuevos primarios o auxiliares para reducir la depresión a una escala de población.

Las tecnologías digitales pueden representar una solución nueva y viable. Los teléfonos móviles figuran entre las innovaciones adoptadas con más rapidez en la historia reciente, y la propiedad de un smartphone sigue aumentando tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo¹¹. Gracias a que proporciona una conectividad ubicua por internet, junto con la capacidad de descargar y activar aplicaciones (“apps”) creadas externamente, la tecnología de smartphone presenta una oportunidad para transformar los teléfonos móviles en dispositivos que puedan proporcionar servicios de salud mental globales, rentables y basados en evidencia a demanda y en tiempo real¹².

Este claro potencial terapéutico ha detonado una ola de interés e inversión en aplicaciones en salud mental por parte de gobier-

nos, compañías tecnológicas, grupos de defensa y grupos de investigación a nivel internacional^{13,14}. Sin embargo en el entusiasmo por alcanzar el potencial de las aplicaciones para la depresión, ha resultado difícil distinguir la eficacia real de las afirmaciones de aspiración exageradas¹⁵. Dado la disponibilidad fácil de miles de aplicaciones para la salud mental a través de los mercados de Apple o Google, encontrar una herramienta útil respaldada por evidencia rigurosa para tratar la depresión de una persona es sin duda un reto para un lego^{16,17}. La promoción creciente en los medios y la accesibilidad de aplicaciones para la salud mental ahora presenta un problema de “deber de atención” que garanticen que las personas tengan información y comprendan los tratamientos digitales para la depresión basados en evidencia.

Metanálisis recientes han documentado que diversas intervenciones a través del smartphone pueden tener efectos positivos sobre enfermedades físicas, como diabetes¹⁸ y trastornos de la salud mental, como la ansiedad¹⁹. Sin embargo, aún no se ha documentado el efecto clínico de las intervenciones a través del smartphone sobre los síntomas de depresión. Por consiguiente, nuestro objetivo fue analizar la eficacia de aplicar intervenciones de salud mental a través de teléfonos inteligentes para reducir los síntomas de depresión tanto en poblaciones clínicas como no clínicas. También procuramos utilizar análisis de subgrupos y de metarregresión a fin de explorar cuáles aspectos de las intervenciones a través del smartphone conllevan mayor o menor eficacia para los síntomas depresivos. Los resultados de estos metanálisis proporcionan la primera estimación general de los efectos de tales intervenciones, y además aportarán información para las elecciones de tratamiento y la investigación futura en este campo.

MÉTODOS

Este análisis sistemático y metanálisis se apegó a la declaración PRISMA para la notificación transparente y exhaustiva de la metodología y los resultados²⁰. Con el propósito de eliminar el sesgo de investigador, la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión y la extracción de los datos, así como los análisis de subgrupos en general y planeados de antemano, se apegaron estrictamente a los adoptados en un análisis sistemático previo de las intervenciones por smartphone para la ansiedad¹⁹, según se especificó en un protocolo registrado en versión electrónica (CRD42017064882).

Estrategia de búsqueda

Llevamos a cabo una búsqueda electrónica de las siguientes bases de datos: Registro Central Cochrane de Estudios Controlados, Base de Datos de Evaluación de Tecnología de la Salud, Medicina Aliada y Complementaria (AMED), Consorcio de Información para el Manejo de la Salud (HMIC), Ovid MEDLINE, Embase y PsycINFO, desde su origen hasta el 1 de mayo de 2017. En la búsqueda se aplicó el modelo PICO²¹, utilizando una gama de términos relevantes para capturar todos los resultados potencialmente elegibles en relación con las intervenciones de salud mental a través del smartphone para los síntomas depresivos. Se implementó una búsqueda adicional en Google Scholar y se verificaron listas de referencia de artículos recuperados para identificar cualesquiera estudios elegibles.

Criterios de elegibilidad

Solo se incluyeron artículos en inglés. Los estudios elegibles fueron todos estudios aleatorizados controlados (RCT) que analizaron los efectos de las intervenciones de la salud mental administradas a través de dispositivos de smartphone con un mínimo de una variable para los síntomas depresivos. Tratamos de analizar los efectos de las intervenciones por smartphone sobre la depresión primaria, la depresión concomitante y los síntomas depresivos leves. No se aplicaron restricciones al diagnóstico o a cualquier otra característica clínica o demográfica de las muestras elegibles.

Tres investigadores independientes juzgaron la elegibilidad de los artículos (JF, JN y JT) y cualquier desacuerdo se resolvió a través del debate. “Se definieron los teléfonos inteligentes” como los teléfonos móviles con conectividad 3G o 4G por internet, junto con la capacidad para descargar, instalar y hacer funcionar las aplicaciones externas (“apps”). Se incluyeron en el análisis los RCT de intervenciones aplicadas exclusivamente o en parte a través de dispositivos de smartphone que coincidían con esta definición, dirigidas a mejorar la salud mental o el bienestar (que tenían la depresión como criterio principal o secundario de valoración).

Fueron elegibles para inclusión los estudios que utilizaron grupos de control “inactivos” o “activos”. Los grupos de control “inactivo” se clasificaron como aquellos en los cuales los participantes no recibieron ninguna intervención durante el periodo del estudio (o se registraron en una lista de espera hasta que se hubiesen recopilado medidas pre y post de los dos grupos). Los grupos de control “activo” se clasificaron como aquellos que intentaron controlar para el tiempo y la atención dada a personas en la condición de intervención por smartphone, mediante el empleo de aplicaciones no dirigidas a tratar la depresión, intervenciones en persona u otras formas de actividades o contacto con pacientes. Los RCT que compararon intervenciones por smartphone con medicamentos antidepressivos también fueron elegibles para incluirse. Todos los estudios elegibles tenían una duración de un mínimo de una semana (por tanto, se excluyeron estudios que midieron cambios en el estado de ánimo después de un solo uso de aplicaciones de smartphone).

Extracción de datos

Se utilizó una forma de extracción sistemática para cada artículo a fin de recolectar los siguientes datos: a) información del estudio (tamaño de la muestra, media de la edad de los participantes, información diagnóstica o criterios de inclusión relevantes, duración del estudio y calidad del estudio); b) características de intervención (nombre de aplicación/programa, regularidad del uso según instrucción, resumen del programa de smartphone, cualesquiera componentes de intervención adicionales, detalles de la condición de control); c) efectos sobre los síntomas depresivos (cambios en los síntomas depresivos totales calificados antes y después de las intervenciones a través del smartphone y de control utilizando cualquier escala de evaluación clínicamente validada). Para los estudios que utilizaron más de una medida de la depresión, se calculó una media de cambio total combinándolos resultados de cada medida.

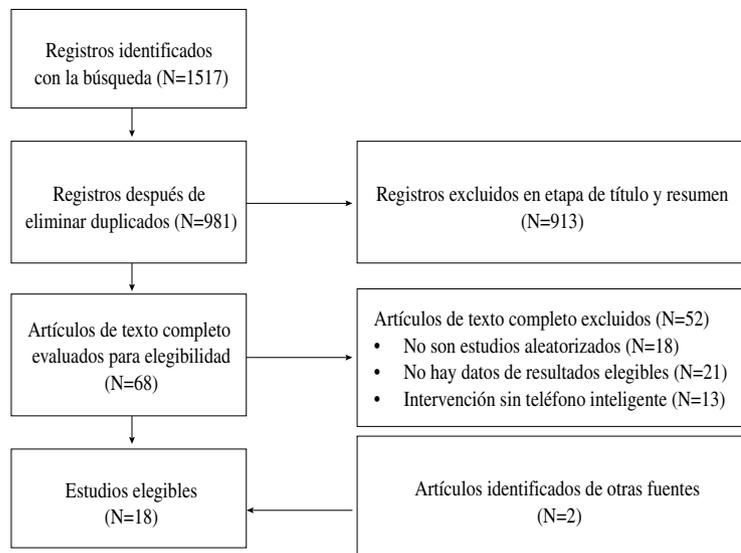


Figura 1. Organigrama de PRISMA para la selección de estudios.

Análisis estadísticos

Todos los análisis fueron realizados mediante el software Comprehensive Meta-Analysis 2.022, utilizando un modelo de efectos aleatorios²³ para tomar en cuenta la heterogeneidad entre los estudios. La diferencia total en los cambios en los síntomas depresivos entre las intervenciones a través de smartphone y las condiciones de control se combinó para calcular la magnitud de efecto global del primero (como *g* de Hedges), con intervalos de confianza (IC) del 95%. En el caso de los RCT que comparaban intervenciones a través de smartphone para condiciones de control tanto inactivas como activas, se utilizaron en el análisis primario los efectos comparativos con los grupos de control activo. Después de calcular los efectos principales, se aplicó un análisis de sensibilidad para investigar los efectos de intervenciones por smartphone en los RCT que utilizaron análisis por intención de tratar o que habían concluido los datos de los criterios de valoración.

Para cuantificar el grado en el cual la heterogeneidad estadística en los metanálisis surgió a consecuencia de diferencias entre estudios, más que debida al azar, se utilizó la *Q* de Cochran (con valor de *p*) y la *I*². También se evaluaron los estudios incluidos utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochran. Con esta se analizó la calidad del estudio en seis áreas de diseño del estudio (generación de secuencia, ocultamiento de la secuencia de asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento de evaluación del desenlace, datos de desenlace incompletos, notificación selectiva de resultados), clasificando cada área como alta, baja o desconocida para el riesgo de sesgo²⁴.

El riesgo de sesgo de publicación se analizó utilizando un gráfico de embudo de magnitudes de efecto del estudio, y se aplicó la prueba de regresión de Egger a todos los análisis antes mencionados. Por otra parte, se realizó un análisis de ajuste y relleno de Duval y Tweedie para recalculer la magnitud de efecto combinada después de eliminar cualquier estudio que pudiese introducir sesgo de publicación (es decir, estudios pequeños con grandes magnitudes de efecto del lado positivo del gráfico de

embudo). Así mismo, se utilizó un “*N* a prueba de fallos” para tomar en cuenta el problema de extracción del archivo²⁵, estimando el número de estudios no publicados no significativos que podrían necesitarse para hacer que el valor de *p* observado superase 0,05.

Se llevaron a cabo análisis de subgrupo planificados de antemano para analizar si los efectos de las intervenciones a través de smartphone diferían al compararlos con condiciones de control inactivas o activas. Así mismo, efectuamos una gama de análisis exploradores de subgrupo y metarregresión a posteriori para analizar cuáles factores pueden repercutir en la eficacia de las intervenciones a través de smartphone, sobre todo por lo que respecta a detalles de la muestra (es decir, población clínica, edad, género) y características de tratamiento (es decir, base psicológica, características tecnológicas y duración de las intervenciones a través de smartphone).

RESULTADOS

La búsqueda recuperó un total de 1517 registros; 981 después que se excluyeron los duplicados. La evaluación de títulos y resúmenes eliminó otros 913 artículos. Se recuperaron versiones completas de 68 artículos, de los cuales 16 cumplieron los criterios de elegibilidad. Se recuperaron dos artículos más siguiendo una búsqueda adicional en Google Scholar. Por consiguiente, se incluyeron 18 RCT singulares en el metanálisis, evaluándose los efectos de 22 diferentes intervenciones de salud mental proporcionadas a través de smartphone. En la Figura 1 se muestra el proceso de inclusión y exclusión de artículos.

Características de estudios incluidos

Los detalles completos de cada estudio se muestran en la Tabla 1. Los datos de resultados están disponibles para 18 RCT. Dos artículos comunicaron datos de resultados en un formato no adecuado para metanálisis, pero los autores correspondientes proporcionaron datos brutos que hicieron posible la inclusión^{26,30}. La media de las edades de la muestra fluctuó de 18 a 59

Tabla 1. Detalles de los estudios incluidos

Estudio	Tipo de muestra	N (cada condición)	Edad (años, media)	Diseño	Otros aspectos de la intervención	Criterio de valoración
Arean et al ²⁶	Depresión leve moderada autonotificada	211,209,206	33,9	12 semanas de Proyecto EVO (aplicación para aleccionamiento cognitivo) frente a iPST (aplicación para terapia de solución de problemas) frente a aplicación de control Health Tips	Ninguno	PHQ-9
Birney et al ²⁷	Depresión leve a moderada autonotificada	150,150	40,7	Seis semanas de MoodHacker (aplicación para depresión basada en CBT) frente a enlaces a sitios web de depresión aprobados	Mensajes de correo electrónico diarios para proporcionar contenido digital adicional y participación rápida	PHQ-9
Depp et al ²⁸	Trastorno bipolar según DSM-IV	41,41	47,5	10 semanas de PRISM (aplicación para vigilancia del estado de ánimo y autotratamiento) frente a equivalente por escrito	Ambos grupos recibieron cuatro sesiones de terapia individual	MADRS
Enock et al ²⁹	Ansiedad social considerable autonotificada	158,141	34,8	4 semanas de alistamiento activo en CBM (aplicación de aleccionamiento para modificación de sesgo cognitivo) frente a alistamiento inactivo o control de lista de espera	Ninguno	DASS
Faurholt-Jepsen et al ³⁰	Trastorno bipolar según ICD-10	33,34	29,3	6 meses de MONARCA (aplicación para autovigilancia) frente a uso habitual de smartphone	Los pacientes también podían contactar a sus profesionales clínicos directamente utilizando el smartphone, en caso de agravamiento	HAM-D
Horsch et al ³¹	Insomnio leve autonotificado	74,77	39,7	6 a 7 semanas de Sleepcare (aplicación para el insomnio basada en CBT) frente a control de lista de espera	Ninguno	CES-D
Howells et al ³²	Población general	57,64	40,3	10 días de Headspace (aplicación de mindfulness) frente a control con aplicación de hacer lista	Ninguno	CES-D
Ivanova et al ³³	Ansiedad social autonotificada	50,51,51	35,3	10 semanas de ACTsmart guiada (aplicación de terapia de aceptación y compromiso) frente a ACTsmart sin guía frente a control en lista de espera	Los participantes también proporcionaron un folleto por escrito para completar las asignaciones escritas y un CD con ejercicios de ACT	PHQ-9
Kahn et al ³⁴	Veteranos estadounidenses	44,41,42,46	NA	16 semanas de programa Mission Reconnect (utilizando mindfulness y técnicas de percepción) frente a programa de prevención e intensificación de relación frente a ambos programas juntos frente a control en lista de espera	Estrategias para aplicar técnicas aprendidas en situaciones difíciles y ejercicios de audio adicionales	BDI-II
Kuhn et al ³⁵	Suceso traumático autonotificado más síntomas de PTSD	62,58	39	3 meses de tutoría en PTSD (aplicación que proporciona psicoeducación, rastreo de síntomas y estrategias de autocontrol) frente a control en lista de espera	Ninguno	PHQ-8
Ly et al ³⁶	Depresión mayor según DSM-IV	46,47	30,6	10 semanas de aplicación de activación conductual más cuatro sesiones de activación conductual en persona frente a 10 sesiones de activación conductual en persona	Ninguna	BDI-II
Moell et al ³⁷	Datos autonotificados para diagnosticar ADHD	26,27	36,8	6 semanas de LivingSMART (aplicación que facilita la organización de la vida y mejorar el control de la atención) frente a control en lista de espera	Aleccionamiento con asistencia computarizada sobre cómo utilizar las aplicaciones; a los participantes también se les asignó un tutor que los ayudara en el uso de la aplicación	HADS
Oh et al ³⁸	Adultos mayores con manifestaciones de alteración de la memoria autonotificadas	18,19,16	59,3	8 semanas de SMART frente a Fit Brains (dos aplicaciones de aleccionamiento cognitivo) frente a control en lista de espera	Ninguno	CES-D
Proudfoot et al ³⁹	Depresión leve a moderada autonotificada	126,195,198	39	7 semanas de MyCompass (aplicación que permite la autovigilancia de los estados de ánimo problemáticos, pensamientos y conductas, rastreando su gravedad, y recibiendo consejos de retroalimentación y consejos para control de la salud mental mediante SMS) frente a control equiparado en atención y lista de espera	Módulos de computadora proporcionados para aplicar intervenciones basadas en evidencia	DASS
Reid et al ⁴⁰	Pacientes jóvenes con salud mental	68,46	18	2 a 4 semanas de MobileType (aplicación que rastrea pensamientos y conductas relevantes para la salud mental) frente a uso de una aplicación de control que rastrea conductas irrelevantes	Participantes revisaban información recopilada por MobileType con su médico general y recibían guías para el manejo de la salud mental	DASS

Tabla 1. Detalles de los estudios incluidos (*Continuación*)

Estudio	Tipo de muestra	N (cada condición)	Edad (años, media)	Diseño	Otros aspectos de la intervención	Criterio de valoración
Roepke et al ⁴¹	Depresión clínicamente significativa	93,97,93	40,2	1 mes de SuperBetter (aplicación que apoya la autoestima y la autoaceptación) frente a SuperBetter Plus (aplicación que adopta principios de CBT y psicología positiva) frente a control en lista de espera	Ninguno	CES-D
Tighe et al ⁴²	Pensamientos suicidas recientes	31,30	26,3	6 semanas de ibobbly (aplicación basada en principios de terapia de aceptación y de compromiso) frente a control en lista de espera	Detalles de servicio telefónico de ayuda las 24 horas disponibles a través de la aplicación en caso de tendencia suicida	PHQ-9
Watts et al ⁴³	Depresión mayor según DSM-IV	10,15	41	8 semanas de Get Happy (aplicación para depresión basada en CBT) frente a programa de CBT computarizado	Contacto con el profesional clínico durante las primeras dos semanas para verificar y promover el cumplimiento	BDI-II PHQ-9

CBT, terapia cognitiva conductual; PTSD, trastorno por estrés postraumático; ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; PHQ, Cuestionario de Salud del Paciente; MADRS, Escala de Montgomery-Asberg para la Evaluación de la Depresión; DASS, Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés; HAM-D, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión; CES-D, Centro de Estudios Epidemiológicos-Depresión; BDI-II, Inventario de Beck sobre la Depresión II; HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; NA, no disponible.

años (mediana 39 años). Todos excepto dos estudios^{32, 34} utilizaron alguna indicio de problemas de salud mental como criterios de inclusión. En cuanto a las poblaciones clínicas, dos estudios reclutaron a personas con depresión mayor^{36,43}, dos individuos con trastorno bipolar^{28,30}, una persona joven en atención primaria con algún trastorno de salud mental⁴⁰. Otros reclutaron a individuos de la población general con depresión autonotificada leve a moderada^{26,27,39,41}, ideas o tendencias suicidas⁴², probable trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)³⁷, trastornos por ansiedad^{29,33}, insomnio³¹ o síntomas de trastorno por estrés postraumático (PTSD)³⁵. En otro estudio se analizó a adultos mayores con síntomas de alteración de la memoria³⁸.

Las intervenciones a través de smartphone duraron entre 4 y 24 semanas. Los síntomas depresivos se midieron como un criterio principal de valoración en dos estudios y como un criterio secundario en seis. Se utilizaron las siguientes herramientas: la escala de depresión ansiedad y estrés⁴⁴ sub escala depresión en tres estudios^{29,39,40}; la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos⁴⁵ en cuatro^{31,32,38,41}, el Inventario de Depresión Beck II⁴⁶ en tres^{34,36,43}; el Cuestionario de Salud del Paciente⁴⁷ en seis^{26,27,33,35,42,43}; la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión⁴⁸ en uno³⁰; la Escala de Depresión y Ansiedad en el Hospital⁴⁹ en uno³⁷; y la Escala de Depresión Montgomery-Asberg⁵⁰ en uno²⁸.

Los resultados de las evaluaciones del Riesgo de Sesgo de Cochrane se presentan en la Tabla 2. Esta muestra que el factor de riesgo más frecuente para el sesgo fue el enmascaramiento inadecuado de los participantes, y solo cinco de 18 estudios utilizaron comparaciones equiparadas en cuanto a intervención para la cual los participantes no se habrían percatado de su condición de tratamiento/control o de las variables hipotetizadas del estudio.

Efectos generales de las intervenciones por smartphone en los síntomas depresivos

La Figura 2 muestra la magnitud de efecto combinada de intervenciones por smartphone sobre los síntomas de depresión,

junto con los efectos individuales de cada aplicación incluida en estudios. Un metanálisis de efectos aleatorios reveló una magnitud de efecto positivo pequeño a moderado de las intervenciones de salud mental a través de smartphone en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con las condiciones de control (18 estudios, N = 3414, g = 0,383, IC del 95%: 0,24-0,52, p < 0,001).

Aunque hubo heterogeneidad entre los datos el estudio (Q = 80,8, p < 0,01, I² = 74,0%), no hubo evidencia de sesgo de publicación (p = 0,255 en la prueba de regresión de Egger), y el N a prueba de fallos fue 567 (estimando que habrían de existir 567 estudios “nulos” no publicados para que el valor de p real superase 0,05). Un análisis de ajuste y relleno no identificó estudios atípicos y por consiguiente no modificó la magnitud de efecto observada.

Al considerar únicamente los estudios que utilizaron análisis por intención de tratar o que comunicaron datos de resultados completos, observamos un efecto similar de las intervenciones a través de smartphone sobre los síntomas de depresión (16 estudios, N = 3320, g = 0,399, IC del 95%: 0,25-0,55, p < 0,001; Q = 80,0, I² = 77,5%).

En nuestros análisis de subgrupos preplanificados, descubrimos que las magnitudes de efecto eran significativamente mayores cuando se compararon las intervenciones por smartphone con condiciones inactivas que cuando se utilizaron condiciones de control activas (Q = 9,76, p = 0,002; Figura 3). En comparación con las condiciones de control inactivas, la magnitud de efecto combinada para 13 intervenciones a través de smartphone (N = 1674) fue g = 0,558 (IC del 95%: 0,38-0,74), lo que indicó un efecto moderado sobre los síntomas de depresión. Sin embargo, al comparar con condiciones de control activas, las intervenciones a través de smartphone sólo tuvieron una magnitud de efecto pequeña sobre los síntomas de depresivos (12 estudios, N = 2381, g = 0,216, IC del 95%: 0,10-0,33).

Los dos estudios con controles activos e inactivos tuvieron una heterogeneidad significativa, pero sin evidencia de sesgo de publicación (Tabla 3).

Tabla 2. Evaluación de la calidad en estudios incluidos

Estudio	1	2	3	4	5	6	7
Arean et al ²⁶	+	+	+	+	+	+	-
Birney et al ²⁷	+	+	-	+	+	+	-
Depp et al ²⁸	+	+		+	+	+	+
Enock et al ²⁹			+	+	+	+	+
Faurholt-Jepsen et al ³⁰	+	+	-	+	+	+	+
Horsch et al ³¹	+	+	-	-	+	+	-
Howells et al ³²	+	+	+	+	-	+	
Ivanova et al ³³	+	+			+	+	
Kahn et al ³⁴	+	+			+	+	-
Kuhn et al ³⁵	+	-	-		+	+	
Ly et al ³⁶	+	+	+	+	+	+	
Moell et al ³⁷			-	+	+	+	
Oh et al ³⁸			-		-	+	+
Proudfoot et al ³⁹	+	+		+	+	+	+
Reid et al ⁴⁰	+	+	+	+	+	+	+
Roepke et al ⁴¹	+	+	-	+	+	+	-
Tighe et al ⁴²	+	+	-	-	+	+	+
Watts et al ⁴³	+	+			-	+	

1 – generación de secuencia aleatoria, 2 – ocultamiento de asignación, 3 – enmascaramiento de participantes y personal, 4 – enmascaramiento de evaluación de variable, 5 – datos de variables incompletos, 6 – notificación de variable selectiva, 7 – otro sesgo.

Características de población y efectos sobre síntomas depresivos

También aplicamos análisis de subgrupos a posteriori a los estudios que habían utilizado criterios de inclusión para trastorno afectivo, a fin de explorar en cuáles poblaciones pueden ser más eficaces las intervenciones a través de smartphone. Según se muestra en la Tabla 4, las únicas poblaciones en las cuales las intervenciones a través de smartphone redujeron significativamente los síntomas depresivos fueron aquellas con depresión autonotificada leve a moderada (5 estudios, N = 1890, g = 0,518, IC del 95%: 0,28-0,75, p<0,001; Q = 36,6, I² = 83,6). No hubo ningún efecto significativo entre las muestras más pequeñas con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y trastornos por ansiedad (dos estudios cada una).

Se aplicaron metarregresiones de efectos mixtos para explorar si moderadores continuos de edad promedio, distribución de género y magnitud de la muestra afectaban a los hallazgos del estudio, pero no hallamos indicios de que estos factores influyesen en las magnitudes de efecto observadas (p<0,2 para todas).

Características de la intervención y efectos sobre los síntomas depresivos

Para esclarecer cuáles aspectos de las intervenciones a través de smartphone los hacen eficaces para los síntomas depresivos, llevamos a cabo más análisis de subgrupos comparativos después de separar los estudios con base en características comunes, como componentes de intervención, tipos de retroalimentación y enfoques terapéuticos aplicados. Las características comunes analizadas, y los resultados de todas las comparaciones de subgrupos, se detallan por completo en la Tabla 5.

Estos análisis demostraron que las intervenciones a través de smartphone que implicaron retroalimentación “en personas” (es decir, humanos) tuvieron efectos pequeños no significativos sobre los síntomas de depresión (g=0,137, IC del 95%: -0,08 a 0,35, p=0,214), en tanto que las que no utilizaron retroalimentación en persona tuvieron efectos positivos moderados (g = 0,465, IC del 95%: 0,30-0,63, p<0,001). La diferencia entre estos subgrupos fue estadísticamente significativa (p = 0,017).

Asimismo, los efectos de las intervenciones a través de smartphone que se aplicaron completamente a través del dispositivo de smartphone (10 estudios, N= 2178, g=0,479, IC del 95%: 0,27-0,69, p<0,001) parecieron mayores que aquellas que fueron intervenciones solo a través de smartphone no autocontenidas (8 estudios, N=1236, g=0,241, IC del 95%: 0,09-0,39, p=0,002), aunque la diferencia entre estos subgrupos no alcanzó la significancia (p=0,07).

De un modo similar, las intervenciones que proporcionaron “retroalimentación en la aplicación”, como las estadísticas sumarias y las puntuaciones de progreso, tuvieron mayores magnitudes de efecto (g=0,534, IC del 95%: 0,26-0,81, p<0,001) que las que no tuvieron retroalimentación en la aplicación (g=0,266, IC del 95%: 0,14-0,39, p<0,001), aunque la diferencia entre los subgrupos fue no significativa (p=0,082).

El único otro hallazgo notable fue que los estudios de aplicaciones para aleccionamiento cognitivo tuvieron magnitud de efectos significativamente (p=0,004) más pequeña sobre los desenlaces en la depresión (cuatro estudios, N=836, g=0,123, IC del 95%: -0,012 a 0,26, p=0,074) que aquellos que se enfocaron en la salud mental (15 estudios, N=2578, g=0,438, IC del 95%: 0,28-0,60, p<0,001).

La utilización de software para vigilancia del estado de ánimo, las intervenciones basadas en terapia cognitiva conductual (CBT) y el aleccionamiento en atención plena (mindfulness) no parecieron influir en las magnitudes de efecto del estudio (p>0,1 para todas entre subgrupos con frente a sin estas características).

Una metarregresión de efectos mixtos de la magnitud de efecto del estudio con la duración de la intervención (en semanas) reveló indicios de una relación negativa leve entre las dos, con efectos más pequeños observados en intervenciones más prolongadas, aunque está correlación no alcanzó la significación estadística (B=-0,025, SE=0,014. Z= -1,72, p=0,086).

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer metanálisis en analizar la eficacia de las intervenciones para los síntomas depresivos a través de smartphone. Nuestra búsqueda sistemática identificó 18 RCT, que analizaron 22 intervenciones en la salud mental administradas a través de dispositivos de smartphone, para un total de 3414 pacientes. Por consiguiente, la base de literatura para esta área especificada ha evolucionado sin tropiezos y es considerablemente más extensa que la identificada para las intervenciones a través de smartphone en otros trastornos. Alrededor del doble del número de intervenciones elegibles y participantes fueron identificadas en comparación con metanálisis recientes de intervenciones a través de smartphone para la diabetes y la ansiedad^{18,19}. Además, 14 de los 18 estudios elegibles fueron publicados en los últimos dos años, lo cual puede reflejar tanto el mayor interés en la investigación en el

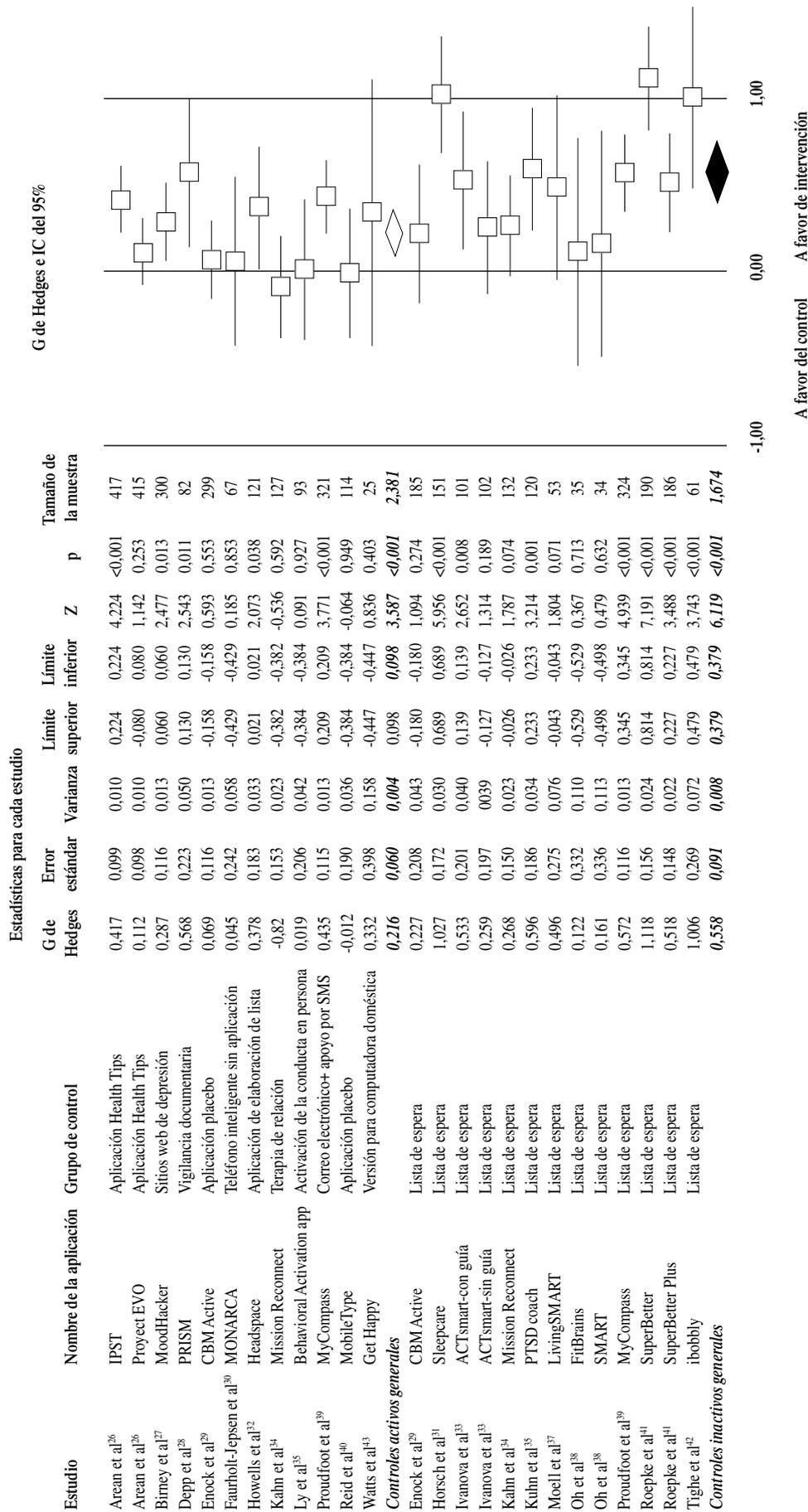


Figura 3. Metanálisis que muestra efectos de intervenciones a través de teléfonos inteligentes sobre los síntomas depresivos en comparación con controles activos e inactivos. El tamaño del recuadro representa la ponderación del estudio. Los diamantes representan la magnitud de efecto global y el IC del 95%.

Tabla 3. Efectos de las intervenciones de salud mental aplicadas a través de smartphone sobre los síntomas depresivos: análisis de subgrupos preplanificados

	Estudios	Tamaño de muestra (smartphone/control)	Metanálisis			Heterogeneidad			Sesgo de publicación (regresión de Egger)		
			g de Hedges	IC del 95%	p	Q	p	I ²	Intercepto	p	
Análisis principal	18	1.716/1.698	0,383	0,242	0,524	< 0,001	80,8	< 0,01	74,0	0,80	0,26
Datos del análisis de intención por tratar o de resultados completos	16	1.669/1.651	0,399	0,248	0,550	< 0,001	80,0	< 0,01	77,5	1,68	0,15
Smartphone frente a control activo	12	1.195/1.186	0,216	0,098	0,334	< 0,001	20,8	0,03	47,2	20,49	0,34
Smartphone frente a control inactivo	13	891/783	0,558	0,379	0,736	< 0,001	34,9	< 0,01	65,6	0,25	0,25

Los valores significativos se resaltan en negrita

Tabla 4. Análisis a posteriori: muestras de trastornos afectivos

	Estudios	Tamaño de muestra (smartphone/control)	Metanálisis			Heterogeneidad			
			g de Hedges	IC del 95%	p	Q	p	I ²	
Depresión leve a moderada autonotificada	5	917/973	0,518	0,282	0,754	< 0,001	36,6	< 0,001	83,6
Trastorno depresivo mayor	2	56/62	0,085	-0,273	0,443	0,642	0,49	0,484	0,00
Trastorno bipolar	2	74/75	0,314	-0,198	0,827	0,229	2,53	0,112	60,4
Trastornos por ansiedad	2	259/242	0,250	-0,023	0,523	0,073	4,13	0,127	51,6

Los valores significativos se resaltan en negrita

Tabla 5. Análisis a posteriori: características de intervención

	Estudios	Tamaño de muestra (smartphone/control)	Metanálisis			Heterogeneidad			Pruebas entre grupos		
			g de Hedges	IC del 95%	p	Q	p	I ²	Intercepto	p	
Administrada solo a través de smartphone	10	1.103/1.075	0,479	0,271	0,687	< 0,001	62,05	< 0,01	80,66		
No administrada solo a través de smartphone	8	613/623	0,241	0,088	0,394	0,002	13,38	< 0,01	40,22	3,277	0,070
Retroalimentación en aplicación	8	750/816	0,534	0,258	0,810	< 0,001	54,41	< 0,01	85,02		
No retroalimentación en aplicación	11	966/882	0,266	0,143	0,389	< 0,001	18,95	< 0,01	36,68	3,02	0,082
Retroalimentación en persona	6	309/246	0,137	20,079	0,353	0,214	8,66	0,12	42,25		
No retroalimentación en persona	13	1.407/1.452	0,465	0,302	0,627	< 0,001	61,6	< 0,01	75,645	5,654	0,017
Aplicaciones enfocadas en salud mental	15	1.286/1.292	0,438	0,276	0,601	< 0,001	2,09	0,72	0,00		
Aplicaciones para aleccionamiento cognitivo	4	430/406	0,123	-0,012	0,258	0,074	63,6	<0,01	74,83	8,517	0,004
Características de monitorización del estado de ánimo	9	653/709	0,336	0,182	0,489	< 0,001	16,6	0,06	82,81		
No monitorización del estado de ánimo	9	1.063/989	0,418	0,191	0,645	< 0,001	64,0	< 0,01	45,71	0,348	0,555
Intervención basada en CBT	7	541/615	0,531	0,339	0,722	< 0,001	13,5	0,04	55,58		
No basada en CBT	12	1.175/1.083	0,311	0,130	0,493	0,001	59,0	< 0,01	76,26	2,661	0,103
Aspectos de atención plena (mindfulness)	6	615/573	0,487	0,214	0,760	< 0,001	38,3	< 0,01	81,716		
No aspectos de atención plena	12	1.101/1.125	0,321	0,160	0,482	< 0,001	38,9	< 0,01	66,549	1,049	0,306

CBT, terapia cognitiva conductual.

Los valores significativos se resaltan en negrita

empleo de aplicaciones para la salud mental¹³ como el aumento de la propiedad, acceso y uso de aplicaciones para la salud mental por pacientes y organizaciones de atención a la salud.

El principal análisis reveló que las intervenciones a través de

smartphone tenían un efecto positivo moderado sobre los síntomas depresivos, sin ningún indicio de sesgo de publicación que afectase a estos hallazgos. Sin embargo, nuestros análisis de subgrupo revelaron que los efectos de las intervenciones a través de

smartphone fueron sustancialmente mayores al compararse con las condiciones de control inactivas ($g=0,56$) que con las activas ($g=0,22$). Se observó el mismo patrón de magnitudes de efecto en nuestro metanálisis de las intervenciones para ansiedad a través del smartphone¹⁹. Análisis previos de otras intervenciones tecnológicas para trastornos de la salud mental han comunicado hallazgos similares, ya que un metanálisis de intervenciones de realidad virtual para tratar la ansiedad reveló efectos significativos en comparación con los controles inactivos, pero sin diferencia con respecto a los tratamientos psicológicos habituales⁵¹. Se deberá analizar y cuantificar en investigaciones futuras la magnitud en la cual surgen los efectos observados sobre los síntomas depresivos por el empleo del dispositivo en sí, más que por los componentes psicoterapéuticos de la intervención, para explorar con más detalle la noción de que “un placebo digital” influya en los hallazgos⁵².

También exploramos otros factores que pueden impulsar los efectos de las intervenciones por smartphone para los síntomas depresivos, utilizando una serie de análisis de subgrupo a posteriori. Por lo que respecta al tipo de población, las ventajas importantes de las aplicaciones para smartphone solo se encontraron para las personas con depresión autonotificada leve a moderada. Esto puede deberse a variaciones en los tamaños de la muestra de subgrupo, ya que la mayor parte de los estudios se realizaron en poblaciones no clínicas, por lo que quedaron los análisis para la depresión mayor y el trastorno bipolar con insuficiente potencia para detectar efectos significativos. No obstante, la índole de las intervenciones a través de smartphone al parecer las ubica como una herramienta de autotratamiento ideal para las personas con grados de depresión menos grave. Los efectos observados indican que estas intervenciones están bien ubicadas para aplicar tratamiento de baja intensidad dentro de un enfoque de atención escalonada⁵³ o incluso prevención de depresión leve a moderada entre los millones de personas afectadas por síntomas leves⁵⁴. Los hallazgos de que ni la edad ni el género tuvieron alguna relación con la magnitud de efecto en el estudio indican que las intervenciones a través del smartphone pueden ser aplicables para una amplia gama de individuos.

En relación con las características de la intervención, hallamos que las que se aplicaban completamente a través de dispositivos de smartphone tenían mayores efectos que aquellas en las que también intervenían otros aspectos humanos/informáticos. Asimismo, las que utilizaban componentes “de retroalimentación en persona” tenían efectos significativamente más pequeños que las que no lo hacían. Parece implausible que las características adicionales y la retroalimentación humana disminuirían la eficacia del smartphone. Sin embargo, es probable que esta relación se deba al hecho de que las aplicaciones que no se basan en componentes externos sean diseñadas como herramientas más exhaustivas y autocontenidas. De hecho, encontramos algún indicio de que los estudios que proporcionaban retroalimentación en la aplicación eran más eficaces que los que no la proporcionaban. Cabe hacer notar que el único estudio en que se comparó una intervención a través de smartphone guiada por el terapeuta con la misma intervención sin apoyo del terapeuta reveló similares efectos entre los dos grupos³³.

Las intervenciones a través de smartphone basadas en CBT redujeron significativamente los síntomas depresivos, lo mismo que aquellas que incorporaron aspectos del aleccionamiento en atención plena o vigilancia del estado de ánimo. Sin embargo, no pudimos dilucidar cuál de las características fueron más eficaces.

Un estudio previo que comparó directamente las aplicaciones a través de smartphone basadas en principios de activación conductual o atención plena tampoco reveló diferencias generales entre los dos enfoques⁵⁵. No obstante, los resultados demostraron que los que tenían depresión más grave presentaron más beneficios de la aplicación de la activación conductual, en tanto que aquellos con depresión leve se beneficiaron más de las aplicaciones de atención plena. Se necesitará más investigación para comprender cuáles intervenciones psicológicas se aplican mejor a través de un smartphone y cuáles poblaciones de pacientes se beneficiaran más de intervenciones basadas en smartphone. A medida que las aplicaciones de smartphone para la salud mental se vuelvan más fáciles de crear, enfocar la investigación en poblaciones específicas permitirá usos más personalizados y posiblemente eficaces.

La correlación negativa a nivel de tendencia entre la eficacia y la duración de la intervención indica que otro factor a considerar al diseñar aplicaciones óptimas es la participación del usuario⁵⁶. Se han observado tasas más bajas de participación de usuario en el curso del tiempo en múltiples otros estudios sobre aplicaciones para la salud mental⁵⁷⁻⁵⁹. Asimismo, tasas más altas de participación se han relacionado con las aplicaciones diseñadas para interacciones breves⁶⁰, lo que indica la necesidad de personalizar las intervenciones a las formas en que las personas utilizan teléfonos inteligentes. Si bien hay investigaciones iniciales sobre el diseño óptimo y la presentación de las plataformas de telesalud^{61,62}, la repercusión en la participación del paciente y los resultados siguen siendo un campo de exploración naciente. Comprender otros factores relacionados con el uso de la aplicación, como la posición socioeconómica, la educación en salud⁶³, la educación en tecnología y el estado de salud^{64,65}, también seguirán siendo objetivos importantes de investigación adicional.

Una fortaleza importante de este metanálisis es el apego estricto a un protocolo registrado que describió exactamente la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión, la extracción de datos y los procedimientos analíticos. Sin embargo, una desventaja es que sólo incluimos intervenciones a través del smartphone que se han evaluado en RCT. Dada la amplia disponibilidad de aplicaciones para la salud mental, garantizar que usuarios y profesionales clínicos tengan acceso a intervenciones basadas en evidencia es decisivo para la toma de decisiones informada. Aunque el gran número de aplicaciones disponibles, y su actualización frecuente^{14,66}, imposibilita evaluar cada una de ellas, la investigación que esclarezca los componentes de las aplicaciones eficaces y que resalte los mejores procedimientos puede ofrecer información inmediatamente útil para la atención clínica. Cabe hacer notar que estudios futuros deben informar problemas de seguridad en relación con el uso de las intervenciones a través de smartphone⁶⁷. La capacidad de los teléfonos inteligentes de inmediatamente registrar los datos del estado de ánimo que se ingresen, calcular si las respuestas superan un determinado umbral y en tal caso activar los sistemas de respuesta de urgencia, ofrecen una vigilancia de la seguridad en tiempo real que no tiene el tratamiento habitual de la depresión.

Otra limitación es la heterogeneidad importante que se observó en los análisis. Si bien esta heterogeneidad fue estadísticamente explicada por los modelos de efectos aleatorios cuando se calcularon la magnitud del efecto y los valores de p respectivos, esto todavía indica que existían diferencias significativas entre los estudios, incluso cuando se subagruparon

según el tipo de muestra e intervención. Debido a la magnitud de las diferencias entre los estudios, fue difícil establecer los componentes individuales más eficaces de las intervenciones a través de smartphone, o determinar para cuáles poblaciones son más adecuadas estas intervenciones. Estudios futuros evalúen directamente los métodos alternativos entre sí en estudios controlados de no inferioridad, y a la vez evalúen la variación de los criterios de valoración entre las submuestras de participantes⁵⁵, añadirían gran utilidad a nuestra comprensión de lo que constituiría la aplicación óptima a través de smartphone para los síntomas depresivos, y en cuáles poblaciones pueden ser más eficaces estos métodos.

En conclusión, la evidencia hasta el momento indica que las intervenciones de salud mental administradas a través de dispositivos de teléfonos inteligentes pueden reducir los síntomas depresivos. Sin embargo, la administración de los tratamientos a través de un smartphone introduce varios nuevos aspectos que deben tomarse en cuenta, más allá de sólo el cambio de plataforma. Específicamente, todavía tenemos que establecer las formas en las cuales la participación del usuario, los circuitos de retroalimentación, los efectos de las expectativas y las características de pacientes individuales influyen en los resultados de la intervención. Más que una barrera, estas variables representan nuevas oportunidades para que la investigación adicional optimice y personalice las intervenciones basadas en smartphone.

Dados los indicios iniciales de eficacia, y la base de investigación empírica rápidamente creciente, es posible vislumbrar que los avances tecnológicos continuados finalmente conducirán a tratamientos digitales escalables y rentables para los síntomas de depresión^{56,68}. En consecuencia, además de continuar diseñando y evaluando aplicaciones óptimas, la investigación adicional debiera también dedicarse a establecer métodos factibles para implementar las intervenciones basadas en smartphone en los sistemas de atención a la salud.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desearían agradecer la amable ayuda de J. Anguera (Neuroscape, University of California San Francisco), K. Hallgren (Behavioural Research in Technology and Engineering Center, University of Washington) y M. Faurholt-Jepsen (Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen) quienes estuvieron de acuerdo en compartir datos del estudio necesario para el metanálisis. J. Firth es financiado por una beca del Blackmores Institute y una beca para capacitación doctoral del Medical Research Council; J. Thomas por una beca para capacitación del National Library of Medicine T15 (4T15LM007092-25) y la Natalia Mental Health Foundation; S. Rosenbaum por una beca para carrera profesional temprana (APP1123336) de University of New South Wales Scientia & National Health and Medical Research Council (NHMRC); J. Nicholas por un Galardón para Posgraduado Australiano, y el Center for Research Excellence in Suicide Prevention del NHMRC (APP1042580); R. Carney por una beca del Economic and Social Research Council (E SJ5000991); J. Sarris por una beca para investigación del NHMRC (APP1125000). Los primeros dos autores colaboraron en igual proporción en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Center for Disease Control and Prevention. Current depression among adults – United States, 2006 and 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010;59:1229-35.
3. Hawton K, Casañas i Comabella C, Haw C et al. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2013;147:17-28.
4. McCrone PR, Dhanasiri S, Patel A et al. Paying the price: the cost of mental health care in England to 2026. London: King's Fund, 2008.
5. 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.
6. World Health Organization. Global health workforce, finances remain low for mental health. www.who.int.
7. Liu JX, Goryakin Y, Maeda A et al. Global health workforce labor market projections for 2030. *Human Resources for Health* 2017;15:11.
8. Fricchione GL, Borba CP, Alem A et al. Capacity building in global mental health: professional training. *Harv Rev Psychiatry* 2012;20:47-57.
9. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H. Perceived barriers and facilitators to mental health help-seeking in young people: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2010;10:113.
10. Pedersen ER, Paves AP. Comparing perceived public stigma and personal stigma of mental health treatment seeking in a young adult sample. *Psychiatry Res* 2014;219:143-50.
11. Poushter J. Smartphone ownership and internet usage continues to climb in emerging economies. *Pew Research Center* 2016;22.
12. Aboujaoude E, Salame W, Naim L. Telemental health: a status update. *World Psychiatry* 2015;14:223-30.
13. Firth J, Torous J, Yung AR. Ecological momentary assessment and beyond: the rising interest in e-mental health research. *J Psychiatr Res* 2016;80:3-4.
14. Larsen ME, Nicholas J, Christensen H. Quantifying app store dynamics: longitudinal tracking of mental health apps. *JMIR mHealth uHealth* 2016;4:e96.
15. Torous J, Firth J. Bridging the dichotomy of actual versus aspirational digital health. *World Psychiatry* (in press).
16. Shen N, Levitan M-J, Johnson A et al. Finding a depression app: a review and content analysis of the depression app marketplace. *JMIR mHealth uHealth* 2015;3:e16.
17. Powell AC, Torous J, Chan S et al. Interrater reliability of mHealth app rating measures: analysis of top depression and smoking cessation apps. *JMIR mHealth uHealth* 2016;4:e15.
18. Cui M, Wu X, Mao J et al. T2DM self-management via smartphone applications: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166718.
19. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
21. Schardt C, Adams MB, Owens T et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:16.
22. Borenstein M, Hedges L, Higgins J et al. *Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0*. Englewood: Biostat, 2005.
23. DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp Clin Trials* 2007;28:105-14.
24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.

25. Orwin RG. A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *J Educ Stat* 1983;8: 157-9.
26. Arean PA, Hallgren KA, Jordan JT et al. The use and effectiveness of mobile apps for depression: results from a fully remote clinical trial. *J Med Internet Res* 2016;18:e330.
27. Birney AJ, Gunn R, Russell JK et al. MoodHacker mobile web app with email for adults to self-manage mild-to-moderate depression: randomized controlled trial. *JMIR mHealth uHealth* 2016;4:e8.
28. Depp CA, Ceglowski J, Wang VC et al. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015;174:23-30.
29. Enock PM, Hofmann SG, McNally RJ. Attention bias modification training via smartphone to reduce social anxiety: a randomized, controlled multisession experiment. *Cogn Ther Res* 2014;38:200-16.
30. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Ritz C et al. Daily electronic self-monitoring in bipolar disorder using smartphones - the MONARCA I trial: a randomized, placebo-controlled, single-blind, parallel group trial. *Psychol Med* 2015;45:2691-704.
31. Horsch CH, Lancee J, Griffioen-Both F et al. Mobile phone-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized waitlist controlled trial. *J Med Internet Res* 2017;19:e70.
32. Howells A, Ivtzan I, Eiroa-Orosa FJ. Putting the 'app' in happiness: a randomised controlled trial of a smartphone-based mindfulness intervention to enhance wellbeing. *J Happiness Stud* 2016;17:163-85.
33. Ivanova E, Lindner P, Ly KH et al. Guided and unguided Acceptance and Commitment Therapy for social anxiety disorder and/or panic disorder provided via the Internet and a smartphone application: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;44:27-35.
34. Kahn JR, Collinge W, Soltysik R. Post-9/11 veterans and their partners improve mental health outcomes with a self-directed mobile and Webbased wellness training program: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016;18:18-40.
35. Kuhn E, Kanuri N, Hoffman JE et al. A randomized controlled trial of a smartphone app for posttraumatic stress disorder symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:267-73.
36. Ly KH, Topooco N, Cederlund H et al. Smartphone-supported versus full behavioural activation for depression: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0126559.
37. Moell B, Kollberg L, Nasri B et al. Living smart - a randomized controlled trial of a guided online course teaching adults with ADHD or sub-clinical ADHD to use smartphones to structure their everyday life. *Internet Interv* 2015;2:24-31.
38. Oh SJ, Seo S, Lee JH et al. Effects of smartphone-based memory training for older adults with subjective memory complaints: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health* 2017:1-9.
39. Proudfoot J, Clarke J, Birch M-R et al. Impact of a mobile phone and web program on symptom and functional outcomes for people with mild-to-moderate depression, anxiety and stress: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13:312.
40. Reid SC, Kauer SD, Hearps SJ et al. A mobile phone application for the assessment and management of youth mental health problems in primary care: health service outcomes from a randomised controlled trial of mobiletype. *BMC Fam Pract* 2013;14:84.
41. Roepke AM, Jaffee SR, Riffle OM et al. Randomized controlled trial of SuperBetter, a smartphone-based/internet-based self-help tool to reduce depressive symptoms. *Games Health J* 2015;4:235-46.
42. Tighe J, Shand F, Ridani R et al. ibobbly mobile health intervention for suicide prevention in Australian Indigenous youth: a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7:e013518.
43. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:49.
44. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2005;44:227-39.
45. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
46. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
47. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
48. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
49. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
50. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
51. Opris, D, Pinteá S, Garcia-Palacios A et al. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a quantitative meta-analysis. *Depress Anxiety* 2012;29:85-93.
52. Torous J, Firth J. The digital placebo effect: mobile mental health meets clinical psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2016;3:100-2.
53. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. *PLoS One* 2010;5:e13196.
54. Cuijpers P, Smit F. Subclinical depression: a clinically relevant condition? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2008;50:519-28.
55. Ly KH, Truschel A, Jarl L et al. Behavioural activation versus mindfulnessbased guided self-help treatment administered through a smartphone application: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e003440.
56. Anguera JA, Jordan JT, Castaneda D et al. Conducting a fully mobile and randomised clinical trial for depression: access, engagement and expense. *BMJ Innovations* 2016;2:14-21.
57. Lattie EG, Schueller SM, Sargent E et al. Uptake and usage of IntelliCare: a publicly available suite of mental health and well-being apps. *Internet Interv* 2016;4:152-8.
58. Owen JE, Jaworski BK, Kuhn E et al. mHealth in the wild: using novel data to examine the reach, use, and impact of PTSD coach. *JMIR Mental Health* 2015;2:e7.
59. Frisbee KL. Variations in the use of mHealth tools: the VA Mobile Health Study. *JMIR Health* 2016;4:e89.
60. Mohr DC, Tomasino KN, Lattie EG et al. IntelliCare: an eclectic, skillsbased app suite for the treatment of depression and anxiety. *J Med Internet Res* 2017;19:e10.
61. Alfnsson S, Olsson E, Linderman S et al. Is online treatment adherence affected by presentation and therapist support? A randomized controlled trial. *Comput Human Behav* 2016;60:550-8.
62. Sarkar U, Gourley GI, Lyles CR et al. Usability of commercially available mobile applications for diverse patients. *J Gen InternMed* 2016;31:1417-26.
63. Mackert M, Mabry-Flynn A, Champlin S et al. Health literacy and health information technology adoption: the potential for a new digital divide. *J Med Internet Res* 2016;18:e264.
64. de Alva FEM, Wadley G, Lederman R (eds). It feels different from real life: users' opinions of mobile applications for mental health. Proceedings of the Annual Meeting of the Australian Special Interest Group for Computer Human Interaction, Parkville, December 2015.
65. Ancker JS, Witteman HO, Hafeez B et al. "You Get Reminded You're a Sick Person": personal data tracking and patients with multiple chronic conditions. *J Med Internet Res* 2015;17:e202.
66. Nicholas J, Larsen ME, Christensen H et al. Systematic assessment of mobile apps for bipolar disorder: features and content. *Bipolar Disord* 2015; 17:129.
67. Faurholt-Jepsen M, Munkholm K, Frost M et al. Electronic self-monitoring of mood using IT platforms in adult patients with bipolar disorder: a systematic review of the validity and evidence. *BMC Psychiatry* 2016;16:7.
68. Hallgren KA, Bauer AM, Atkins DC. Digital technology and clinical decision making in depression treatment: current findings and future opportunities. *Depress Anxiety* 2017;34:494-501.

DOI:10.1002/wps.20472

Estimación de la cobertura de tratamiento para las personas con trastornos por consumo de sustancias: un análisis de datos de las Encuestas Mundiales de Salud Mental

LOUISA DEGENHARDT¹, MEYER GLANTZ², SARA EVANS-LACKO³, EKATERINA SADIKOVA⁴, NANCY SAMPSON⁴, GRAHAM THORNICROFT³, SERGIO AGUILAR-GAXIOLA⁵, ALI AL-HAMZAWI⁶, JORDI ALONSO⁷, LAURA HELENA ANDRADE⁸, RONNY BRUFFAERTS⁹, BRENDAN BUNTING¹⁰, EVELYN J. BROMET¹¹, JOSÉ MIGUEL CALDAS DE ALMEIDA¹², GIOVANNI DE GIROLAMO¹³, SILVIA FLORESCU¹⁴, OYE GUREJE¹⁵, JOSEP MARIA HARO¹⁶, YUEQIN HUANG¹⁷, AIMEE KARAM¹⁸, ELIE G. KARAM^{18,19}, ANDRZEJ KIEJNA²⁰, SING LEE²¹, JEAN-PIERRE LEPINE²², DAPHNA LEVINSON²³, MARIA ELENA MEDINA-MORA²⁴, YOSIKAZU NAKAMURA²⁵, FERNANDO NAVARRO-MATEU²⁶, BETH-ELLEN PENNELL²⁷, JOSE POSADA-VILLA²⁸, KATE SCOTT²⁹, DAN J. STEIN³⁰, MARGREET TEN HAVE³¹, YOLANDA TORRES³², ZAHARI ZARKOV³³, SOMNATH CHATTERJI³⁴, RONALD C. KESSLER⁴, POR PARTE DE LOS COLABORADORES DE LAS ENCUESTAS MUNDIALES DE SALUD MENTAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*

¹National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia; ²Division of Epidemiology, Services, and Prevention Research, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; ³Centre for Global Mental Health, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁴Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵Center for Reducing Health Disparities, UC Davis Health System, Sacramento, CA, USA; ⁶College of Medicine, Al-Qadisiya University, Diwaniya Governorate, Iraq; ⁷Health Services Research Unit, Hospital del Mar Medical Research Institute; Pompeu Fabra University; y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain; ⁸Section of Psychiatric Epidemiology, Institute of Psychiatry, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil; ⁹Universitair Psychiatrisch Centrum - Katholieke Universiteit Leuven, Campus Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ¹⁰School of Psychology, Ulster University, Londonderry, UK; ¹¹Department of Psychiatry, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, NY, USA; ¹²Chronic Diseases Research Center and Department of Mental Health, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal; ¹³IRCCS S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy; ¹⁴National School of Public Health, Management and Professional Development, Bucharest, Romania; ¹⁵Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria; ¹⁶Parc Sanitari Sant Joan de Deu, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁷Institute of Mental Health, Peking University, Beijing, China; ¹⁸Institute for Development, Research, Advocacy and Applied Care, Beirut, Lebanon; ¹⁹Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Faculty of Medicine, Balamand University Department of Psychiatry and Clinical Psychology, St. George Hospital University Medical Center, Beirut, Lebanon; ²⁰Wroclaw Medical University, University of Lower Silesia, Wroclaw, Poland; ²¹Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Tai Po, Hong Kong; ²²Hopital Lariboisiere Fernand Widal, Assistance Publique Hopitaux de Paris INSERM UMR-S 1144, Paris Diderot and Paris Descartes Universities, Paris, France; ²³Mental Health Services, Ministry of Health, Israel; ²⁴National Institute of Psychiatry Ramon de la Fuente, México City, México; ²⁵Department of Public Health, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; ²⁶Subdirección General de Planificación, Innovación y Cronicidad, Servicio Murciano de Salud, Murcia, Spain; ²⁷Institute for Social Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ²⁸Colegio Mayor de Cundinamarca University, Bogota, Colombia; ²⁹Department of Psychological Medicine, University of Otago, Dunedin, Otago, New Zealand; ³⁰Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ³¹Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands; ³²Center for Excellence on Research in Mental Health, CES University, Medellin, Colombia; ³³Directorate for Mental Health, National Center of Public Health and Analyses, Sofia, Bulgaria; ³⁴Department of Information, Evidence and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland *Los colaboradores de las Encuestas Mundiales de Salud Mental de la WHO se enumeran en el apéndice.

El consumo de sustancias es una causa importante de discapacidad a nivel mundial. Esto se ha reconocido en la declaración reciente de Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, en la cual se identifica la cobertura de tratamiento para los trastornos por consumo de sustancias como uno de los indicadores. No ha habido estimaciones de esta cobertura de tratamiento a nivel internacional, por lo que es difícil saber cuál es la referencia para este objetivo de los ODS. Aquí comunicamos datos de la Encuestas Mundiales de Salud Mental (WMHS) de la Organización Mundial de la Salud (WHO), con base en las encuestas domésticas de poblaciones representativas de 26 países. Evaluamos la prevalencia en 12 meses de los trastornos por consumo de sustancias (abuso/dependencia de alcohol o drogas); la proporción de personas con estos trastornos que se percataban de necesitar tratamiento y que deseaban recibirlo; la proporción de los que buscaban tratamiento y que lo recibieron; y la proporción de tal tratamiento que cumplió las normas mínimas para la calidad de tratamiento ("tratamiento mínimamente adecuado"). Entre los 70.880 participantes, un 2,6% cumplió los criterios a 12 meses para los trastornos por consumo de sustancias; la prevalencia fue más elevada en países con ingresos medianos altos (3,3%) que en países con ingresos altos (2,6%) y con ingresos bajos y medianos bajos (2,0). En general, 39,1% de las personas con trastornos por consumo de sustancias en 12 meses reconocieron una necesidad de tratamiento; este reconocimiento fue más común en países con ingresos altos (43,1%), ingresos medianos altos (35,6%) e ingresos bajos y medianos bajos (31,5%). Entre los que reconocieron la necesidad de tratamiento, un 61,3% consultó por lo menos en una ocasión a un profesional de la salud, y un 29,5% de los últimos recibieron exposición a tratamiento mínimamente adecuado (35,3% en países con ingresos altos, 20,3% en países con ingresos medianos altos y 8,6% en países con ingresos bajos y medianos). En general, solo 7,1% de los pacientes con trastornos por consumo de sustancias en el año previo recibieron tratamiento mínimamente adecuado: 10,3% en los países con ingresos altos, 4,3% en los países ingresos medianos altos y 1,0% en países con ingresos bajos y medianos bajos. Estos datos parecen indicar que solo una pequeña minoría de las personas con trastornos por consumo de sustancias recibe tratamiento incluso mínimamente adecuado. Intervinieron al menos tres obstáculos: percepción/necesidad de tratamiento percibida, acceso a tratamiento una vez que se reconocía la necesidad y cumplimiento (por parte tanto del profesional de la salud como del paciente) para obtener el tratamiento adecuado. Es probable que diversos factores intervengan en cada uno de estos tres obstáculos, todos los cuales deben abordarse para mejorar la cobertura de tratamiento de trastornos por consumo de sustancias. Estos datos proporcionan un punto de referencia para la vigilancia global del progreso en la cobertura del tratamiento de estos trastornos como un indicador dentro de los ODS.

Palabras clave: Trastornos por consumo de sustancias, alcohol, fármacos, cobertura de tratamiento, Organización Mundial de la Salud, Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas.

(World Psychiatry 2017;15:299-307)

El consumo de sustancias es uno de los principales factores de riesgo de morbilidad a nivel mundial y representa 11% de la morbilidad total¹. Cada vez se reconoce más la necesidad de un enfoque de salud pública más que de justicia penal en los trastornos por consumo de sustancias², para reducir la morbilidad actual y evitar la pérdida de la salud futura. Esto es evidente en los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas para el 2030, en los que la prevención y el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias representan uno de los objetivos³. Dos objetivos tienen especial relevancia para el presente informe: 3.5 – fortalecer la prevención y el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, entre ellos el consumo de opioides y el consumo dañino de alcohol, y 3.8 – cobertura de salud universal.

Hay considerable inquietud en torno a los obstáculos para el tratamiento de los trastornos mentales y relacionados con el consumo de sustancias⁴, y se considera que la cobertura de tratamiento es demasiado baja a nivel mundial⁵. Sin embargo, en la actualidad se dispone de escasos datos que esclarezcan específicamente la cobertura de tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias. La Organización Mundial de la Salud (WHO) publicó su Atlas sobre Consumo de Sustancias en 2010⁶, el cual recopiló las respuestas a encuestas de puntos focales de los estados miembros sobre los niveles de prestación de servicios para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias. Las respuestas indicaron una baja cobertura de servicios percibida para las personas con estos trastornos⁶; un 40% de los participantes (en 115 países) indicó que consideraban que menos del 10% de las personas con trastornos por consumo de alcohol recibían psicoterapia ambulatoria y un 45% de los participantes (en 95 países) percibieron un nivel similarmente bajo para los trastornos por consumo de drogas⁶, pero estos informes se basaron en criterios de expertos más que en datos reales.

Hasta el momento se ha carecido de datos empíricos. Este artículo presenta los hallazgos de las Encuestas Mundiales de Salud Mental (WMHS) de la WHO sobre los niveles de tratamiento que reciben las personas con trastornos por consumo de sustancias, en diferentes países con ingresos y características sociales diversas, analizándose: a) la prevalencia en 12 meses de trastornos por consumo de sustancias según el DSM-IV en 26 países del mundo; b) la proporción de personas con estos trastornos que reconocen una necesidad de tratamiento para su trastorno; c) la proporción de aquellos con necesidad percibida que reciben algún tratamiento; y d) la proporción del tratamiento recibido que cumple las normas mínimas de adecuación (“tratamiento mínimamente adecuado”).

MÉTODOS

Los datos provienen de 26 países que participaron en la WMHS (n = 28 encuestas). Estos comprendieron 12 países clasificados por el Banco Mundial⁷ como naciones con ingresos bajos o medianos (Brasil, Bulgaria, Colombia, Iraq, Líbano, México, Nigeria, República Popular de China, Perú, Rumanía, Sudáfrica y Ucrania) y 14 considerados como países con ingresos altos (Argentina, Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Italia, Japón, Países Bajos, Nueva Zelanda, Irlanda del Norte, Polonia,

Portugal, España y Estados Unidos). El primer estudio en Colombia (2003) se realizó cuando el país se clasificó como una nación con ingresos medianos bajos, en tanto que el segundo (2011-2012) tuvo lugar cuando se clasificó como un país con ingresos medianos altos. La mayor parte de las encuestas (N=19) se basaron en muestras domésticas nacionalmente representativas; tres fueron representativas de zonas urbanas (Colombia, México, Perú); dos fueron representativas de regiones seleccionadas (Japón, Nigeria); y cuatro fueron representativas de zonas metropolitanas seleccionadas (Sao Paulo en Brasil; Medellín en Colombia; Murcia en España; Beijing en Shanghai en la República Popular China).

Los trastornos por consumo de sustancias se evaluaron utilizando la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) de la WHO versión 3.0⁸, una entrevista completamente estructurada administrada por el lego que generó estimaciones con prevalencia de trastornos afectivos, por ansiedad, de la conducta y relacionados con el consumo de sustancias en el curso de la vida y en 12 meses. La traducción de la entrevista, la traducción inversa y el protocolo de armonización requirió profesionales clínicos bilingües culturalmente competentes para revisar, modificar y aprobar frases clave que describen síntomas⁹. Se llevaron a cabo entrevistas de reevaluación clínica con enmascaramiento utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I)¹⁰ en cuatro países de las WMHS. Se encontró una buena concordancia con los diagnósticos basados en la CIDI¹¹.

Evaluadores legos capacitados administraron las entrevistas en persona en los domicilios de los participantes de 18 o más años de edad. Se utilizaron en cada encuesta procedimientos de capacitación estandarizada del entrevistador y de control de calidad. Se obtuvo el consentimiento informado antes de administrar las entrevistas. Los comités de ética de las organizaciones que coordinaron las encuestas aprobaron los procedimientos para el consentimiento informado y protección de los sujetos humanos. En otra parte están disponibles los detalles completos de la metodología¹².

Para reducir la carga para el participante, la entrevista se dividió en dos partes. La parte 1 se administró a todos los participantes e incluyó la evaluación diagnóstica central del estado de ánimo de los trastornos afectivos y por ansiedad. La parte 2 se administró a todos los informantes con un determinado número de síntomas afectivos y de ansiedad, y a una proporción aleatoria de los que no tenían alguno, e incluyeron preguntas en torno a discapacidad y trastornos mentales adicionales así como información sobre trastornos físicos. Los individuos de la parte 2 fueron ponderados por el inverso de su probabilidad de selección para hacer el ajuste con respecto al muestreo diferencial, y por tanto, proporcionar datos representativos sobre la población general adulta elegida como objetivo. Se dispone de detalles adicionales sobre el muestreo y la ponderación en otra parte¹².

Los trastornos por consumo de sustancias en este artículo se definieron como aquellos que cumplieron los criterios diagnósticos del DSM-IV en los últimos 12 meses para el diagnóstico de consumo o dependencia de alcohol o drogas. Para algunos países en la WMHS realizada en una etapa más temprana, existió una salvedad según la cual los que no aceptaban algún síntoma de abuso de una sustancia no eran evaluados en cuanto a dependencia. En un ejercicio diferente, imputamos datos para estos países

Tabla 1. Encuestas Mundiales de Salud Mental: características de las muestras

País	Muestreo	Fechas de campo	Rango de edad	Tamaño de la muestra			Tasa de respuesta
				Parte 1	Parte 2	Parte 2 y edad ≤44	
<i>Países con ingresos bajos y medianos bajos</i>							
Colombia	Todas las zonas urbanas del país (aproximadamente un 73% de la población nacional total)	2003	18-65	4.426	2.381	1.731	87,7%
Iraq	Nacionalmente representativa	2006-7	18-96	4.332	4.332	–	95,2%
Nigeria	21 de los 36 estados del país (alrededor de 57% de la población nacional)	2002-4	18-100	6.752	2.143	1.203	79,3%
República Popular China	Zonas metropolitanas de Beijing y Shanghai	2001-3	18-70	5.201	1.628	570	74,7%
Perú	Todas las zonas urbanas del país	2004-5	18-65	3.930	1.801	1.287	90,2%
Ucrania	Nacionalmente representativa	2002	18-91	4.725	1.720	541	78,3%
Total				29.366	14.005	5.332	82,8%
<i>Países con ingresos medianos altos</i>							
Brasil	Área metropolitana de São Paulo	2005-8	18-93	5.037	2.942	–	81,3%
Bulgaria	Nacionalmente representativa	2002-6	18-98	5.318	2.233	741	72,0%
Colombia	Área metropolitana de Medellín	2011-12	19-65	3.261	1.673	–	97,2%
Líbano	Nacionalmente representativa	2002-3	18-94	2.857	1.031	595	70,0%
México	Todas las áreas urbanas del país (aproximadamente un 75% de la población nacional total)	2001-2	18-65	5.782	2.362	1.736	76,6%
Rumania	Nacionalmente representativa	2005-6	18-96	2.357	2.357	–	70,9%
Sudáfrica	Nacionalmente representativa	2002-4	18-92	4.315	4.315	–	87,1%
Total				28.927	16.913	3.072	78,5%
<i>Países con ingresos altos</i>							
Argentina	Nacionalmente representativa	2015	18-98	3.927	2.116	–	77,3%
Bélgica	Nacionalmente representativa	2001-2	18-95	2.419	1.043	486	50,6%
Francia	Nacionalmente representativa	2001-2	18-97	2.894	1.436	727	45,9%
Alemania	Nacionalmente representativa	2002-3	19-95	3.555	1.323	621	57,8%
Israel	Nacionalmente representativa	2003-4	21-98	4.859	4.859	–	72,6%
Italia	Nacionalmente representativa	2001-2	18-100	4.712	1.779	853	71,3%
Japón	Once áreas metropolitanas	2002-6	20-98	4.129	1.682	–	55,1%
Países Bajos	Nacionalmente representativa	2002-3	18-95	2.372	1.094	516	56,4%
Nueva Zelanda	Nacionalmente representativa	2004-5	18-98	12.790	7.312	–	73,3%
Irlanda del Norte	Nacionalmente representativa	2005-8	18-97	4.340	1.986	–	68,4%
Polonia	Nacionalmente representativa	2010-11	18-65	10.081	4.000	2.276	50,4%
Portugal	Nacionalmente representativa	2008-9 1	8-81	3.849	2.060	1.070	57,3%
España	Nacionalmente representativa	2001-2	18-98	5.473	2.121	960	78,6%
España	Región de Murcia	2010-12	18-96	2.621	1.459	–	67,4%
Estados Unidos	Nacionalmente representativa	2001-3	18-99	9.282	5.692	3.197	70,9%
Total				77.303	39.962	10.706	63,5%
Muestra global				135.596	70.880	19.110	69,9%

utilizando datos de nueve encuestas realizadas en tiempos más recientes sin el patrón de salvedad. En otra parte se describen los detalles completos de este proceso¹³.

A los participantes con trastornos por consumo de sustancias se les preguntó si alguna vez habían recibido tratamiento de problemas emocionales o de consumo de sustancias y si lo habían hecho en el último año. A los que habían recibido en el último año tratamiento de problemas emocionales o de consumo de sustancias se les preguntó si habían consultado a un profesional especializado en salud mental (psiquiatra, psicólogo, otro profesional de la salud mental en cualquier contexto, trabajadora social o asesora en un contexto de tratamiento especializado de salud mental o una línea telefónica de ayuda en salud mental); un médico general (médico de atención primaria, otro médico, cualquier otro profesional de atención médica en un contexto de medicina general); un profesional no médico (asesor religioso o espiritual, trabajadora social o asesor en un contexto no médico, cualquier otro tipo de curanderos), o un grupo de autoayuda

(por ejemplo, alcohólicos anónimos, narcóticos anónimos). Las categorías de proveedor de tratamiento ofrecidas fueron congruentes en los diferentes países. En otra parte se presenta una descripción más detallada de las medidas de tratamiento en 12 meses de la WMHS¹⁴.

La definición de “tratamiento mínimamente adecuado” en el año previo se enfocó en el número mínimo de consultas que suele necesitarse para tratamientos psicosociales. Asumimos que los tratamientos farmacológicos eran menos frecuentes que los psicosociales, pero no se incluyeron preguntas en la encuesta que nos permitiesen determinar cuál tipo de tratamiento se recibió¹⁴. El número de sesiones utilizadas como el umbral para tratamiento mínimamente adecuado fue cuatro para las personas que informaron tratamiento de un profesional especializado en salud mental o de medicina general y seis para los que recibieron tratamiento de profesionales capacitados no médicos, con base en evidencia de estudios aleatorizados controlados¹⁵⁻¹⁸. Cualquier participante que todavía estuviese recibiendo tratamiento en el periodo de la

Tabla 2. Prevalencia en 12 meses (% y error estándar) de trastornos por consumo de sustancias, necesidad percibida de tratamiento, recepción de algún tratamiento y recepción de tratamiento mínimamente adecuado

	Diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias en 12 meses	Necesidad percibida de tratamiento en personas con trastornos por consumo de sustancias	Cualquier tratamiento en 12 meses en personas con necesidad percibida	Tratamiento mínimamente adecuado en personas sin algún tratamiento	Tratamiento mínimamente adecuado en todas las personas con trastorno por consumo de sustancias	N
<i>Ingresos bajos y medianos bajos</i>						
Colombia	2,9 ± 0,4	42,7 ± 5,9	18,8 ± 6,5	18,9 ± 4,7	1,5 ± 1,0	90
Iraq	0,2 ± 0,1	61,5	84,7	0,0	0,0	7
Nigeria	0,9 ± 0,2	21,3 ± 5,5	95,4 ± 0,1	0,0	0,0	37
República Popular China (Beijing/Shanghái)	1,7 ± 0,4	21,8 ± 2,3	37,2 ± 3,9	0,0	0,0	52
Perú	2,3 ± 0,4	44,2 ± 5,8	26,5 ± 4,3	20,0	2,3 ± 1,8	50
Ucrania	6,6 ± 0,8	21,3 ± 2,9	38,8 ± 4,8	7,3 ± 6,8	0,6 ± 0,6	153
Total	2,0 ± 0,2	31,5 ± 2,2	35,6 ± 3,1	8,6 ± 2,1	1,0 ± 0,4	389
<i>Ingresos medianos altos</i>						
Brasil (São Paulo)	3,8 ± 0,4	38,0 ± 5,0	51,0 ± 7,4	49,0 ± 6,8	9,5 ± 2,9	164
Bulgaria	1,2 ± 0,3	12,9 ± 6,0	30,6	59,6	2,4 ± 0,2	39
Libano	1,3 ± 0,8	27,0 ± 1,2	42,3	43,0	4,9 ± 0,2	12
Colombia (Medellín)	4,1 ± 0,6	31,3 ± 5,9	37,8 ± 11,7	26,8 ± 10,2	2,6 ± 1,3	85
México	2,6 ± 0,4	41,0 ± 3,9	45,3 ± 3,1	13,8 ± 0,2	2,6 ± 1,3	80
Rumania	1,0 ± 0,2	14,0 ± 8,7	100,0	100,0	10,2 ± 8,0	20
Sudáfrica	5,8 ± 0,6	39,3 ± 3,9	72,0 ± 3,1	8,1 ± 0,6	2,3 ± 1,0	214
Total	3,3 ± 0,2	35,6 ± 2,2	59,1 ± 2,9	20,3 ± 1,9	4,3 ± 0,8	614
<i>Ingresos altos</i>						
Argentina	2,4 ± 0,3	37,1 ± 5,8	59,5 ± 4,6	19,1 ± 4,9	4,2 ± 1,8	73
Bélgica	2,7 ± 0,8	28,7 ± 4,1	66,4 ± 8,1	35,8 ± 16,5	6,8 ± 1,5	30
Francia	1,5 ± 0,3	44,4 ± 9,2	75,9 ± 9,1	44,4 ± 2,4	14,9 ± 3,8	31
Alemania	1,6 ± 0,5	12,8 ± 0,8	63,5 ± 25,5	100,0	8,2 ± 3,0	25
Israel	1,4 ± 0,2	23,8 ± 4,4	54,9 ± 5,8	10,6 ± 0,8	3,4 ± 1,4	70
Italia	0,4 ± 0,1	27,2 ± 9,2	58,1	25,8	4,1 ± 0,6	11
Japón	1,0 ± 0,2	29,5 ± 4,2	55,5 ± 9,4	0,0	0,0	29
Países Bajos	1,8 ± 0,4	28,3 ± 6,7	81,4 ± 0,1	18,0 ± 0,1	4,2 ± 0,9	32
Nueva Zelanda	3,7 ± 0,3	51,4 ± 2,7	66,0 ± 2,8	30,4 ± 2,9	10,3 ± 1,6	474
Irlanda del Norte	3,5 ± 0,5	50,6 ± 3,8	85,3 ± 2,0	16,4 ± 4,3	7,1 ± 2,0	68
Polonia	3,6 ± 0,3	24,9 ± 4,1	62,8 ± 3,2	39,6 ± 3,4	6,2 ± 1,8	181
Portugal	1,6 ± 0,3	35,5 ± 8,0	77,7 ± 8,4	37,5 ± 17,0	10,3 ± 6,2	40
España	1,1 ± 0,3	13,3 ± 2,9	78,8 ± 17,3	48,6 ± 1,9	5,1 ± 1,2	25
España (Murcia)	1,0 ± 0,4	53,6	78,2	83,9	35,2	17
Estados Unidos	4,2 ± 0,4	59,9 ± 2,6	66,1 ± 2,8	43,9 ± 3,2	17,4 ± 2,0	314
Total	2,6 ± 0,1	43,1 ± 1,4	67,5 ± 1,4	35,3 ± 1,8	10,3 ± 0,8	1.420
Muestra global	2,6 ± 0,1	39,1 ± 1,1	61,3 ± 1,3	29,5 ± 1,4	7,1 ± 0,5	2.423
<i>Pruebas de la chi al cuadrado</i>						
Para todas las encuestas (χ^2 , df=27)	2,6 ± 0,1	39,1 ± 1,1	61,3 ± 1,3	29,5 ± 1,4	7,1 ± 0,5	2,423
Para los grupos de ingreso por país (χ^2 , df=2)	50,2 (p < 0,0001)	19,5 (p < 0,0001)	68,4 (p < 0,0001)	16,8 (p < 0,0001)	43,5 (p < 0,0001)	
Para los países con ingresos altos (χ^2 , df=14)	254,2 (p < 0,0001)	188,5 (p < 0,0001)	35,1 (p = 0,0014)	16,5 (p < 0,0001)	34,2 (p < 0,0001)	
Para los países con ingresos medianos altos (χ^2 , df=6)	176,4 (p < 0,0001)	16,9 (p = 0,0084)	46,2 (p < 0,0001)	28,9 (p < 0,0001)	13,4 (p = 0,0073)	
Para los países con ingresos bajos y medianos bajos (χ^2 , df=5)	271,8 (p < 0,0001)	48,9 (p < 0,0001)	102,9 (p < 0,0001)	0,3 (p = 0,7816)	0,5 (p = 0,7680)	

entrevista se consideró que había cumplido esta definición, aun cuando todavía no hubiese tenido el número requerido de sesiones.

A los participantes con trastornos por consumo de sustancias se les preguntó si alguna vez habían hablado con un “médico u otro profesional (por ejemplo, psicólogos, psicoterapeutas, asesores espirituales, naturistas, acupunturistas y otros profesionales de la curación) sobre su consumo de alcohol, fármacos/alcohol o drogas”, y si lo habían hecho en el año previo. También se les preguntó si habían acudido en el año previo a un

grupo de autoayuda enfocado en alcohol o en drogas. Los que informaron cualquiera de estos antecedentes en el año previo, y que habían tenido al menos el número antes señalado de sesiones de tratamiento, o los que recibieron tal tratamiento en la fecha de la entrevista, se definieron como aquellos que recibieron “tratamiento mínimamente adecuado”.

Puesto que los trastornos por consumo de sustancias suelen presentarse junto con diversos trastornos mentales, también utilizamos una definición más amplia de “tratamiento mínimamente

Tabla 3. Prevalencia en 12 meses (% y error estándar) de recepción de tratamiento mínimamente adecuado utilizando una definición más amplia que incluye a personas que necesitaron tratamiento por problemas de consumo de sustancias o emocionales

	Tratamiento mínimamente adecuado en personas sin algún tratamiento	Tratamiento mínimamente adecuado en todas las personas con trastornos por consumo de sustancias	N
Ingresos bajos y medianos bajos			
Colombia	47,2 ± 11,2	3,8 ± 1,7	90
Iraq	17,2	9,0	7
Nigeria	0,0	0,0	37
República Popular China (Beijing/Shanghái)	50,4	4,1 ± 1,0	52
Perú	42,9	5,0 ± 2,5	50
Ucrania	36,3 ± 9,9	3,0 ± 1,3	153
Total	32,3 ± 3,6	3,6 ± 0,8	389
Ingresos medianos altos			
Brasil	51,3 ± 5,0	9,9 ± 2,6	164
Bulgaria	59,6	2,4 ± 0,2	39
Líbano	66,3	7,6 ± 0,3	12
Colombia (Medellín)	78,6 ± 5,6	9,3 ± 3,5	85
México	23,7 ± 0,4	4,4 ± 1,4	80
Rumania	100,0	10,2 ± 8,0	20
Sudáfrica	26,0 ± 3,4	7,4 ± 1,8	214
Total	36,4 ± 2,3	7,7 ± 1,1	614
Ingresos altos			
Argentina	77,6 ± 6,7	17,1 ± 4,7	73
Bélgica	57,9 ± 22,7	11,1 ± 2,1	30
Francia	67,8 ± 5,5	22,8 ± 5,6	31
Alemania	100,0	8,2 ± 3,0	25
Israel	80,0 ± 5,2	10,5 ± 3,2	70
Italia	53,2	8,4 ± 1,2	11
Japón	80,5	13,1 ± 2,7	29
Países Bajos	61,6 ± 0,3	14,2 ± 3,1	32
Nueva Zelanda	68,5 ± 2,5	23,3 ± 2,0	474
Irlanda del Norte	58,2 ± 9,4	25,1 ± 4,8	68
Polonia	71,8 ± 2,8	11,2 ± 2,4	181
Portugal	81,7 ± 8,7	22,5 ± 6,5	40
España	92,9 ± 6,8	9,7 ± 4,4	25
España (Murcia)	47,1	19,8	17
Estados Unidos	74,9 ± 4,4	29,6 ± 3,0	314
Total	70,6 ± 2,1	20,5 ± 1,2	1.420
Muestra global	58,9 ± 1,7	14,1 ± 0,8	2.423
Pruebas de la chi al cuadrado			
Para todas las encuestas (χ^2 , df=27)	102,6 (p < 0,0001)	159,2 (p < 0,0001)	
Para grupos de ingreso de país (χ^2 , df=2)	72,2 (p < 0,0001)	98,0 (p < 0,0001)	
Para los países con ingresos altos (χ^2 , df=14)	12,2 (p = 0,0324)	46,8 (p < 0,0001)	
Para países con ingresos medianos altos (χ^2 , df=6)	14,6 (p < 0,0001)	3,6 (p = 0,5474)	
Para países con ingresos bajos y medianos bajos (χ^2 , df=5)	2,3 (p = 0,0399)	1,5 (p = 0,4990)	

adecuado". Esto incluyó a personas que recibieron tratamiento por problemas de consumo de sustancias o emocionales en el año previo durante el mínimo del número de sesiones antes señalado, o los que recibieron tal tratamiento en la fecha de la entrevista.

Se aplicaron ponderaciones de muestreo de la encuesta en todos los análisis para lograr que las muestras fuesen representativas de las poblaciones elegidas como objetivo por lo que respecta a características sociodemográficas o geográficas. Se estimaron los errores estándar utilizando la linealización en serie de Taylor implementada en el software Statistical Analysis System (SAS) para tomar en cuenta ponderación y agrupamiento¹⁹. Para evaluar las diferencias entre los países; entre grupos de países con ingresos altos, medianos altos, bajos y medianos bajos; y entre los países de cada uno de los tres grupos de ingreso, se aplicaron pruebas de la χ^2 .

RESULTADOS

Las características de los centros del estudio se muestran en la Tabla 1. La tasa de respuesta promedio ponderada entre todas las encuestas fue 69,9%. Se evaluaron los trastornos por consumo de sustancias en un total de 70.880 participantes.

Para todos los países, un 2,6% de los participantes cumplió el criterio de 12 meses para un trastorno por consumo de sustancias según el DSM-IV (Tabla 2). La prevalencia fue más alta en países con ingresos medianos altos (3,3%) que en países con ingresos altos (2,6%) y bajos o medianos bajos (2,0%).

En todas las encuestas, un 39,1% de los participantes con trastornos por consumo de sustancias durante 12 meses informó que percibían una necesidad de tratamiento. Los niveles de necesidad percibida fueron más altos en los países con ingresos altos

(43,1%) que en los países con ingresos medianos altos (35,6%) y bajos o medianos bajos (31,5%).

Entre las personas con trastornos por consumo de sustancia que percibían una necesidad de tratamiento, un 61,3% tuvo algún contacto con un profesional de la salud o grupo de autoayuda en el año previo. De nuevo, las proporciones fueron más altas en países con ingresos altos y medianos altos (67,5% y 59,1% respectivamente) que en países con ingresos bajos y medianos bajos (35,6%).

Entre las personas con trastornos por consumo de sustancia que recibieron algún tratamiento, un 29,5% recibió tratamiento mínimamente adecuado. Los niveles fueron más bajos en los países con ingresos bajos y medianos bajos (8,6%) y medianos altos (20,3%) que en los países con ingresos altos (35,3%).

Entre todas las personas con trastornos por consumo de sustancias, solo un 7,1% había recibido al menos tratamiento mínimamente adecuado en el año previo (10,3%, 4,3% y 1,0%, respectivamente, en países con ingresos altos, medianos altos y bajos y medianos bajos (Tabla 2). Esta fue una función conjunta de solo alrededor de un tercio (39,1%) de los pacientes con tales trastornos que percibían que necesitaban tratamiento; dos tercios de los últimos (61,3%) recibieron algún tratamiento; y alrededor de 1 de cada 3 de estos con algún tratamiento (29,5%) recibieron un nivel de tratamiento que fue mínimamente adecuado (es decir, $0,391 \times 0,613 \times 0,295 = 7,1\%$). Los dos componentes que impulsaron este nivel hacia abajo en particular fueron la proporción de personas con trastornos por uso de sustancias que percibían una necesidad de tratamiento y la proporción de los que recibieron alguna intervención que tuvieron una exposición mínimamente adecuada al tratamiento. No obstante, es importante reconocer que es la conjunción de los tres componentes considerados inferiores a 100% lo que conduce a la prevalencia general muy baja de tratamiento mínimamente adecuado.

Las diferencias entre todas las encuestas y entre los grupos de ingresos de países con respecto a las variables antes señaladas fueron todas significativas al nivel de $p < 0,0001$. Así mismo, hubo diferencias significativas dentro de cada grupo de ingresos de país. Excepciones a esto fueron que en los países con ingresos bajos y medianos no hubo variación en lo que fueron muy bajos niveles de cobertura de tratamiento mínimamente adecuado.

Utilizando la definición más amplia de tratamiento mínimamente adecuado, que pudo haber sido para problemas emocionales o por consumo de sustancias, los niveles estimados de tratamiento mínimamente adecuado fueron alrededor de dos tantos más altos (Tabla 3). Entre todas las personas con trastornos por consumo de sustancias en el año previo, utilizando la definición más amplia, un 14,1% había recibido tratamiento mínimamente adecuado en el año previo (20,5%, 7,7% y 3,6% respectivamente, en países con ingresos altos, medianos altos y bajos o medianos bajos).

DISCUSIÓN

Los trastornos por consumo de sustancias prevalecen en muchos países y no obstante no se han realizado estimaciones de la cobertura de tratamiento para estos trastornos en los diversos países. Observamos que, aun utilizando una definición de trata-

miento mínimamente adecuado que requirió relativamente bajos niveles de exposición a tratamiento, la cobertura fue extremadamente baja: una de cada diez personas con estos trastornos en países con altos ingresos, una de cada 24 personas en países con ingresos medianos altos, y solo 1 % de las personas en países con ingresos bajos y medianos bajos. Pocos países, incluso en los contextos de altos ingresos, tenían una elevada cobertura de tratamiento mínimamente adecuado.

Deben tomarse en cuenta varias limitaciones de nuestro estudio. Estas podrían ser diferentes contextos sociales, religiosos y legales en los diferentes países que afectaron a la disponibilidad para informar trastornos por consumo de sustancias. Se utilizaron varias estrategias para minimizar la probabilidad de una notificación honesta. En primer lugar, se llevaron a cabo pruebas preliminares a fin de determinar la mejor forma de describir el estudio para aumentar la disponibilidad a responder de manera honesta y con precisión. En segundo lugar, en países que no tienen una tradición de investigación pública, y donde los conceptos de anonimidad y confidencialidad eran menos conocidos, se contactó a los líderes de la población para explicar el estudio y obtener apoyo formal; los líderes anunciaron el estudio y fomentaron la participación. En tercer lugar, los entrevistadores fueron capacitados en centros en torno al uso de sondeo no directivo, el cual está concebido para fomentar respuestas meticulosas honestas. Por último, preguntas muy sensibles se hicieron en un autoinforme más que en un formato de informe de entrevistador (entre aquellos que podían leer). Estas estrategias probablemente no fueron eficaces para retirar todas las diferencias entre los países en la disposición a reportar, y debieran tomarse en cuenta las diferencias restantes que podrían haber contribuido a los sesgos de notificación. No obstante, las variaciones internacionales que observamos en la prevalencia de trastorno por consumo de sustancias son congruentes con otros estudios globales y a nivel de país sobre la epidemiología del consumo de sustancias²⁰⁻²³.

Nos enfocamos en los tratamientos psicosociales y no incluimos farmacoterapias. Sin embargo, aunque existe una buena evidencia sobre la eficacia y la efectividad de la terapia de sustitución de opioides para la dependencia de opioide^{24,25}, la evidencia en torno a otros trastornos por consumo de sustancias es menos convincente. La evidencia es contradictoria en relación con la farmacoterapia para la dependencia a cannabis²⁶ e insuficiente para la dependencia a psicoestimulantes²⁷⁻²⁹. Los medicamentos para la dependencia al alcohol (con mucho el trastorno por consumo de sustancias más frecuente), como la naltrexona, cuentan con evidencia de eficacia³⁰, pero la aplicación y el cumplimiento son muy bajos.

La información disponible parece indicar que la farmacoterapia puede utilizarse incluso con menos frecuencia para tratar trastornos por consumo de sustancias que las intervenciones psicosociales que incluimos aquí. Por ejemplo, un análisis sistemático reveló que solo 8 de cada 100 personas que se inyectaban drogas recibieron terapia de sustitución de opioide en el año previo³¹. En Australia, se estima que a solo alrededor de un 0,5% de las personas dependientes de alcohol se les ha prescrito naltrexona o acamprosato durante el periodo recomendado de 3 meses³².

No hemos analizado el rol que desempeñan los trastornos concomitantes en afectar el reconocimiento de la necesidad de tratamiento y el acceso a los servicios. Esto en realidad no es

una limitación de nuestro estudio, por cuanto nos interesó principalmente la cobertura del tratamiento entre todas las personas con trastornos por consumo de sustancias. No obstante, es importante reconocer que estas personas, cuando tienen trastornos mentales adicionales, pueden buscar tratamiento para estos otros trastornos, lo cual supuestamente aumenta la probabilidad de reconocimiento de trastornos por consumo de sustancias y la necesidad de tratamiento relevante.

Los datos que presentamos aquí son sobre el uso de servicio autonotificado. En la WMHS se intentó minimizar las inexactitudes en la autonotificación mediante el empleo de sondeos de compromiso (es decir, preguntas que median el compromiso de un sujeto con la encuesta), y excluyendo a los informantes que no aceptaban tales sondeos. Sin estudios que impliquen el vínculo con series de datos sistemáticos administrativos o basados en centros sobre el tratamiento del consumo de sustancias, no hay una alternativa viable. En muchos países todavía no son factibles tales diseños de estudio, sobre todo en aquellos con una infraestructura más limitada, debido tanto a motivos clínicos como tecnológicos.

Algunas encuestas se llevaron a cabo hace más de una década, lo que plantea la posibilidad de que las tasas de tratamiento en los países relevantes han cambiado desde entonces. Consideramos esto improbable, ya que datos más recientes sobre la prestación de servicios recopilados para el Atlas Sobre el Consumo de Sustancias de la WHO⁶, y como parte del trabajo del Grupo de Referencia de las Naciones Unidas sobre el VIH y el Consumo de Drogas Inyectables³¹, similarmente revelaron una cobertura de servicios percibida⁶ y real³¹ muy baja.

Las tasas de respuesta en la WMHS fueron muy variables. Tratamos de efectuar el control para la respuesta diferencial a través de los ajustes después de la estratificación, pero sigue siendo posible que la respuesta a la encuesta se relacionó con la existencia y gravedad de trastornos por consumo de sustancias o tratamiento en formas que no estuvieron conectadas. Por lo demás, la evidencia existente parece indicar que las encuestas a domicilio y basadas en la población producen subestimaciones del consumo problemático de sustancias por diversos motivos^{20,33,34}, lo que indica que las estimaciones de la prevalencia notificadas aquí son conservadoras, y las estimaciones de la cobertura potencialmente más altas que los niveles reales.

El problema de la necesidad percibida de tratamiento es importante. Incluso si los tratamientos estuviesen fácilmente disponibles para todas las personas con trastornos por uso de sustancias, nuestros hallazgos indican que solo uno de cada tres en los países sentiría que necesitan ayuda, con niveles ligeramente más bajos en los contextos de bajos ingresos. Esto es muy indicativo de que los esfuerzos para mejorar la cobertura de tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias necesitara abordar tanto la escalada de servicios como el apoyo a las personas con estos trastornos para reconocer la necesidad de ayuda y la búsqueda de tratamiento. Esto último es difícil, y pueden necesitarse intervenciones de salud pública complejas que incrementen el reconocimiento y la disponibilidad para abordar el problema en quienes viven con estos trastornos, así como su familia y comunidad.

Incluso entre los que reconocieron el problema, una proporción importante no tuvo acceso a algún servicio. Es probable que

esto sea el resultado de una serie compleja de obstáculos individuales, sociales y a nivel estructural para la búsqueda de ayuda. Estos consisten en disponibilidad de tratamiento, percepción y acceso al tratamiento efectivo³⁵, temor al estigma (por la familia y la sociedad), barreras económicas en contextos en los que el tratamiento debe pagarlo el individuo, así como los obstáculos legales, políticos, de servicio e incluso de implementación de la ley para las personas con trastornos por consumo de sustancias que puedan tener acceso a los servicios³⁶⁻³⁹.

El acceso al tratamiento en sí no es suficiente. Hay la necesidad de garantizar calidad del tratamiento, lo que incluye la implementación de intervenciones eficaces en dosis suficientes. Puede haber métodos alternativos para definir los tratamientos mínimamente adecuados dentro de las limitaciones de la medida de la WMHS. Sin embargo, está claro que la mayoría de las personas que necesitan tratamiento no recibieron un nivel mínimamente adecuado, aun cuando nuestra definición implicó una serie relativamente pequeña de contactos con el servicio. En general, solo una de cada 14 personas con trastornos por consumo de sustancias estuvo recibiendo tratamiento mínimamente adecuado.

Las iniciativas para mejora de la calidad, como la adopción de la Guía de Intervención del Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental (mhGAP) de la WHO basada en evidencia⁴⁰⁻⁴² y el trabajo de la Oficina para Drogas y Delitos de las Naciones Unidas y de la WHO en mejorar la calidad del tratamiento en los países con ingresos bajos y medianos (Treatment)^{42,44} son iniciativas importantes en este sentido. Sin embargo, la inversión significativa en los sistemas de servicio y el fortalecimiento de las capacidades será necesario en países que actualmente tienen escasos o nulos servicios de tratamiento formales o en los que los trastornos por consumo de sustancias se abordan fuera del sistema de salud.

Mejorar la cobertura del tratamiento requerirá por tanto acciones en varios niveles: bajas tasas de reconocimiento de necesidad del tratamiento por las personas con trastornos por consumo de sustancias, bajas tasas de consulta por las personas que no reconocen que tienen un problema; y por último exposición a tratamiento inadecuado cuando se recibe. Hay una necesidad de actuar a través de todos estos niveles para mejorar la cobertura y la calidad del tratamiento para las personas con estos trastornos.

CONCLUSIONES

Los Objetivos para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas reflejan el compromiso político para incrementar la cobertura de tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias. Hemos presentado datos a nivel de persona singular sobre el uso de servicios por individuos con estos trastornos a nivel internacional, demostrando una cobertura de tratamiento muy baja. Esto es verdad para los diferentes niveles de ingresos de los países, pero de manera preocupante de manera más baja para los países con más bajos ingresos, que también tienen la proporción más grande de la población en el mundo.

El acceso a los servicios no es la única barrera. Una combinación de reconocimiento limitado de la necesidad de tratamiento, obstáculos para el acceso al tratamiento y la inadecuación de

los tratamientos administrados son todos factores que intervienen en esta baja cobertura.

Estos datos podrían considerarse como una medida de referencia de esta meta de desarrollo sostenible clave (y de hecho para el Plan de Acción en Salud Mental de la WHO 2013-2020, cuyo propósito es incrementar un 20% la cobertura de servicio para los trastornos mentales graves hacia el año 2020⁴⁵). Dado cuán deficiente es la cobertura actual, parece claro que se necesitan iniciativas sustanciales en los niveles anteriores para lograr la meta establecida por las Naciones Unidas en el año 2030. Será decisiva la revisión periódica de este indicador de cobertura.

APÉNDICE

Los colaboradores de las Encuestas de Salud Mental Mundial de la WHO son Tomasz Adamowki, Sergio Aguilar-Gaxiola, Ali Al-Hamzawi, Mohammad Al-Kaisy, Jordi Alonso, Yasmin Altwaijri, Laura Helena Andrade, Lukoye Atwoli, Randy P. Auerbach, William G. Axinn, Corina Benjet, Guilherme Borges, Evelyn J. Bromet, Ronny Bruffaerts, Brendan Bunting, Jos e Miguel Caldas de Almeida, Grac,a Cardoso, Stephanie Chardoul, Somnath Chatterji, Alexandre Chiavegatto Filho, Alfredo H. Cia, Pim Cuijpers, Louisa Degenhardt, Giovanni de Girolamo, Ron de Graaf, Peter de Jonge, David D. Ebert, Sara Evans-Lacko, John Fayyad, Silvia Florescu, Sandro Galea, Laura Germine, Dirgha J. Ghimire, Stephen E. Gilman, Meyer D. Glantz, Semyon Gluzman, Oye Gureje, Josep Maria Haro, Meredith G. Harris, Yanling He, Hristo Hinkov, Chi-Yi Hu, Yueqin Huang, Aimee Nasser Karam, Elie G. Karam, Norito Kawakami, Ronald C. Kessler, Andrzej Kiejna, Karestan C. Koenen, Viviane Kovess-Masfety, Carmen Lara, Sing Lee, Jean-Pierre Lepine, Itzhak Levav, Daphna Levinson, Zhaorui Liu, Silvia S. Martins, John J. McGrath, Katie A. McLaughlin, Maria Elena Medina-Mora, Zeina Mneimneh, Jacek Moskalewicz, Fernando Navarro-Mateu, Matthew K. Nock, Siobhan O'Neill, Johan Ormel, Beth-Ellen Pennell, Marina Piazza, Patryk Piotrowski, Jose Posada-Villa, Ayelet M. Ruscio, Kate M. Scott, Tim Slade, Jordan W. Smoller, Juan Carlos Stagnaro, Dan J. Stein, Amy E. Street, Hisateru Tachimori, Margreet ten Have, Graham Thornicroft, Yolanda Torres, Gemma Vilagut, Maria Carmen Viana, Elisabeth Wells, David R. Williams, Michelle A. Williams, Bogdan Wojtyniak, and Alan M. Zaslavsky.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a M. Kumvaj por su ayuda con la búsqueda sistemática en la literatura. También agradecen al personal de los Centros de Coordinación de Recolección de Datos y Análisis de Datos de la WMHS por la ayuda con la instrumentación, el trabajo de campo y la consulta sobre los análisis de datos. Las WMHS de la WHO están apoyadas por el US National Institute of Mental Health (R01 MH070884), la MacArthur Foundation, la Pfizer Foundation, el US Public Health Service (R13-MH066849, R01-MH069864 y R01 DA016558), el Fogarty International Center (R03-TW006481), la Organización Pa-

namericana de la Salud, Eli Lilly and Company, Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, y Shire. Los puntos de vista expresados en este artículo son de los autores y no deben interpretarse que representan los puntos de vista o políticas de la WHO, otras organizaciones patrocinadoras, organismos o gobiernos. Apoyo económico al proyecto del consejo (NHMRC) (no. 1081984). L. Degenhardt es apoyada por una beca para investigación principal del NHMRC (no. 1041472).

BIBLIOGRAFÍA

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:2287-323.
2. Volkow ND, Poznyak V, Saxena S et al. Drug use disorders: impact of a public health rather than a criminal justice approach. *World Psychiatry* 2017;16:213-4.
3. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution of the United Nations General Assembly. New York: United Nations, 2015.
4. McDaid D, Knapp M, Raja S. Barriers in the mind: promoting an economic case for mental health in low- and middle-income countries. *World Psychiatry* 2008;7:79-86.
5. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry* 2010;9:169-76.
6. World Health Organization. Atlas on substance use (2010): resources for the prevention and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization, 2010.
7. World Bank. Data: countries and economies. <http://data.worldbank.org>.
8. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
9. Harkness J, Pennell B, Villar A et al. Translation procedures and translation assessment in the World Mental Health Survey Initiative. In: Kessler RC, Ustun TB (eds). *The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders*. New York: Cambridge University Press, 2008:91-113.
10. First M, Spitzer R, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSMIV Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
11. Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS et al. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006;15:167-80.
12. Heeringa S, Wells E, Hubbard F et al. Sample designs and sampling procedures. In: Kessler R, Ustun T (eds). *The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders*. New York: Cambridge University Press, 2008:14-32.
13. Lago L, Glantz M, Kessler RC et al. Substance dependence among those without symptoms of substance abuse in the World Mental Health Survey. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
14. 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.

15. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J et al. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD005336.
16. Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of cannabis use disorder: current science and future outlook. *Pharmacotherapy* 2016;36:511-35.
17. Magill M, Kiluk BD, McCrady BS et al. Active ingredients of treatment and client mechanisms of change in behavioral treatments for alcohol use disorders: progress 10 years later. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:1852-62.
18. McCrady BS, Owens MD, Borders AZ et al. Psychosocial approaches to alcohol use disorders since 1940: a review. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 2014;75(Suppl. 17):68-78.
19. SAS Institute Inc. *Base SASVR 9.4 procedures guide*. Cary: SAS Institute Inc., 2013.
20. United Nations Office on Drugs and Crime. *World drug report 2016*. Vienna: United Nations, 2016.
21. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
22. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92:279-96.
23. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Result from the 2002 National Survey on Drug Use and Health: national findings*. Rockville: Office of Applied Studies, 2003.
24. Mattick RP, Breen C, Kimber J et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD002209.
25. Mattick RP, Kimber J, Breen C et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002207.
26. Marshall K, Gowing L, Ali R et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD008940.
27. Minozzi S, Amato L, Davoli M et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006754.
28. Pani PP, Trogu E, Vacca R et al. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007024.
29. Pani PP, Trogu E, Vecchi S et al. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD002950.
30. Morley KC, Teesson M, Reid SC et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006;101:1451-62.
31. Mathers B, Degenhardt L, Ali H et al. HIV prevention, treatment and care for people who inject drugs: a systematic review of global, regional and country level coverage. *Lancet* 2010;375:1014-28.
32. Morley KC, Logge W, Pearson S-A et al. National trends in alcohol pharmacotherapy: findings from an Australian claims database. *Drug Alcohol Depend* 2016;166:254-7.
33. Reuter P, Trautmann F (eds). *A report on global illicit drugs markets 1998-2007*. Utrecht: Trimbos Institute, 2009.
34. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 2012;379:55-70.
35. ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S et al. Lifetime treatment contact and delay in treatment seeking after first onset of a mental disorder. *Psychiatr Serv* 2013;64:981-9.
36. Wolfe D, Carrieri MP, Shepard D. Treatment and care for injecting drug users with HIV infection: a review of barriers and ways forward. *Lancet* 2010;376:355-66.
37. Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P et al. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed. *Lancet* 2010;376:285-301.
38. Bobrova N, Rhodes T, Power R et al. Barriers to accessing drug treatment in Russia: a qualitative study among injecting drug users in two cities. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:S57-63.
39. Strathdee SA, Hallett TB, Bobrova N et al. HIV and risk environment for injecting drug users: the past, present, and future. *Lancet* 2010;376:268-84.
40. World Health Organization. *mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings*. Geneva: World Health Organization, 2010.
41. Barbui C, Dua T, van Ommeren M et al. Challenges in developing evidencebased recommendations using the GRADE approach: the case of mental, neurological, and substance use disorders. *PLoS-Med* 2010;7:e1000322.
42. 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.
43. Saenz E, Busse A, Tomas J et al. Major international challenges in addiction treatment: the experience of Treatnet and beyond. In: el-Guebaly N, Carra G, Galanter M (eds). *Textbook of addiction treatment: international perspectives*. Berlin: Springer, 2015:2459-71.
44. Tomas-Rossello J, Rawson RA, Zarza MJ et al. United Nations Office on Drugs and Crime International Network of Drug Dependence Treatment and Rehabilitation Resource Centres: Treatnet. *Subst Abus* 2010;31:251-63.
45. World Health Organization. *Mental health action plan 2013-2020*. Geneva: World Health Organization, 2013.

DOI:10.1002/wps.20457

Conducta sedentaria y niveles de actividad física en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático global y metanálisis

DAVY VANCAMPFORT^{1,2}, JOSEPH FIRTH^{3,4}, FELIPE B. SCHUCH^{5,7}, SIMON ROSENBAUM^{8,9}, JAMES MUGISHA^{10,11}, MATS HALLGREN¹², MICHEL PROBST¹, PHILIP B. WARD^{8,13}, FIONA GAUGHRAN¹⁴, MARC DE HERT², ANDRÉ F. CARVALHO¹⁵, BRENDON STUBBS^{16,17}

¹Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²University Psychiatric Centre, KU Leuven, University of Leuven, Leuven-Kortenberg, Belgium; ³NICM, School of Science and Health, Western Sydney University, Campbelltown, Australia; ⁴Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK; ⁵Unilasalle Canoas, Brasil; ⁶Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁷Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ⁸School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; ⁹Black Dog Institute, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia; ¹⁰Kyambogo University, Kampala, Uganda; ¹¹Butabika National Referral and Mental Health Hospital, Kampala, Uganda; ¹²Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹³Schizophrenia Research Unit, Ingham Institute of Applied Medical Research, Liverpool NDW, Sydney, Australia; ¹⁴National Psychosis Unit, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, and Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹⁵Department of Clinical Medicine and Translational Psychiatry Research Group, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ¹⁶Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ¹⁷Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Las personas con enfermedades mentales graves (esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor) mueren prematuramente un lapso de hasta 15 años a consecuencia de comorbilidades somáticas crónicas. La conducta sedentaria y la escasa actividad física son factores de riesgo independientes pero a la vez modificables de enfermedades cardiovasculares y mortalidad prematura en estos individuos. Se carece de un metanálisis exhaustivo que explore estos factores de riesgo en esta población vulnerable. Llevamos a cabo un metanálisis para investigar la conducta sedentaria y los niveles de actividad física y sus correlaciones en personas con enfermedades mentales graves. Se buscaron en bases de datos electrónicas principales desde su origen hasta abril de 2017 artículos que medían la conducta sedentaria o la actividad física mediante un cuestionario de autoinformación o una medida objetiva (por ejemplo, acelerómetro). Se llevaron a cabo metanálisis de efectos aleatorios y análisis de metarregresión. Se incluyeron nueve estudios ($N = 35.682$; 39,5% varones; media de edad 43,0 años). Las personas con enfermedad mental grave pasan un promedio de 476,0 minutos por día (IC del 95%: 407,3 - 545,4) en sedentarismo durante las horas de vigilia y fueron significativamente más sedentarias que controles sanos equiparados en cuanto a edad y género sexual ($p = 0,003$). Su cantidad media de actividad física moderada o vigorosa fue 38,4 minutos por día (IC del 95%: 32,0 - 44,8), siendo significativamente mayor que la de controles sanos ($p = 0,002$ para la actividad moderada, $p < 0,001$ para la actividad vigorosa). Las personas con enfermedades mentales graves tuvieron significativamente menos probabilidades que los controles sanos equiparados de cumplir las directrices de actividad física (cociente de probabilidades = 1,5; IC del 95%: 1,1 - 2,0, $p < 0,001$, $I^2 = 95,8$). Los niveles de actividad física más bajos y la tasa de apego a las recomendaciones para actividad física se relacionaron con género masculino, ser soltero, no tener trabajo, tener menos años de escolaridad, mayor índice de masa corporal, duración más prolongada de las enfermedades, uso de medicación antidepresiva y antipsicótica, menos aptitud cardiorrespiratoria y diagnóstico de esquizofrenia. Las personas con trastorno bipolar fueron las más físicamente activas, y sin embargo, invirtieron más tiempo en sedentarismo. Se detectaron diferencias geográficas y los pacientes internados tuvieron más actividad que los ambulatorios y que los que vivían en la población. Dadas las ventajas documentadas que para la salud tiene la actividad física y sus bajos niveles en personas con enfermedades mentales graves, están justificadas en esta población intervenciones futuras que específicamente se dirijan a la prevención de la inactividad física y la conducta sedentaria.

Palabras clave: Actividad física, conducta sedentaria, enfermedades mentales graves, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, directrices para actividad física, enfermedades cardiovasculares, mortalidad prematura.

(World Psychiatry 2017;15:308-315)

Las personas con enfermedades mentales graves (esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor) tienen mayores grados de comorbilidades somáticas y mortalidad prematura que la población general¹⁻³. En un metanálisis reciente⁴ se documentó que las tasas de mortalidad son aproximadamente dos a tres veces mayores en estas personas. Las tasas de mortalidad prematura más elevadas en gran parte se atribuyen a enfermedades cardiovasculares⁵.

En la población general, hay evidencia de que la actividad física y su forma estructurada, el ejercicio, son en general tan eficaces como las intervenciones farmacológicas para evitar las enfermedades cardiovasculares y reducir la mortalidad⁶. Sin embargo, las personas con enfermedades mentales graves afrontan una gama de obstáculos para realizar actividad física y ejercicio, tales como altos grados de estrés percibido, comorbilidades so-

máticas, decaimiento del estado de ánimo y falta de confianza en sí mismo así como de apoyo social⁷⁻¹¹.

En tiempos recientes, se ha observado también la repercusión de periodos prolongados de conducta sedentaria sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un metanálisis extenso de estudios de la población general¹² comunicó que la conducta sedentaria (por ejemplo, sentarse o acostarse durante las horas de vigilia) se relaciona de manera independiente con un incremento en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2 y mortalidad por todas las causas.

Dado que la reducción en la conducta sedentaria y el estilo de vida activo se relacionan con menos riesgo de enfermedades cardiovasculares, comprender la conducta sedentaria, los niveles de actividad física y sus correlaciones entre las personas con enfermedades mentales graves, puede ayudar a ajustar los esfuerzos para

mejorar sus resultados en la salud física a largo plazo¹³. Después de esto, hay un conjunto sustancial de evidencia que indica que la actividad física puede tener beneficios importantes para la salud mental de personas con enfermedades mentales graves, reduciendo la depresión y mejorando el funcionamiento social y cognitivo¹⁴⁻¹⁹.

Pese al reconocimiento creciente de la importancia de reducir la conducta sedentaria y aumentar los niveles de actividad física para mejorar la salud y el bienestar de las personas con enfermedades mentales graves, siguen sin respuesta varias interrogantes importantes²⁰. Por ejemplo, aunque las personas con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia han resultado ser más sedentarias y menos físicamente activas que los controles²¹⁻²⁴, no está claro si existen diferencias entre subgrupos diagnósticos. Identificar si hay diferencias en la conducta sedentaria y en los niveles de actividad física entre estos grupos clínicos, puede ayudar a desarrollar prioridades en la rehabilitación para evitar o reducir el riesgo de trastornos somáticos concomitantes y mortalidad prematura.

Los datos combinados sobre las categorías diagnósticas principales también permiten una investigación a gran escala del rol que desempeñan variables demográficas y clínicas (género, edad, duración de la enfermedad, estado laboral, nivel de escolaridad, estado conyugal), medidas de salud física (índice de masa corporal, niveles de aptitud cardiorrespiratoria), otros factores relativos al estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol) y al tratamiento (utilización de medicación psicoactiva), diferencias geográficas, diferencias entre los contextos de tratamiento (por ejemplo, pacientes ambulatorios frente a pacientes internados) y diferencias en la actividad física y evaluación de la conducta sedentaria (por ejemplo, evaluaciones subjetivas frente a objetivas). Los resultados de estos análisis ayudarán a identificar subgrupos vulnerables específicos, factores ambientales (por ejemplo, diferencias en las políticas relacionadas con la salud o en los recursos disponibles) y métodos de evaluación.

Los objetivos del presente análisis sistemático global y meta-análisis fueron: a) establecer la media de tiempo que las personas con enfermedades mentales graves se la pasan sedentarias o físicamente activas (a una intensidad leve, moderada o alta) por día, b) investigar diferencias entre subgrupos clínicos, c) investigar factores predictores de actividad física y conducta sedentaria utilizando análisis de metarregresión y d) explorar diferencias en actividad física y conducta sedentaria entre personas con enfermedades mentales graves y sujetos de comparación sanos equiparados en cuanto a edad y género sexual.

MÉTODOS

Este análisis sistemático fue realizado de acuerdo con las directrices MOOSE²⁵ y en congruencia con la norma PRISMA (Apartados de Notificación Preferidos para Análisis Sistemáticos y Metaanálisis)²⁶.

Criterios de elegibilidad

Incluimos estudios: a) con diseños de estudio observacional (transversal, retrospectivo o prospectivo) y diseños de estudio clínico o aleatorizado controlado, que tenían datos iniciales; b)

en adultos con un diagnóstico —establecido a través de procedimientos estandarizados (por ejemplo, entrevistas diagnósticas estructuradas o semiestructuradas)— de esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor de acuerdo con el DSM o la ICD, independientemente del contexto clínico (pacientes internados, ambulatorios, de la población o mixtos); c) medición de la actividad física y la conducta sedentaria utilizando cuestionarios de autonotificación (por ejemplo el Cuestionario Internacional sobre Actividad Física, IPAQ²⁷) o medidas objetivas (por ejemplo, acelerómetro).

La actividad física se definió como cualquier actividad que implicó movimiento corporal producido por los músculos de tipo esquelético y que exigió consumo de energía²⁸, en tanto que la conducta sedentaria se definió como un gasto de energía de $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos de tarea (MET) en posición sedente o reclinada durante las horas de vigilia²⁹.

Excluimos estudios restringidos a pacientes con o sin enfermedades cardiovasculares, o que no tenían una medida adecuada de la actividad física o de la conducta sedentaria (es decir, no tiempo medio por día de participación en actividad física de intensidad leve, moderada o alta, o conducta sedentaria).

Criterios de búsqueda, selección de estudios y evaluación crítica

Dos autores independientes (DV, BS) realizaron la búsqueda en las bases de datos de PubMed, Psyc-ARTICLES, Embase y Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) desde el origen de la base de datos hasta el 1 de abril de 2017, sin restricciones de lenguaje.

Se utilizaron palabras clave “actividad física” O “ejercicio” O “sedente” O “sentado” O “acostado” O “tiempo de detección” Y “enfermedades mentales graves” O “enfermedades mentales importantes” O “esquizofrenia” O “psicosis” O “trastorno bipolar” O “depresión” O “trastorno depresivo” en el título, el resumen o en los campos de términos del índice.

También se llevaron a cabo búsquedas manuales utilizando listas de referencia de los artículos identificados y de análisis sistemáticos recientes²¹⁻²⁴. Se realizó una búsqueda en Clinical-trials.gov, www.crd.york.ac.uk/prospero y www.who.int/trial-search para identificar cualquier artículo no publicado.

Después de retirar los duplicados, los revisores identificaron títulos y resúmenes de todos los artículos potencialmente elegibles. Los dos autores aplicaron los criterios de elegibilidad y se desarrolló una lista de artículos de texto completo a través del consenso. Enseguida, los dos revisores consideraron los textos completos de estos artículos y la lista final de artículos incluidos se estableció a través del consenso. Se contó con un tercer revisor (FS) para la mediación durante todo este proceso. La evaluación metodológica incluyó evaluación de sesgo (factores de confusión, datos sobrepuestos, sesgo de publicación).

Variables

Los criterios principales de valoración fueron el tiempo medio (min) por día que las personas con enfermedades mentales graves y los controles sanos (en estudios de casos y controles) realizaban actividades físicas o estaban sedentarios. Recolectamos datos por

separado para la actividad física leve, moderada y vigorosa, al igual que para la actividad física total, según lo definieron los autores originales, si es que se comunicaron estos datos.

También recolectamos datos sobre las personas que no cumplieron las directrices para la actividad física de 150 minutos de actividad física de intensidad al menos moderada por semana³⁰ y conducta de actividad física entre los controles sanos cuando se informó esto.

Extracción de datos

Un autor (DV) extrajo los datos utilizando una forma de extracción de datos determinada de antemano, la cual fue validada de manera independiente por los autores (BS y FS). Los datos extraídos consistieron en primer autor, país, región geográfica (Europa, Norteamérica, Sudamérica, Asia, África, Oceanía), categoría de ingresos del país (bajos o medianos frente a altos, de acuerdo con la clasificación del Banco Mundial), contexto (pacientes internados, ambulatorios, de la población, mixtos), y grupo diagnóstico (espectro esquizofrénico, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor), tipo de estudio (transversal, prospectivo, retrospectivo, clínico o aleatorizado controlado), edad (años), género sexual (porcentaje de varones), estado laboral (porcentaje con empleo), nivel de escolaridad (porcentaje con formación educativa baja: escuela primaria o escolaridad nula), estado conyugal (porcentaje de solteros), utilización de medicación psicoactiva (porcentaje de los que tomaban antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores afectivos), tabaquismo (porcentaje de fumadores activos), consumo de alcohol (unidades de alcohol por día), índice de masa corporal (kg/m^2), estado de aptitud cardiorrespiratoria (captación máxima de oxígeno, $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$), actividad física y método de evaluación de la conducta sedentaria (objetivo o autonotificación) y los criterios principales de valoración.

Análisis estadísticos

Debido a la heterogeneidad prevista, se utilizó un metanálisis de efectos aleatorios. Se midió la heterogeneidad mediante la estadística de I^2 , y los valores superiores a 75 se consideraron como un alto nivel de heterogeneidad³¹.

El metanálisis se llevó a cabo en los siguientes pasos. En primer lugar, combinamos datos sobre cada categoría de actividad física y conducta sedentaria para las personas con enfermedades mentales graves. Enseguida, comparamos los niveles de actividad física y de conducta sedentaria entre las personas con esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor y grupos de control de la población general que tenían edad y género sexual similares, utilizando datos de estudios en los cuales se compararon directamente. En ambos análisis, sólo se incluyeron comparaciones de grupos con enfermedades mentales graves específicas o un grupo con enfermedad mental grave con un grupo de la población general equiparado que había funcionado dentro del mismo estudio, a fin de minimizar la variabilidad consecutiva a diferentes procedimientos de muestreo y evaluación. También llevamos a cabo análisis de subgrupos para investigar diferencias entre los tres principales grupos diagnósticos, entre contextos y regiones geográficas, y entre métodos de evaluación

de actividad física (es decir, medidas autonotificadas frente a objetivas).

Además, llevamos a cabo análisis de metarregresión (si los números de estudios fueron al menos cuatro) para investigar posibles factores moderadores: edad (años), porcentaje de varones, porcentaje de personas sin trabajo, porcentaje de solteros, porcentaje con bajo nivel educativo, duración de la enfermedad (años), porcentaje de utilización de medicamentos antipsicóticos, porcentaje de uso de medicamentos antidepresivos, prevalencia de tabaquismo, número de bebidas alcohólicas por día, índice de masa corporal (kg/m^2) y niveles de aptitud cardiorrespiratoria ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$) utilizando el software Comprehensive Meta-Analysis (versión 3).

Se evaluó el sesgo de publicación utilizando el método de regresión de Egger³² y la prueba de Begg-Mazumdar³³, con un valor de p de $<0,05$, que indicaba la existencia de sesgo. Cuando hallamos sesgo de publicación, llevamos a cabo análisis ajustados con el método de ajuste y relleno para eliminar la mayor parte de los estudios pequeños más extremos del lado positivo del gráfico de embudo, y recalculamos de manera iterativa la magnitud del efecto, hasta que el gráfico de embudo fue simétrico alrededor de la (nueva) magnitud de efecto.

RESULTADOS

Selección de estudios y participantes incluidos

Las búsquedas de bases de datos electrónicas permitieron identificar 526 artículos (excluyendo artículos irrelevantes y duplicados) que se consideraron a nivel de título y resumen. Se analizaron 470 textos completos y se excluyeron 401 (véase Figura 1) de manera que 69 estudios singulares (incluidas 83 estimaciones de estudios) cumplieron los criterios de elegibilidad.

La muestra final comprendió 35.682 personas singulares con enfermedades mentales graves (media de edad 43,0 años, 39,5% varones) y 2933 controles. La mediana del tamaño de la muestra fue 46. A nivel de estudio, la media de la duración de la enfermedad de personas con enfermedades mentales graves fue 16,6 años (rango 1,9-31,6), la media de índice de masa corporal fue 29,1 kg/m^2 (rango 23,5-38,0) y la media de captación máxima de oxígeno (medida de aptitud cardiorrespiratoria) fue 21,4 $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ (rango 14,8-31,6). Veinticuatro estudios informaron el porcentaje de fumadores activos, con una prevalencia media de 42,2% (IC del 95%: 35,9-48,5%).

En los datos disponibles de 20 estudios, un 57,6% (IC del 5%: 45,9-69,2%) de los participantes eran solteros. En los datos comunicados en 16 estudios, un 62,3% (IC del 95%: 51,6%-72,9%) no tenían trabajo. Nueve estudios informaron sobre el nivel educativo y un 31,5% (IC del 95%: 11,8-51,3%) tenían un nivel de escolaridad igual o inferior a escuela primaria.

En estudios que notificaron el uso de medicación psicoactiva, a un 91,8% (IC del 95%: 85,4%-98,1%) se les prescribió antipsicóticos, a un 46,7% (IC del 95%: 33,7-59,8%) antidepresivos y a un 17,9% (IC del 95%: 0,0-36,9%) estabilizadores afectivos. En general, 23 estimaciones de actividad física en los estudios se basaron en medidas objetivas, tres utilizaron medidas objetivas y subjetivas y 57 se basaron en cuestionarios de autonotificación.

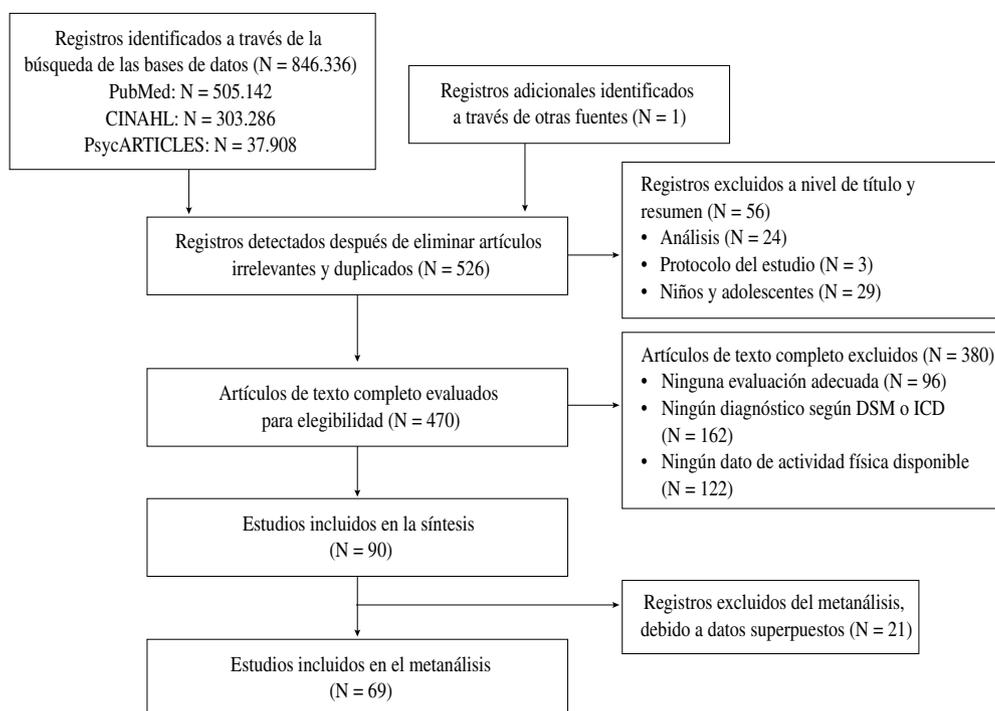


Figura 1. Organigrama de los resultados en la investigación.

Grado de conducta sedentaria diaria

Para las 21 estimaciones de estudios, las personas con enfermedades mentales graves eran sedentarias durante 476,0 min (IC del 95%: 407,3-545,4) por día durante las horas de vigilia. Aunque la prueba de Begg-Mazumdar (b de tau de Kendall = 0,0, $p = 0,97$) no indicó sesgo de publicación, la prueba de Egger (sesgo = 7,1; IC del 95%: 0,4-13,7, $p = 0,04$) sí lo indicó. Sin embargo, en el análisis de ajuste y relleno se encontró el mismo grado de conducta sedentaria por día (476,0 minutos).

Las personas con enfermedades mentales graves eran más sedentarias que los controles sanos (diferencia media estándar, SMD = 0,1; IC del 95%: 0,0-0,2, $p = 0,003$, $I^2 = 37,1$), lo que equivale a una diferencia media de 10,1 minutos por día (IC del 95%: 1,9-22,2).

Hubo diferencias geográficas en la conducta sedentaria ($p < 0,001$, $I^2 = 99,2$). Las personas de Europa fueron significativamente menos sedentarias (413 minutos por día, IC del 95%: 335-491) que las de Norteamérica (586 minutos por día, IC del 95%: 461-712), Sudamérica (555 minutos por día, IC del 95%: 266-844) o Asia (579 minutos por día, IC del 95%: 369-789).

Las personas con trastorno bipolar (615 minutos por día; IC del 95%: 456-774) fueron significativamente más sedentarias ($p < 0,001$, $I^2 = 99,2$) que aquellas con esquizofrenia (493 minutos por día, IC del 95%: 400-586) o trastorno depresivo mayor (414 minutos por día, IC del 95%: 323-505). No hubo diferencias significativas de acuerdo con el contexto en el que vivían los pacientes.

Se identificaron mayores grados de conducta sedentaria cuando se evaluaron utilizando medidas objetivas (584 minutos por día; IC del 95%: 479 - 668) por contraposición a autonotificadas (403 minutos por día, IC del 95%: 322-485) ($p < 0,001$).

Ninguna de las variables analizadas moderó significativamente los grados de conducta sedentaria (Tabla 1).

Grado moderado o vigoroso de actividad física diaria

El grado medio de actividad física moderada o vigorosa en personas con enfermedades mentales graves fue 38,4 minutos por día (IC del 95%: 32,0 - 44,8). La prueba de Begg-Mazumdar (b tau de Kendall = 0,5, $p < 0,001$) y la prueba de Egger (sesgo = 7,2; IC del 95%: 4,0 - 10,4, $p < 0,001$) indicó que hubo sesgo de publicación. Sin embargo, el análisis mediante ajuste y relleno confirmó la misma cantidad media de actividad física moderada o vigorosa por día (38,4 minutos).

Las personas con enfermedades mentales graves realizaban menos actividad física moderada (diferencia media = 10,2 minutos, IC del 95%: 17,2-3,2; SMD = 0,35; IC del 95%: 0,6-0,1, $p = 0,002$, $I^2 = 76,8$) y actividad física vigorosa (diferencia media = 3,2 minutos, IC del 95%: 6,4-1,1, SMD = 0,2, IC del 95%: 0,3 - 0,1, $p < 0,001$, $I^2 = 53,0$) que los controles sanos.

Se comunicaron grados de actividad física moderada o vigorosa significativamente más elevados en Europa (47,6 minutos por día, IC del 95%: 39,3-55,9) que en Norteamérica (26,0 minutos por día, IC del 95%: 17,9-34,0) y Oceanía (13,1 minutos por día; IC del 95%: 0,0-34,2) ($p < 0,001$, $I^2 = 97,9$).

Las personas con trastorno bipolar (84,2 minutos por día, IC del 95%: 60,3-108,1) realizaban significativamente más actividad física moderada o vigorosa ($p < 0,001$, $I^2 = 97,9$) que aquellas con esquizofrenia (37,5 minutos por día, IC del 95%: 29,1-46,0) o trastorno depresivo mayor (28,8 minutos por día, IC del 95%: 17,8-41,8).

Se observaron diferencias significativas en los niveles de actividad física moderada o vigorosa de acuerdo con el contexto del tratamiento en el que se evaluó a los pacientes ($p = 0,001$, $I^2 = 97,9$). Los pacientes internados (90,1 minutos por día, IC del 95%: 72,7-107,5) tenían más actividad física que los ambulatorios (32,5 minutos por día, IC del 95%: 25,6 - 39,5), en tanto que

Tabla 1. Metarregresiones de factores moderadores de la conducta de actividad física para las personas con enfermedades mentales graves

	N de estudios	β	IC del 95%	p	R ²
<i>Conducta sedentaria</i>					
Edad (años)	22	1.7	-4.6 to 8.1	0.58	0.00
Duración de enfermedad (años)	9	10.5	-1.2 to 22.4	0.08	0.36
% de varones	20	20.2	-3.4 to 3.0	0.90	0.00
Índice de masa corporal (kg/m ²)	15	14.3	-1.8 to 30.5	0.08	0.05
% con tabaquismo	6	29.0	-18.8 to 0.7	0.07	0.62
% con antipsicóticos	5	14.4	-11.4 to 40.3	0.27	0.04
<i>PA moderada o vigorosa</i>					
Edad (años)	34	0.7	-0.0 to 1.5	0.05	0.00
Duración de enfermedad (años)	12	20.3	-2.0 to 1.4	0.72	0.11
% de varones	34	0.3	0.1 to 0.6	0.03	0.05
% de solteros	4	-1.3	-2.2 to -0.4	0.003	0.60
% sin empleo	6	-0.3	-0.4 to -0.2	<0.001	1.00
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28	-3.2	-4.9 to -1.4	<0.001	0.07
% de fumadores	9	0.6	0.3 to 0.9	<0.001	0.67
% con antipsicóticos	14	0.5	-6.1 to 7.1	0.88	0.00
% con antidepresivos	10	-0.6	-1.2 to -0.1	0.02	0.00
Captación máxima de oxígeno (ml/kg/min)	8	9.9	-6.7 to 13.0	<0.001	0.01
<i>No cumplieron las directrices para AF</i>					
Edad (años)	27	0.0	-0.0 to 0.0	0.17	0.00
Duración de enfermedad (años)	9	0.0	-0.0 to 0.1	0.04	0.71
% de varones	27	-0.0	-0.0 to -0.0	0.11	0.00
% de solteros	9	-0.0	-0.0 to 0.0	0.80	0.00
% con nivel de escolaridad bajo	5	0.0	0.0 to 0.1	0.005	0.82
Índice de masa corporal (kg/m ²)	18	-0.0	-0.2 to 0.1	0.59	0.00
% con antipsicóticos	11 2	-0.0	-0.0 to -0.0	0.01	0.61

AF, actividad física

los de la población eran los menos activos (16,0 minutos por día, IC del 95%: 9,5-22,5).

No hubo diferencias significativas entre las medidas objetivas y subjetivas de actividad física moderada o vigorosa, pero se comunicaron niveles de actividad física vigorosa significativamente más bajos ($p = 0,04$, $I^2 = 95,8$) con medidas objetivas (2,4 minutos por día, IC del 95%: 0,0-4,8) frente a informes subjetivos (7,2 minutos por día, IC del 95%: 5,7- 8,7).

El análisis de metarregresión (Tabla 1) ilustró que un porcentaje mayor de personas que tomaban antidepresivos, un porcentaje menor de participantes varones y solteros, un porcentaje mayor de desempleados, un porcentaje menor de fumadores, un índice de masa corporal más elevado y una menor aptitud cardiorrespiratoria se relacionaron con menores niveles de actividad física moderada o vigorosa.

Para las 28 estimaciones del estudio y 29.523 personas con enfermedades mentales graves, un 54,7% (IC del 95%: 48,8-60,6%; $p < 0,001$, $I^2 = 95,8$) no cumplió los 150 minutos recomendados de actividad física moderada por semana. Aunque la prueba de Begg-Mazumdar (b tau de Kendall = 0,1, $p = 0,58$) indicó que no hubo sesgo de publicación, la prueba de Egger (sesgo = 3,1; IC del 95%: 1,3-4,9; $p = 0,002$) sí lo mostró. El análisis de ajuste y relleno reveló una tasa más baja (ajustes de $N = 7$): 44,9% (IC del 95%: 38,2-49,7%).

Las personas con enfermedades mentales graves tuvieron más probabilidades de no cumplir las directrices para actividad física que los controles sanos (cociente de probabilidades = 1,5; IC del 95%: 1,1-2,0, $p < 0,001$, $I^2 = 95,8$).

Las personas con trastorno bipolar (31,4%, IC del 95%: 12,8-58,9) tuvieron menos probabilidades de no cumplir las directrices para actividad física que aquellas con esquizofrenia (54,8%, IC del 95%: 43,4-65,6%) o trastorno depresivo mayor (60,2%, IC del 95%: 49,5-69,9%). No hubo diferencias significativas entre los contextos. La proporción que cumplió el objetivo fue similar cuando se evaluó a través de medidas objetivas (57,0%, IC del 95%: 37,7-74,4%) o cuestionarios subjetivos (54,5%, IC del 95%: 48,2-60,6%). El análisis de metarregresión demostró que la duración más prolongada de la enfermedad, el menor nivel educativo y la prescripción de medicamentos antipsicóticos se relacionaban con una mayor probabilidad de no cumplir el objetivo en actividad física (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El presente metanálisis es el primero en examinar los niveles de conducta sedentaria y actividad física y los factores predictores relevantes en personas con enfermedades mentales graves utilizando todos los datos disponibles en el mundo. Los datos indicaron que estas personas son más sedentarias que los controles equiparados en cuanto a edad y género sexual de la población general, que invierten una media de 476 minutos por día (o casi ocho horas) durante las horas de vigilia en conducta sedentaria. Además, los individuos con enfermedades mentales graves tienen significativamente menos actividad física y pasan solo un promedio de 38,4 minutos por día en actividades fisi-

cas moderadas o vigorosas. El análisis de metarregresión reveló que un mayor índice de masa corporal se relacionó con menos actividad física moderada o vigorosa. La prescripción de antidepresivos, el género sexual masculino, el desempleo, la falta de consumo de tabaco y la soltería se relacionaron con niveles de actividad física moderada o vigorosa más bajos.

Además, nuestros análisis revelaron que cerca de la mitad de las personas con enfermedades mentales graves no cumplen las recomendaciones de un mínimo de 150 minutos de actividad física moderada por semana, y que esas personas tienen 50% más probabilidades de no alcanzar este objetivo de actividad física en comparación con controles sanos equiparados. La falta de cumplimiento de las directrices para la actividad física se relaciona con una mayor duración de la enfermedad, menos años de escolaridad y prescripción de medicamentos antipsicóticos. En general, se estima que la falta de cumplimiento de las directrices para la actividad física ocurre en cerca de 30% de toda la población mundial³⁴. Asimismo, en la población general, se estimó que una disminución del 10% en el número de personas que no cumplen estas directrices podría dar lugar a evitar 533.000 muertes prematuras cada año³⁵. Reducir la conducta sedentaria y aumentar los niveles de actividad física de personas con enfermedades mentales graves debiera ser por tanto una prioridad de salud pública a nivel mundial. Nuestros hallazgos se respaldan en las exhortaciones recientes a expandir las intervenciones enfocadas en el individuo y en la población a nivel mundial, a fin de reducir la mortalidad excesiva en las personas con enfermedades mentales graves^{36,37}.

Encontramos diferencias geográficas significativas. Las personas con enfermedades mentales graves en Europa tienden a tener los máximos niveles de actividad física moderada o vigorosa. Una posible explicación es que en muchos contextos europeos de atención psiquiátrica, en contraste con otras partes en el mundo³⁸⁻⁴⁰, la actividad física es una parte integral del tratamiento multidisciplinario de personas con enfermedades mentales graves⁴¹. Estos hallazgos indican que, aunque el interés en la actividad física en el tratamiento de estas personas está aumentando, la potencial utilidad de la intervención de actividad física como un componente integrado de la atención estandarizada todavía no se ha adoptado por completo en casi todas las partes del mundo.

Los mayores niveles de actividad física moderada o vigorosa en pacientes internados indican que hay un interés creciente en el ejercicio aeróbico como una modalidad de tratamiento valiosa en centros psiquiátricos⁴², sobre todo cuando es implementada por profesionales de la salud especializados^{43,44}. En regiones con recursos limitados, en las que no se dispone de muchos de estos especialistas, la fuerza de trabajo existente debiera capacitarse para ayudar a los pacientes a reducir los hábitos sedentarios y adoptar un estilo de vida más activo⁴⁵⁻⁴⁸. En estos contextos de bajos recursos, en particular en contextos de pacientes externos y de la población, una estrategia factible puede ser un método gradual en el que los pacientes comienzan con autocontrol. Luego, si no alcanzan los niveles de actividad física específicos de las directrices, podrían continuar con un enfoque manualizado bajo la supervisión de un profesional no especialista (por ejemplo, una enfermera). A los pacientes sólo se les remitiría a un especialista clínico (por ejemplo, un fisiólogo de ejercicio o un fisioterapeuta) si no ocurre un incremento importante en los niveles de actividad física.

Nuestros datos documentaron que un mayor índice de masa corporal, una menor aptitud cardiorrespiratoria y la prescripción de antidepresivo o antipsicótico podrían constituir obstáculos para realizar actividades físicas. La relación entre la prescripción de antidepresivo o antipsicótico y la menor actividad física puede deberse a la fatiga como un efecto secundario de la medicación. Por otra parte, la prescripción de un medicamento psicoactivo podría también ser una medida sustitutiva de la gravedad de la enfermedad. Dados los escasos datos disponibles, no podemos evaluar el rol que desempeñan los síntomas psiquiátricos individuales y la gravedad de la enfermedad en los niveles de conducta sedentaria y de actividad física.

Nuestros análisis también demostraron que se debieran tomar en cuenta los factores sociodemográficos. Personas que son solteras o que no trabajan, aquellas con un nivel de escolaridad bajo y los varones tienen menos actividad física. Son convenientes nuevas estrategias dirigidas a programas para pacientes externos y de la población, ya que invariablemente observamos que los pacientes internados tienen mayores niveles de actividad física.

En nuestro estudio, las personas con esquizofrenia fueron las menos físicamente activas. Aunque las personas con trastorno bipolar fueron las más físicamente activas, también representaron el subgrupo diagnóstico más sedentario, lo que indica que debe tomarse en cuenta tanto la actividad física como la conducta sedentaria. En los individuos con enfermedades mentales graves, la conducta sedentaria debiera considerarse independiente de la actividad física y se ha relacionado con una cognición más deficiente⁴⁹ y un peor perfil metabólico⁵⁰. Por tanto, las intervenciones para reducir la conducta sedentaria deben ser un enfoque de tratamiento importante. Las intervenciones pragmáticas y factibles para reducir la conducta sedentaria pueden consistir en alentar a los pacientes a levantarse de la silla y moverse en la habitación durante los descansos para anuncios publicitarios en la televisión, o añadir caminatas breves (por ejemplo, menos o igual a cinco minutos) durante todo el día, por ejemplo, caminar distancias cortas en vez de utilizar un transporte motorizado⁵¹.

Aunque muchas personas con enfermedades mentales graves son desempleadas, las que continúan trabajando en entornos más sedentarios, como oficinistas, debieran respaldarse con el uso de escritorios para sentarse y ponerse de pie como una manera eficaz de reducir el tiempo sedentario⁵². Además, se dispone de evidencia provisional de que, al igual que en la población general⁵³, los mayores niveles de actividad física pueden mitigar la relación entre la conducta sedentaria y el riesgo metabólico⁵⁴, lo que se suma a la necesidad apremiante de promover la actividad física en esta población.

Otro hallazgo interesante en nuestros análisis de subgrupos fue que la medición objetiva de la actividad física dio lugar a estimaciones más altas de la conducta sedentaria y estimaciones más bajas de la actividad física vigorosa, en comparación con los cuestionarios de auto notificación. En contraste con estudios de la población general, este resultado parece indicar que las personas con enfermedad mental grave pueden subestimar la cantidad de conducta sedentaria en la que participan y sobreestimar sus niveles de actividad física vigorosa. Ha habido inquietudes en torno a que fiarse en la auto notificación puede dar por resultado estimaciones inexactas de actividad física en personas con enfermedades mentales graves⁵⁵, lo cual puede acentuarse por la alte-

ración cognitiva que suele existir en personas con esquizofrenia y trastorno bipolar⁵⁶ así como depresión mayor⁵⁷. Sin duda, esto exige el desarrollo de medidas más exactas clínicamente útiles para el ejercicio clínico, para que se pueda vigilar y registrar la actividad física en la atención sistemática⁵⁸.

Por último, un hallazgo algo incongruente fue la relación entre una mayor actividad física moderada o vigorosa y la mayor prevalencia de tabaquismo. Es posible que los individuos con enfermedades mentales graves que fuman en bajos grados tengan una mayor afinidad por la actividad física, tal vez por sus efectos reforzadores relacionados con la recompensa. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender esta relación.

Aunque los resultados de este metanálisis son novedosos, cabe hacer notar varias limitaciones. En primer lugar, la mayoría de los estudios incluidos se basaron en datos obtenidos de cuestionarios de auto-notificación. En segundo lugar, encontramos una gran heterogeneidad en los metanálisis que llevamos a cabo, lo cual es de esperar cuando se combinan datos observacionales²⁵. Sin embargo, nuestros análisis de subgrupo y metarregresión explicaron una gran parte de la heterogeneidad intergrupar. En tercer lugar, hubo una información inadecuada con respecto a los medicamentos específicos prescritos, que impidieron los análisis metanalíticos o de metarregresión. En cuarto lugar, los datos fueron transversales y hasta ahora hay una escasez de investigación longitudinal sobre la actividad física en personas con enfermedades mentales graves. Se necesitan investigaciones futuras para comprender la repercusión de los antipsicóticos específicos, antidepresivos y estabilizadores afectivos sobre la conducta sedentaria y la actividad física. No obstante, tomando en cuenta estas salvedades, el presente metanálisis proporciona información importante para profesionales clínicos e investigadores.

En conclusión, nuestros datos documentan que las personas con enfermedades mentales graves incurrirán en significativamente más conducta sedentaria y significativamente menos actividad física que los controles sanos, y tiene menos probabilidades de alcanzar los objetivos para actividad física que recomiendan las directrices internacionales. Abordar estos factores de riesgo para la mortalidad prematura modificables a través de la implementación de intervenciones de reducción de la conducta sedentaria y promoción de la actividad física basadas en evidencia es imperativo a nivel internacional. Identificamos una serie de correlaciones potencialmente modificables de la conducta sedentaria y la actividad física en esta población vulnerable. Se necesita con urgencia la transferencia de las intervenciones basadas en evidencia a la atención sistemática específicamente dirigida a reducir la conducta sedentaria y aumentar la actividad física.

AGRADECIMIENTOS

B. Stub y E. Gaughran recibieron apoyo del National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South London at King's College Hospital National Health Service (NHS) Foundation Trust y el Stanley Medical Research Institute. F. Gaughran también es apoyado económicamente por el NIHR Biomedical Research Centre en South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. Este artículo representa investigación independiente y los

puntos de vista expresados corresponden a los autores y no necesariamente son los de NHS, el NIHR o el Departamento de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
2. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
3. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15: 166-74.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
5. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
6. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ* 2013; 347:f5577.
7. Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B et al. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and metaanalysis. *Psychol Med* 2016;46:2869-81.
8. Vancampfort D, Correll CU, ProbstMet al. A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;145:285-91.
9. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:352-62.
10. Vancampfort D, Stubbs B, Sienaert P et al. What are the factors that influence physical activity participation in individuals with depression? A review of physical activity correlates from 59 studies. *Psychiatr Danub* 2015;27:210.
11. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
12. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123-32.
13. Ward MC, White DT, Druss BG. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: lessons for individuals with serious mental illness. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e477-86.
14. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C et al. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:964-74.
15. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 2016;77:42-51.
16. Firth J, Cotter J, Elliott R et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015;45:1343-61.
17. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.

18. Melo MCA, Daher EDF, Albuquerque SGC et al. Exercise in bipolar patients: a systematic review. *J Affect Disord* 2016;198:32-8.
19. World S. Physical activity and mental health: evidence is growing. *World Psychiatry* 2016;15:176-7.
20. Vancampfort D, Rosenbaum S, Probst M et al. Top 10 research questions to promote physical activity in bipolar disorders: a consensus statement from the International Organization of Physical Therapists in Mental Health. *J Affect Disord* 2016;195:82-7.
21. Stubbs B, Williams J, Gaughran F et al. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;171:103-9.
22. Vancampfort D, Firth J, Schuch F et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: a systematic review and metaanalysis. *J Affect Disord* 2016;201:145-52.
23. Schuch F, Vancampfort D, Firth J et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:139-50.
24. Stubbs B, Firth J, Berry A et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res* 2016;176:431-40.
25. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
27. Craig C, Marshall A, Sjoström M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35: 1381-95.
28. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Publ Health Rep* 1985;100:126.
29. Cart LRSM. Letter to the editor: standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:540.
30. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disabil Rehabil* 2012;34:1-12.
31. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
32. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
33. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
34. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012;380:247-57.
35. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219-29.
36. Liu NH, Daumit GL, Dua Tet et al. Excessmortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
37. Saxena S, Maj M. Physical health of people with severe mental disorders: leave no one behind. *World Psychiatry* 2017;16:1-2.
38. Pratt SI, Jerome GJ, Schneider KL et al. Increasing US health plan coverage for exercise programming in community mental health settings for people with serious mental illness: a position statement from the Society of Behavior Medicine and the American College of Sports Medicine. *Transl Behav Med* 2016;6:478-81.
39. Lederman O, Grainger K, Stanton R et al. Consensus statement on the role of accredited exercise physiologists within the treatment of mental disorders: a guide for mental health professionals. *Australasian Psychiatry* 2016;24:347-51.
40. Vancampfort D, Stubbs B, De Hert M et al. A systematic review of physical activity policy recommendations and interventions for people with mental health problems in Sub-Saharan African countries. *Pan African Med J* 2017;26:104.
41. Probst M. The International Organization of Physical Therapists working in Mental Health (IOPTMH). *Ment Health Phys Act* 2012;5:20-1.
42. Soundy A, Roskell C, Stubbs B et al. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatr Danub* 2015;27:2-13.
43. Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch FB et al. Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016;39:15-23.
44. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: a meta-analysis and meta regression. *J Affect Disord* 2016;190:457-66.
45. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F et al. Physical activity levels and psychosis: a mediation analysis of factors influencing physical activity target achievement among 204 186 people across 46 low-and middle-income countries. *Schizophr Bull* 2016;433:536-45.
46. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F et al. Physical activity and depression: a large cross-sectional, population-based study across 36 low-and middleincome countries. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:546-56.
47. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. *BMC Med* 2016;14:189.
48. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:6
49. Stubbs B, Ku P-W, Chung M-S et al. Relationship between objectively measured sedentary behavior and cognitive performance in patients with schizophrenia vs controls. *Schizophr Bull* 2017;43:566-74.
50. Vancampfort D, Sienaert P, Wyckaert S et al. Sitting time, physical fitness impairments and metabolic abnormalities in people with bipolar disorder: an exploratory study. *Psychiatry Res* 2016;242:7-12.
51. Vancampfort D, Stubbs B, Ward P et al. Integrating physical activity as medicine in the care of people with severe mental illness. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:681-2.
52. Alkhajah TA, Reeves MM, Eakin EG et al. Sit-stand workstations: a pilot intervention to reduce office sitting time. *Am J Prev Med* 2012;43:298-303.
53. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016;388:1302-10.
54. Stubbs B, Chen L-J, Chung M-S et al. Physical activity ameliorates the association between sedentary behavior and cardiometabolic risk among inpatients with schizophrenia: a comparison versus controls using accelerometry. *Compr Psychiatry* 2017;74:144-50.
55. Soundy A, Roskell C, Stubbs B et al. Selection, use and psychometric properties of physical activity measures to assess individuals with severe mental illness: a narrative synthesis. *Arch Psychiatr Nurs* 2014;28:135-51.
56. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl. 9):3-8.
57. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59:649-54.
58. Rosenbaum S, Ward PB. The Simple Physical Activity Questionnaire. *Lancet Psychiatry* 2016;3:e1.

DOI:10.1002/wps.20458

DetECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA DEPRESIÓN: EL CONTEXTO DE LA SALUD MENTAL GLOBAL

La depresión es la principal causa de la morbilidad global de las enfermedades relacionadas con la salud mental. Las secuelas de la depresión contribuyen además a su inmensa carga para la salud pública, lo que incluye la repercusión de la depresión materna en el crecimiento y en el desarrollo del niño, y un aumento del riesgo de demencia, suicidio y mortalidad prematura por trastornos físicos concomitantes. El programa de acción para cubrir la brecha de salud mental (mhGAP) de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y sus directrices recomiendan medicación antidepressiva o tratamientos psicológicos breves para la depresión moderada a grave, y cada vez se acumula más evidencia de estudios acerca de cómo pueden aplicarse estos tratamientos en contextos de atención primaria de la vida real en países con bajos recursos basándose en trabajadores de la salud legos y en médicos de atención primaria¹.

A pesar de esta evidencia sobre modelos rentables y escalables de la atención a la depresión, la gran mayoría de las personas que padecen este trastorno –por ejemplo, hasta un 90% en India y China– no reciben tratamiento. Un obstáculo importante para recibir tratamiento es la baja tasa de detección en atención primaria. Hasta la fecha, prácticamente todos los esfuerzos para mejorar la atención se han enfocado en capacitar a médicos generales, y este es también el enfoque adoptado por las directrices del mhGAP. Sin embargo, es débil la evidencia que apoya la capacitación. En un estudio colaborativo de la WHO inicial, después de la capacitación de médicos de atención primaria en cuatro países (Colombia, India, Sudán y Filipinas) para detectar trastornos mentales, las tasas de detección apenas aumentaron del 2,4% al 2,6%². En un estudio keniano, las tasas de detección después de la capacitación no fueron significativamente diferentes entre el grupo capacitado y el grupo de control³. En un estudio aleatorizado controlado combinado realizado en Malawi, aunque hubo una diferencia significativa entre los trabajadores de la atención primaria capacitados en salud mental y los trabajadores en la condición de control, el grupo con capacitación no logró detectar a un 90% de los pacientes con depresión⁴. En breve, la capacitación por sí sola tiene un efecto insignificante, o en el mejor de los casos pequeño en las tasas de detección.

“Es en este contexto que se debiera considerar la detección sistemática como una estrategia complementaria rentable para mejorar la detección de la depresión en contextos de atención sistemática y transferir la evidencia de las intervenciones eficaces para reducir su carga en la salud mundial. Muchos de los estudios en países con bajos y medianos ingresos, así como estudios basados en Estados Unidos como IMPACT⁵ y PROSPECT⁶, han demostrado que a los trabajadores legos o el personal auxiliar médico general (por ejemplo, enfermeras, y trabajadoras sociales) se les puede enseñar a detectar la depresión y otros trastornos mentales comunes con eficacia utilizando cuestionarios breves con un alto grado de aceptabilidad.

Resaltamos que el empleo de tales cuestionarios también cumple los criterios recomendados para las pruebas de detección, por ejemplo, que la prueba sea válida, factible a un costo de recursos muy bajo y que sean intervenciones rentables de

poner en práctica. Así mismo, la detección utilizando medidas sintomáticas evita la complejidad del diagnóstico, y la misma medida se puede utilizar para vigilar el progreso clínico y los desenlaces, como el programa nacional de Mejor Acceso a los Tratamientos Psicológicos en Inglaterra⁷. Con base en estas experiencias y las recomendaciones recientes de la Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos⁸, proponemos pasos relacionados con la implementación de la detección de la depresión en la atención sistemática.

El primer aspecto a considerar es cuál medida se debiera utilizar para detectar la depresión. La experiencia respalda el uso de cuestionarios breves, de auto notificación, como el Cuestionario de la Salud del Paciente (PHQ-9)⁹, que se ha utilizado a nivel internacional, tarda algunos minutos en llevarse a cabo, y se puede emplear para generar un resultado diagnóstico, y muestra sensibilidad a la respuesta al tratamiento. Sin embargo, una salvedad es que, dado que la depresión y la ansiedad a menudo se presentan simultáneamente, la detección breve adicional de la ansiedad también puede ser adecuada, utilizando instrumentos de medidas como el Trastorno por Ansiedad Generalizada 7 (GAD-7)¹⁰.

El segundo aspecto a considerar es cómo llevar a cabo la detección. Estos cuestionarios pueden aplicarse en formatos de autoinforme o ser aplicados por el profesional de la salud y, con el uso frecuente de las tecnologías digitales, también se puede utilizar en dispositivos que permitan la autodetección y la vigilancia remota del avance clínico. Los métodos graduales para la detección, por ejemplo utilizando la versión de dos apartados para el PHQ sistemáticamente en todos los que acuden, seguido de los siete apartados restantes para los que resulten positivos en una pregunta, también pueden ser un enfoque rentable.

El tercer aspecto a considerar es quién se debiera someter a detección. Dada la alta prevalencia de depresión y otros trastornos mentales comunes en poblaciones de atención primaria, una opción estriba en detectar sistemáticamente a todos los adultos que acuden. Sin embargo, esto puede no ser factible en los contextos con muy bajos recursos, donde el posible número de casos puede superar considerablemente la factibilidad de aplicar intervenciones eficaces. Este reto puede abordarse parcialmente calibrando el umbral del cuestionario de detección en un nivel más alto, de manera que solo se identifiquen presentaciones más graves. Un enfoque alternativo es la detección de grupos de alto riesgo o vulnerables como las madres con niños recién nacidos, las personas con enfermedades crónicas, las personas con alteraciones crónicas del sueño o manifestaciones somáticas médicamente inexplicables o factores sociales estresantes graves.

El cuarto aspecto a considerar es cuándo se debe llevar a cabo la detección sistemática. Puesto que la detección suele ser un trastorno recurrente, parecería aceptable la detección sistemática anual, sobre todo para los individuos con un antecedente previo.

En conclusión, ahora que contamos con evidencia sólida con respecto a cómo debemos tratar eficazmente a los pacientes con depresión en una forma rentable utilizando los recursos

localmente disponibles, es tiempo de escalar esta evidencia a través del abordaje de la barrera de las tasas de detección bajas mediante la instauración de la detección sistemática. Esta recomendación para mejorar la detección se debe acompañar de un programa de investigación que aborde muchos de los aspectos descritos antes en relación con la implementación de la detección, como la medida que se va utilizar, la frecuencia, el método de aplicación y el grupo elegido como objetivo.

La detección sistemática de la depresión en los pacientes adultos de atención primaria es un hito decisivo en el camino hacia la reducción de las brechas de tratamiento tan considerables a nivel mundial y el incremento de la evidencia robusta sobre las intervenciones rentables para este trastorno mental común.

Charles F. Reynolds 3rd¹, Vikram Patel²

¹University of Pittsburgh School of Medicine and Graduate School of Public Health, Pittsburgh, PA, USA; ²Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Center for Chronic Conditions and Injuries, Public Health Foundation of India, New Delhi, India

Los autores son financiados por el US National Institute of Mental Health (becas números MH P30 90333 y R34 MH 96997), la Wellcome Trust, y la Brain and Behavior Research Foundation.

1. Patel V, Weobong B, Nadkarni A et al. *Trials* 2014;15:101.
2. Harding TW, Busnello ED, Climent CE et al. *AmJ Psychiatry* 1983;140:1481-5.
3. Jenkins R, Othieno C, Okeyo S et al. *Int J Ment Health Syst* 2013;7:25.
4. Kauey F, Jenkins R, Rahman A. *Psychol Med* 2014;44:657-66.
5. Unutzer J, Katon W, Callahan CM et al. *JAMA* 2002;288:2836-45.
6. Bruce MI, Ten Have TR, Reynolds CF et al. *JAMA* 2004;291:1081-91.
7. Clark DM. *Int Rev Psychiatry* 2011;23:318-27.
8. US Preventive Services Task Force. *Am Fam Physician* 2016;94(4).
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
10. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB et al. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-7.

DOI:10.1002/wps.20459

Antidepresivos y riesgo de suicidio en la depresión

En los últimos años hemos atestiguado una controversia en torno a la utilización de antidepresivo que todavía está en la balanza. Por un lado el tratamiento de la depresión con antidepresivos parece reducir el riesgo de suicidio a un nivel epidemiológico¹. Esto concuerda con el alto riesgo atribuible a la población para la primera presentación de ideación suicida e intentos de suicidio en personas con trastornos afectivos, que se ha estimado en un 51% y un 44%, respectivamente², y con el hallazgo de un antecedente de episodios depresivos en la mayor parte de los suicidios consumados (alrededor del 60%). Por otra parte, el posible surgimiento o agravamiento del riesgo de suicidio al inicio del tratamiento, por lo menos entre los jóvenes, ha dado lugar a que los organismos reguladores emitan advertencias específicas. Las prescripciones de antidepresivo se desplomaron como un efecto de estas advertencias, también en poblaciones adultas, y se fomentó la investigación en torno al efecto suicida de los antidepresivos. Las dudas en torno a la utilidad de los antidepresivos en el tratamiento de pacientes deprimidos que son o se han vuelto suicidas necesitan una respuesta urgente.

La controversia comenzó en 2003, cuando los reanálisis de datos de estudios aleatorizados controlados (RCT) revelaron que el riesgo de ideación suicida e intentos suicidas entre los jóvenes tratados con antidepresivos se incrementó al doble en comparación con los tratados con placebo (4% frente a 2%), independientemente de la indicación (véase en Brent³ un análisis). Más tarde, en un metanálisis de RCT en todas las etapas de la vida se informó un incremento de riesgo de “tendencia suicida” con los antidepresivos en menores de 25 años. Cabe hacer notar que este riesgo se observó únicamente en pacientes con indicaciones psiquiátricas diferentes a la depresión, en tanto que los antidepresivos mostraron un efecto protector en sujetos ancianos deprimidos⁴. Las notificaciones sobre los eventos suicidas en los RCT, la mayor parte de los cuales no está dirigido a analizar las tendencias suicidas, es limitada por desventajas importantes. De cualquier manera, las advertencias –amplificadas por la cobertura alarmista de los medios– condujeron a muchos médicos a reducir las prescripciones de antidepresivos, aun cuando no se dispongan de alternativas⁵.

La utilización de antidepresivos para evitar la conducta suicida es respaldada por varios hechos. En primer lugar, la mayor parte de los estudios farmacoepidemiológicos, que son más representativos de poblaciones de pacientes que los RCT, muestran un efecto protector del uso de antidepresivos con respecto al suicidio¹. En segundo lugar, aunque los estudios observacionales indican un incremento en el riesgo de ideación suicida o suicidio entre las personas jóvenes que recibe antidepresivos, estos en realidad parecen reducir el riesgo cuando se toma en cuenta los factores de confusión por la indicación³. En tercer lugar, estudios post mortem con detección toxicológica de antidepresivos indican que los suicidios en pacientes deprimidos ocurren más a menudo en quienes no toman un antidepresivo¹.

Por otra parte, los sucesos suicidas relacionados con tratamiento pueden minimizarse. Las directrices producidas por la US Food and Drug Administration y el UK National Institute for Health and Care Excellence recomiendan una vigilancia más estrecha del tratamiento con antidepresivo en pacientes suicidas o en los menores de 30 años, con una consulta de seguimiento una semana después del inicio de un nuevo antidepresivo. Las herramientas basadas en la red y las aplicaciones para teléfonos inteligentes pueden ayudar en el futuro cercano a mejorar la vigilancia de los pacientes con riesgo. Por otra parte, los pacientes deprimidos a menudo no se apegan al tratamiento, lo cual ha hecho que algunos autores se pregunten si los antidepresivos tienen de hecho algún efecto, positivo o negativo, sobre las tasas de suicidio a nivel de la población general⁶.

Este contexto controvertible también ha fomentado la investigación, pero solo en algunos estudios observacionales se ha investigado los factores predictores de la conducta suicida de novo de pacientes deprimidos que comienzan con un antidepresivo^{5,7}. En términos generales, la ideación suicida emergente durante el tratamiento es infrecuente en adultos y tiende a desaparecer progresivamente en las primeras 4 y 3 semanas del tratamiento. La falta de respuesta al tratamiento, un antecedente de intentos de suicidio previos y un antecedente de trastornos por consumo de sustancias son los mejores factores predictores del surgimiento

de nueva ideación suicida o intento suicidas. Cabe hacer notar que el inicio del tratamiento con dosis altas de antidepresivos (más allá de las recomendaciones) parece incrementar el riesgo de ideación o intentos de suicidio⁵.

Los eventos suicidas al inicio del tratamiento antidepresivo también pueden relacionarse con un trastorno bipolar no diagnosticado, cuya presencia puede ser señalada por el inicio temprano de depresión y episodio depresivo atípico. Así mismo, el efecto de la edad en la ideación o los intentos de suicidio emergentes durante el tratamiento probablemente están sujetos a la influencia de la relación más frecuente del abuso de sustancias y la agresión impulsiva con la depresión en los jóvenes.

Todos estos hallazgos se suman a la necesidad general de un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes suicidas. La respuesta clínica al tratamiento antidepresivo es más deficiente en sujetos que presentan ideación suicida o un antecedente de tentativas de suicidio, independientemente de los factores de confusión clínicos o el tipo de antidepresivos⁷. Las personas que tienen más necesidad de un tratamiento eficiente responden con menos eficacia. El desarrollo actual de RCT concebidos para pacientes deprimidos con riesgo de suicidio ayudará a refinar las estrategias de tratamiento a corto plazo en estos pacientes.

Algunos tratamientos potenciales de pacientes suicidas merecen investigarse a fondo: en primer lugar, la combinación de litio o antipsicóticos con antidepresivos; en segundo lugar, el efecto antisuicida casi inmediato y espectacular de las dosis bajas de ketamina. Este último efecto es muy interesante y podría ser explicable por un efecto sobre la neurotransmisión glutamatergica, sobre todo en la corteza cingulada anterior⁸. Así mismo, hay evidencia del rol que desempeña el dolor social, psicológico y físico en la conducta suicida. El sistema de receptor μ -opioide interviene no solo en el dolor físico sino también en la modu-

lación del dolor social, y representa una diana relevante para la prevención del suicidio. Un estudio de cuatro semanas en pacientes con mayor ideación suicida demostró que una dosis ultra baja de buprenorfina sublingual era más eficaz que el placebo en la reducción de esa ideación⁸.

Por último se necesita una llamada de precaución con respecto al riesgo actual de los pacientes psiquiátricos de experimentar suicidio con la ayuda del médico. El suicidio legalizado con la ayuda del médico no debiera ser una manifestación de nihilismo terapéutico⁹. Es éticamente obligatorio que se implementen los tratamientos basados en evidencia y las estrategias antisuicidas disponibles siempre que exista un trastorno psiquiátrico.

Philippe Courtet^{1,2}, Jorge López-Castroman^{2,3}

¹Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, Montpellier University Hospital, Hopital Lapeyronie, Montpellier, France; ²INSERM Unit 1061, University of Montpellier, Montpellier, France; ³Nîmes University Hospital, Nîmes, France

1. Isacson G, Rich C. *Eur Psychiatr Rev* 2008;1:24-6.
2. Nock MK, Hwang I, Sampson NA et al. *Mol Psychiatry* 2010;15:868-76.
3. Brent DA. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39:503-12.
4. Stone M, Laughren T, Jones ML et al. *BMJ* 2009;339:b2880.
5. Courtet P, Nobile B, Lopez-Castroman J. In: Kumar U (ed). *Handbook of suicidal behaviour*. Bangalore: Springer Nature (in press).
6. Simon G. *BMJ* 2008;336:515-6.
7. Lopez-Castroman J, Jausent I, Gorwood P et al. *Depress Anxiety* 2016;33:483-94.
8. Yovell Y, Bar G, Mashiah Met al. *Am J Psychiatry* 2016;173:491-98.
9. Olie E, Courtet P. *JAMA* 2016;316:656-7.

DOI:10.1002/wps.20460

La relevancia clínica de los subtipos cualitativamente distintos de depresión

La depresión es un trastorno heterogéneo con gran variación en síntomas y conducta, gravedad, inicio y evolución. Dado su amplio carácter, es probable que intervengan factores etiológicos y patógenos diversos en los diferentes subtipos del trastorno. Pese a los hallazgos alentadores en la investigación, que abarca genética, epigenética, expresión de genes, combinaciones de biomarcadores en sangre periférica, neurocognición y neuroimágenes, los posibles biomarcadores de la depresión todavía siguen sin utilidad en el ejercicio clínico. Por otra parte, raras veces se estudian factores etiológicos y patógenos en los subtipos de depresión.

Desde el punto de vista clínico, los subtipos de depresión en cierto grado son cualitativamente diferentes y tienen alguna relevancia para predecir el pronóstico y el resultado del tratamiento. Se pueden identificar diferentes subtipos de depresión de acuerdo con polaridad (unipolar frente a bipolar), síntomas (melancólica, atípica, psicótica o ansiosa), inicio (sucesos específicos, estaciones o edad), recidiva y gravedad¹. Estos especificadores diagnósticos y subgrupos pueden guiar en cierto grado las decisiones de tratamiento.

Muy claramente, la distinción entre la depresión unipolar y bipolar, esta última caracterizada por disminución de la actividad psicomotriz², implica diferentes opciones de tratamiento. Se

utilizan antidepresivos como monoterapia de primera opción en la depresión unipolar pero no en la bipolar¹, ya que en la última pueden inducir a un cambio hacia la manía o los episodios mixtos, desestabilizar el estado de ánimo y potencialmente aumentar el riesgo de que se presenten ciclos rápidos. Además, la distinción entre la depresión leve, moderada y grave predice el riesgo a largo plazo de las recaídas y el suicidio³ guía en cierto grado hacia la elección del tratamiento (por ejemplo, no se debe tratar la depresión leve con antidepresivos, mientras el episodio depresivo no tenga una evolución crónica). Hay cierta evidencia de que los tricíclicos (TCA) y la electroterapia convulsiva son más eficaces en la depresión melancólica que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y la psicoterapia, y que los inhibidores de monoamina oxidasa son más eficaces en la depresión atípica, aunque estos datos todavía son controvertibles. La depresión psicótica a menudo exige tratamiento con una combinación de antidepresivos y antipsicóticos, y la fototerapia tiene efecto en la depresión estacional. Por último, en comparación con la depresión de inicio tardío (31-70 años), la depresión de inicio temprano (18-30 años) puede manifestarse con más trastornos de la personalidad comórbidos y neuroticismo, y menos sucesos vitales estresantes previos al inicio, pero la respuesta al tratamiento no ha sido diferente entre estos grupos⁴.

Más allá de estas implicaciones clínicas y de tratamiento parcialmente controvertibles, la subtipificación de la depresión se sigue investigando con mucho más detalle. Una complicación ampliamente pasada por alto hasta ahora en los estudios previos es que la fisiopatología y la psicopatología de los episodios depresivos pueden modificarse durante el curso de la enfermedad, debido al carácter progresivo del trastorno unipolar, con un incremento del riesgo de recidiva, duración y gravedad de los episodios⁵. En consecuencia, se ha señalado un modelo de estadificación en la depresión unipolar, con una etapa prodrómica con síntomas vagos y síntomas afectivos subumbral que progresan a un solo episodio depresivo, depresión recidivante y en última instancia resistencia al tratamiento⁶. No obstante, en la actualidad no hay evidencia clara de que la respuesta al tratamiento disminuya con el número de episodios⁶.

Un enfoque más psicopatológico y mal estudiado es caracterizar los subtipos de acuerdo con la presentación de las manifestaciones centrales de la depresión, es decir, síntomas que son necesarios para cumplir los criterios operacionales del DSM y la ICD. De acuerdo con el DSM-5, las manifestaciones centrales de la depresión son depresión del estado de ánimo y anhedonia. La ICD-10 añade un tercer apartado central, “la disminución de la energía o el aumento de la fatiga”. Estas manifestaciones centrales se han identificado clínicamente como fundamentales para la depresión y se han incluido en la versión de seis apartados de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión, junto con los sentimientos de culpabilidad, ansiedad psíquica y retraso psicomotor⁷. Esta escala es clínica y psicométricamente válida, pero no caracteriza fenomenológicamente las tres manifestaciones centrales. Estas manifestaciones también pueden identificar tres subtipos de depresión, predominantemente marcados por el estado de ánimo deprimido, la anhedonia o la disminución de la energía o aumento de la fatiga, respectivamente.

Sin embargo, raras veces se han estudiado tales subtipos potenciales de depresión, lo cual en parte se debe al hecho de que los apartados centrales de la depresión no se han operacionalizado con claridad. Los Criterios Diagnósticos para la Investigación de la ICD-10 señalan que el estado de ánimo deprimido debe “ser en un grado que sea definitivamente anormal para el individuo, presente durante la mayor parte del día y casi todo el día, en gran parte no influido por las circunstancias (no reactividad) y sostenido durante un mínimo de 2 semanas”. Este fraseo en parte se reproduce en la ICD-10 misma: “El estado de ánimo reducido varía poco de un día u otro y a menudo no responde a las cir-

cunstancias, y sin embargo puede mostrar una variación diurna característica”: El DSM-5 exige que haya un estado de ánimo deprimido “la mayor parte del día, casi todos los días, según lo indica un estudio subjetivo (por ejemplo, se siente triste, vacío, desesperanzado) o una observación realizada por otros”. La anhedonia también raras veces se ha estudiado, en parte debido a su conceptualización incongruente en la depresión⁸. Se ha observado que aspectos de la anhedonia (por ejemplo, escaso interés-actividad) se ha visto que predice un desenlace antidepresivo deficiente en el tiempo prolongado hasta la remisión⁸. De una manera análoga, aunque las alteraciones psicomotoras pueden tener implicaciones para el pronóstico, las definiciones explícitas de los fenómenos psicomotores siguen siendo esquivas⁹.

En la actualidad estamos desarrollando y evaluando la aplicabilidad de una nueva evaluación diagnóstica de la depresión que se enfoca en la fenomenología de las manifestaciones centrales del síndrome de acuerdo con la ICD-10 y el DSM-5 (estado de ánimo deprimido, anhedonia y disminución de la energía), la entrevista CORE. Proponemos que un mayor énfasis en la fenomenología de las manifestaciones centrales mejorará la validez del diagnóstico de depresión y ayudará a identificar subtipos clínicamente significativos. Un diagnóstico más específico puede ayudar a los profesionales clínicos a identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de determinados tipos de tratamiento antidepresivo y mejorar la investigación de genes y biomarcadores de trastornos afectivos.

Lars Vedel Kessing, Jens Drachmann Bukh

Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

1. Thase ME. *J Clin Psychiatry* 2013;74(Suppl. 2):3-8.
2. Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M et al. *J Affect Disord* 2012; 141:457-63.
3. Kessing LV. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-6.
4. Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:140-7.
5. Kessing LV, Andersen PK. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:51-64.
6. Dodd S, Berk M, Kellin K et al. *J Affect Disord* 2013;150:344-9.
7. Bech P. *World Psychiatry* 2015;14:309-10.
8. Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:21-35.
9. Bennabi D, Vandel P, Papaxanthis C et al. *Biomed Res Int* 2013;158746.

DOI:10.1002/wps.20461

¿Quiénes son los que presentan excelente respuesta al litio y por qué son importantes?

Después de más de seis décadas de uso en psiquiatría moderna, el litio sigue siendo uno de los tratamientos de primera opción para la prevención de las recidivas maníacas y depresivas del trastorno bipolar. Una serie de observaciones longitudinales informan tasas de respuesta notablemente similares de cerca del 30%, aunque esta estimación probablemente es influida por la falta de cumplimiento del tratamiento en algunos pacientes¹. Algunas de estas personas que se estabilizan con litio muy bien se han designado como pacientes que tienen una respuesta excelente, total o completa². Estos no solo cesan de experimentar

más episodios afectivos, sino también regresan a su nivel de funcionamiento previo a la enfermedad.

Esto plantea una cuestión con respecto a donde encajan estos pacientes en la clasificación diagnóstica actual. Robins y Guze propusieron cinco criterios para definir un trastorno diagnósticamente válido en psiquiatría, que comprende descripción clínica, estudios de laboratorio (marcadores biológicos), delimitación con respecto a otros trastornos, estabilidad del diagnóstico en el seguimiento y estudios de familia (carácter familiar del trastorno)³. Los pacientes que responden al litio tienen manifestaciones

clínicas distintivas que en gran parte encajan en estos criterios y por tanto podrían constituir una categoría diagnóstica diferente⁴.

Su respuesta al tratamiento es estable a largo plazo⁵, presentan una enfermedad típica episódica recurrente y con relativamente menos comorbilidad⁶, y sus parientes afectados a menudo responden también al litio⁷. El patrón episódico de la evolución clínica, que es una de las correlaciones más sólidas de la respuesta al litio, también es familiar⁸. Así mismo, hay datos que se están acumulando sobre marcadores biológicos específicos para estos pacientes y que los diferencian de los que no responden al litio, entre ellos, datos más recientes de estudios de neuronas derivadas de células precursoras pluripotenciales inducidas⁹. De ahí que, en comparación con otros trastornos psiquiátricos, el trastorno bipolar que responde al litio al parecer es un fenotipo más estrecho más homogéneo y en alto grado heredable. Distinguir este fenotipo del resto de los trastornos afectivos tiene utilidad tanto clínica como heurística.

Desde el punto de vista clínico, muchos pacientes que responden al litio no se estabilizan con otros tratamientos; cuando no pueden permanecer con litio, por ejemplo a causa de tolerabilidad deficiente, suele resultar difícil encontrar un reemplazo eficaz¹⁰. La búsqueda de predictores clínicos de la respuesta al litio todavía se está realizando, pero varios factores están surgiendo repetidamente entre los diferentes estudios. Las manifestaciones clave son la evolución clínica recurrente episódica y el antecedente familiar de trastorno bipolar, sobre todo el trastorno bipolar que responde al litio⁷. Sin embargo, deben introducirse en el ejercicio clínico predictores clínicos y biológicos más exactos de la respuesta al litio todavía; a medida que se disponga de más opciones para el tratamiento del trastorno bipolar a largo plazo, es decisivo ayudar a los profesionales clínicos a seleccionar el tratamiento correcto para pacientes individuales.

Al mismo tiempo, hay muchas cuestiones pendientes que merecen más estudio. Entre ellas hay incertidumbres en torno al tiempo transcurrido hasta la respuesta. Desde el punto de vista clínico algunas personas mejoran después de algunos días, en tanto que otras necesitan varios meses para estabilizarse. Esto ha dado lugar a que algunos señalen que la morbilidad en el primer año de tratamiento puede no ser del todo predictora del desenlace a largo plazo. Predictores robustos de respuesta excelente ayudarán a determinar en casos específicos por cuánto tiempo se debe extender un estudio del litio.

El reconocimiento de las personas que responden al litio como una forma específica de trastorno bipolar también tiene implicaciones para la planificación de servicios clínicos. Por ejemplo, programas clínicos que proporcionan principalmente consultas de una vez o solo seguimiento a corto plazo tienen más riesgo de pasar por alto a estos pacientes. Además, la tendencia a utilizar combinaciones farmacológicas innecesarias puede ser dañina, enturbiar la presentación clínica y conducir a resistencia al tratamiento. En consecuencia, una serie de pacientes con posible respuesta pueden recibir tratamiento no óptimo, paradójicamente a veces incluso en los programas de especialidad.

Desde el punto de vista de la investigación, es valioso estudiar un medicamento que funciona por completo en una proporción de pacientes más que fármacos que son parcialmente eficaces casi en todos. La especificidad y la calidad de la respuesta parecen indicar que los efectos farmacodinámicos del litio pueden proporcionar claves importantes sobre la neurobiología del trastorno bipolar. Sin embargo, no es fácil determinar cuál de

la multitud de acciones del litio interviene en su efecto de prevención del episodio. Se ha postulado una serie de mecanismos, desde los cambios en el equilibrio electrolítico, el transporte de membrana, la interacción con diversos elementos del sistema de segundo mensajero y señalización del calcio hasta los cambios cronobiológicos y los efectos neuroprotectores⁴.

Los hallazgos de la investigación clínica en los pacientes que responden al litio también cuestionan determinados conceptos del trastorno bipolar. Por ejemplo, contrario al modelo de estadiación ahora difundido, la respuesta excelente en este grupo no parece disminuir con el retraso del tratamiento o con la duración de la enfermedad⁵. El espectro fenotípico estrecho en estos pacientes (y sus familias) no es congruente con la noción de la comorbilidad común del trastorno bipolar con muchos otros trastornos psiquiátricos y sus fundamentos genéticos compartidos.

Al mismo tiempo, el máximo riesgo genético y el carácter familiar de la respuesta al tratamiento hacen que este grupo sea una diana promisoría para las investigaciones de genética molecular. Estas comenzaron con análisis de enlace o estudios de asociación de genes potenciales; luego el campo dio un giro hacia los análisis de asociación de todo el genoma. Una vez reproducidos, los análisis de todo el genoma pueden proporcionar herramientas clínicamente aplicables como las puntuaciones de riesgo poligénico que sirven de guía para la selección del tratamiento a largo plazo.

En tiempos más recientes, varios estudios confirmaron la especificidad de la respuesta al litio en un nuevo modelo celular de trastorno bipolar. Las neuronas derivadas de células precursoras pluripotenciales inducidas de personas con trastorno bipolar eran hiperexcitables en comparación con neuronas de controles sanos. Esta hiperexcitabilidad podía atenuarse mediante el tratamiento con litio *in vitro* pero solo en células de personas que respondían clínicamente al litio no en células de las que no respondían⁹.

Durante los últimos 20 años, el litio ha llegado hacer una opción menos frecuentemente utilizada en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. Muchos médicos la consideran ahora una medicación difícil de utilizar. Sin embargo, los pacientes con respuesta excelente son un recordatorio de que existe un grupo de pacientes en quienes el litio no solo es lo mejor, sino quizá la única opción de tratamiento. Tan solo por este motivo, merecen nuestra atención clínica y de investigación.

Martin Alda

Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

1. Maj M, Pirozzi R, Magliano L et al. *Am J Psychiatry* 1998;155:30-5.
2. Grof P. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds). *Lithium: 50 years of psychopharmacology: new perspectives in biomedical and clinical research*. Cheshire: Weidner Publishing Group, 1999:36-51.
3. Robins E, Guze SB. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
4. Alda M. *Mol Psychiatry* 2015;20:661-70.
5. Berghofer A, Alda M, Adli Met al. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1860-8.
6. Alda M. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl. 2):S94-9.
7. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P et al. *J Clin Psychiatry* 2002;63:942-7.
8. Duffy A, Alda M, Kutcher S et al. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1171-8.
9. Mertens J, Wang QW, Kim Y et al. *Nature* 2015;527:95-9.
10. Luby ED, Singareddy RK. *Bipolar Disord* 2003;5:62-8.

DOI:10.1002/wps.20462

Cuando la gravedad de las enfermedades y los dólares para la investigación no se alinean: ¿estamos descuidando los trastornos de la conducta alimentaria?

Al determinar la financiación asignada para la investigación psiquiátrica, varios factores importantes merecen consideración, entre ellos, oportunidad científica, la situación de la evidencia existente, la necesidad de salud pública, la gravedad de la enfermedad, la morbilidad de la enfermedad relacionada con lo económico y el alcance de la investigación de gran impacto¹. Los trastornos de la conducta alimentaria figuran entre los trastornos psiquiátricos más perniciosos y complejos, para los cuales la etiología precisa sigue siendo elusiva, pero históricamente se ha asignado relativamente escaso financiamiento a su investigación.

A cerca de 20 millones de mujeres y 10 millones de hombres en Estados Unidos se les diagnostica un trastorno de la conducta alimentaria según el DSM-5 (es decir, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o trastorno por compulsión alimentaria) en algún momento de su vida, muchos de los cuales no son tratados por médicos especialistas. Las estimaciones de la prevalencia en el curso de la vida fluctúan del 0,9% para la anorexia nerviosa al 3,5% para el trastorno por compulsión alimentaria, y si bien alguna evidencia apunta hacia un incremento gradual en la tasa de nuevos casos, los estudios empíricos han tratado de distinguir lo que representa tendencias cambiantes de la incidencia o un aumento de la demanda de tratamiento.

La anorexia nerviosa genera la tasa más alta de mortalidad que cualquier enfermedad psiquiátrica, y demuestra un incremento de seis tantos en comparación con la población general y una tasa de mortalidad bruta de 5%-7%². Aun en las presentaciones no letales, los trastornos de la conducta alimentaria a menudo tienen una evolución crónica y con recaídas que causan daño orgánico multisistémico, lo cual comprende anomalías cardíacas, alteraciones estructurales y funcionales del cerebro y osteopatía. Por consiguiente, hasta un 97% de las personas con trastornos de la conducta alimentaria informan alteración funcional significativa, lo cual es equivalente al autismo y la esquizofrenia. Así mismo, la alta comorbilidad psiquiátrica es común, junto con un incremento de cuatro tantos en el abuso de sustancias, y un aumento de 57 tantos en la tendencia suicida en relación con la población general³.

A pesar de las graves implicaciones de los trastornos de la conducta alimentaria relacionadas con la salud, los resultados del tratamiento hasta el momento no son muy satisfactorios. En cuadros de anorexia nerviosa de adultos, por ejemplo, no ha surgido ninguna intervención psicológica de referencia o tratamiento farmacológico aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA). En las presentaciones de adolescente, la principal intervención con apoyo empírico, el tratamiento basado en la familia, suele generar tasas de remisión a largo plazo de 35%-40%, aproximadamente⁴. Los resultados del tratamiento para la bulimia nerviosa son similares, demostrando tasas de remisión de cerca del 40% hacia el final del tratamiento, tanto en adolescentes⁵ como en adultos⁶.

Los costos de tratamiento son onerosos, de manera que el costo del tratamiento adecuado asciende a un total aproximado

de 119.200 dólares estadounidenses por paciente y un cociente de rentabilidad creciente de 30.180 dólares estadounidenses por año de vida salvada⁷. Esto es exponencialmente más alto que los costos de tratamiento por persona para la esquizofrenia y el trastorno obsesivo-compulsivo⁸, y equivalente para la depresión⁹.

Sin embargo, la financiación para la investigación del trastorno de la conducta alimentaria sigue siendo relativamente baja. Un informe de financiación reciente por el US National Institute of Mental Health reveló que, para todos los trastornos psiquiátricos, la financiación para la investigación del trastorno de la conducta alimentaria fue la más discrepante en relación con la morbilidad que representa¹. En el 2015, el volumen de apoyo federal para la investigación del trastorno de la conducta alimentaria fue equivalente a cerca de 0,73 dólares estadounidenses por individuo afectado. En cambio, la investigación del autismo se apoyó con una tasa de 58,65 dólares estadounidenses por individuo afectado y la investigación para la esquizofrenia a una tasa de 86,97 dólares estadounidenses por individuo afectado.

Al analizar las tendencias en la financiación para la investigación del trastorno de la conducta alimentaria en otros países, son evidentes patrones similares. En Australia, la financiación del gobierno para esta investigación equivale a cerca de 1,10 dólares australianos por individuo afectado, lo que representa un notable contraste en la financiación para la investigación del autismo (32,62 dólares australianos por individuo afectado) y la esquizofrenia (67,36 dólares australianos por individuo afectado). Así mismo, la financiación del gobierno para la investigación del trastorno de la conducta alimentaria en Canadá equivale a cerca de 2,41 dólares canadienses por individuo afectado, en relación con 462,14 dólares canadiense por individuo con autismo, y 103,31 dólares canadienses por individuo con esquizofrenia. En forma acumulada, estos datos apuntan hacia una tendencia global en la comprensión de la investigación del trastorno de la conducta alimentaria.

A medida que la investigación en psiquiatría avanza hacia el objetivo de la precisión, el tema de la investigación se ha modificado desde un enfoque conductual a un énfasis fisiopatológico y neurobiológico, y en consecuencia han aumentado los costos en la investigación. Dada la necesidad urgente de mejores resultados del tratamiento para los trastornos de la conducta alimentaria, así como el alto riesgo para las personas afectadas, y los costos elevados de la atención, es causa de preocupación la financiación insuficiente para la investigación de estos trastornos.

Los avances tecnológicos recientes en neuroimágenes y mapeo de genes ofrecen una gran promesa transferible en el desarrollo de tratamientos de precisión, aunque los esclarecimientos preliminares obtenidos de estudios existentes todavía no han mejorado los resultados del tratamiento. Sin recalibrar el volumen del apoyo a la financiación dirigido a la investigación del trastorno de la conducta alimentaria, los intentos dirigidos para tratar la más letal de las presentaciones psiquiátricas probablemente se verán obstaculizados.

Stuart B. Murray¹, Eva Pila², Scott Griffiths³, Daniel Le Grange¹

¹Department of Psychiatry and Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, CA, USA; ²Department of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

1. Insel TR. The anatomy of NIMH funding. www.nimh.nih.gov.
2. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724-31.
3. Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT et al. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:179-83.

4. Le Grange D, Lock J, Accurso EC et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1162-7.
5. Le Grange D, Lock J, Agras WS et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:886-94.
6. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:109-16.
7. Crow SJ, Nyman JA. *Int J Eat Disord* 2004;35:155-60.
8. Striegel-Moore RH, Leslie D, Petrill SA et al. *Int J Eat Disord* 2000;27:381-9.
9. Mitchell JE, Myers T, Crosby R et al. *Int J Eat Disord* 2009;42:571-4.

DOI:10.1002/wps.20465

Personas de la población que cumplen los criterios de riesgo ultraelevado para la psicosis

En las últimas dos décadas hemos visto un crecimiento exponencial en la investigación sobre las personas con riesgo ultraelevado (UHR) para la psicosis, lo que ha generado nueva información valiosa sobre los factores que contribuyen al inicio del trastorno¹. Sin embargo, la mayor parte de estos hallazgos se obtuvieron de individuos que acudieron a servicios de salud mental especializados para el grupo con UHR. Debido a que se han seleccionado a través de un proceso de derivación clínica, estos sujetos pueden ser diferentes de los individuos que también cumplen los criterios para UHR pero que no contactan a tales servicios². Hasta el momento, la investigación en este campo no ha incluido al último grupo, el cual en gran parte sigue sin caracterizarse.

Tratamos de abordar esta cuestión identificando a adultos jóvenes de la población general (18 a 35 años de edad) que cumplían los criterios para UHR. Evaluamos su necesidad de atención y si habían buscado ayuda, luego comparamos sus características demográficas y psicopatológicas con las de individuos con UHR que habían acudido a un servicio clínico para UHR.

Los datos representativos de una muestra de la población general (N=208) fueron recolectados a través de entrevistas clínicas en persona entre 2011 y 2013. Los participantes fueron reclutados en los barrios de Southwark y Lambeth de Londres, utilizando dos métodos de muestreo, lo que proporcionó 100 y 108 individuos, respectivamente. Una serie de participantes fue reclutada de una muestra fortuita de hogares locales identificados utilizando el Archivo de Direcciones Postales de Usuarios Pequeños de la Oficina de Correos³. La otra serie se contactó a través de médicos generales locales, quienes enviaron invitaciones para participar en el estudio. Fue necesario para la inclusión que a los individuos nunca se les hubiese diagnosticado un trastorno psiquiátrico o prescrito medicación antipsicótica. Las personas de la muestra de la población que cumplieron los criterios para la condición UHR se compararon con individuos UHR (N=36) de la misma área geográfica que habían acudido a un servicio clínico de UHR⁴ en el mismo periodo.

Se evaluó la psicopatología utilizando la Evaluación Exhaustiva de Estados Mentales de Riesgo (CAARMS)⁵ y el Instrumento de Propensión a la Esquizofrenia, Versión Adulto (SPI-A)⁶ por un investigador capacitado en su uso. Se clasificó a los participantes como portadores de un estado UHR si cumplían los criterios de la Valoración de Personal y Evaluación de Crisis personal (PACE)⁵ o los de Trastornos Cognitivos (COGDIS)⁷. El nivel de funcionamiento se evaluó utilizando la Escala de Evaluación de Funcionamiento Social y Laboral (SOFAS), en

tanto que la necesidad de tratamiento se evaluó utilizando la Escala de Apreciación Breve de Evaluación de Necesidades de Camberwell⁸. La información sobre la búsqueda de ayuda se obtuvo utilizando cuestionarios de la Encuesta de Comorbilidad Nacional Estadounidense.

Se calcularon los pesos de probabilidades de muestreo inverso comparando la edad, el género y el grupo étnico de la muestra del estudio con los datos de censo (2011) para Southwark y Lambeth. En consecuencia, todos los porcentajes que siguen son ponderados. Se utilizó la regresión logística binaria para cuantificar las relaciones entre edad, género, grupo étnico, estado migratorio, traumatismo en la infancia, consumo periódico de cannabis y categoría de UHR. Se utilizó la regresión logística multinomial para evaluar las relaciones con la necesidad de atención y los patrones de búsqueda de ayuda. Se hicieron comparaciones entre grupos clínicos y de la población utilizando pruebas de χ^2 y t. Se ajustaron los análisis con respecto a edad, género y grupo étnico cuando fue apropiado. Finalmente los valores de p se ajustaron para múltiples pruebas utilizando el procedimiento escalonado de Hochberg.

De los 208 participantes, 100 eran del género masculino. La mediana de edad era 27,0 \pm 4,9 años. Dieciocho participantes (8,7%) cumplieron los criterios de PACE para la condición UHR, 16 (7,7%) cumplieron los criterios de síntomas básicos⁷ y cuatro cumplieron ambos, lo que generó un total de 30 (14,4%; prevalencia ponderada estimada: 12,6%, IC del 95%: 8,8-17,7) que cumplieron los criterios para la categoría de UHR. Los que cumplieron los criterios de UHR tuvieron muchas más probabilidades haber comunicado una necesidad insatisfecha para la atención que los que no (OR = 12,85, IC del 95%: 3,94-41,96). También tuvieron más probabilidades de haber buscado ayuda de alguna fuente (profesional o no profesional) (OR = 5,28, IC del 95%: 1,71-16,33) y de organismos profesionales específicamente (OR = 4,99, IC del 95%: 1,39-17,87). Alrededor de la mitad de los que cumplieron los criterios de UHR habían buscado ayuda por un problema psicológico emocional en los 12 meses precedentes, por lo general de un profesional de la salud (médico general, asesor o psicólogo). Solo un 35% de los que cumplieron los criterios UHR no habían sentido que necesitaban ayuda profesional.

Los individuos con UHR de la población fueron similares a los individuos con UHR que habían acudido a un servicio de UHR en cuanto a edad, género, grupo étnico, estado de empleo, años de escolaridad, antecedente de trauma en la infancia y consumo actual de cannabis, pero tuvieron más probabilidades de ser migrantes de primera generación (40% frente a 11%, $\chi^2 =$

7,44, $p = 0,036$). Tuvieron síntomas positivos menos graves ($z = -4,21$, $p < 0,001$, $r = 0,515$), síntomas negativos ($z = -2,63$, $p = 0,017$, $r = 0,321$) y psicopatología general (un índice de depresión/ansiedad) ($z = -2,74$, $p = 0,019$, $r = 0,334$) y mayores niveles de funcionamiento social y laboral (media en la puntuación SOFAS: $70,47 \pm 12,39$ frente a $60,9 \pm 11,11$; $t = -3,34$, $p = 0,001$, $r = 0,212$). Sin embargo, tuvieron un funcionamiento más deficiente que los sujetos sin UHR (media en la puntuación en SOFAS: $80,79 \pm 9,71$; $t = 4,45$, $p < 0,001$, $r = 0,277$).

Estos hallazgos parecen indicar que puede haber un número considerable de adultos jóvenes de la población general que cumplen los criterios para UHR pero que no son atendidos por los servicios especializados de detección temprana aun cuando estos estén relativamente bien desarrollados⁴. Estos individuos al parecer tienen síntomas menos graves y alteración funcional que los que acuden a los servicios clínicos, lo cual es congruente con la noción de que el riesgo de psicosis en muestras UHR depende de cómo se recluten⁹. No obstante, los individuos con UHR de la población general, como a veces se ha señalado, no estaban “no buscando ayuda”, la mitad de ellos ya había buscado ayuda aunque de otros centros no especializados.

Los equipos de detección temprana clínica pueden necesitar ampliar más sus servicios hacia la población de manera que estos individuos tengan mejor acceso a la atención psiquiátrica es-

pecializada. Esto también podría aumentar la representación de este subgrupo en estudios de investigación de la condición UHR.

John G. Mills, Paolo Fusar-Poli, Craig Morgan, Matilda Azis, Philip McGuire

Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

1. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
2. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. *Schizophr Bull* 2016; 42:732-43.
3. Hatch SL, Frissa S, Verdecchia Met al. *BMC Publ Health* 2011;11:861.
4. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. *Eur Psychiatry* 2013;28:315-26.
5. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:964-71.
6. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S et al. *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*. Rome: Fioriti, 2007.
7. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Pickler H et al. *Clin Neuropsychiatry* 2007;4:11-22.
8. Slade M, Thornicroft G, Loftus L et al. *CAN: Camberwell Assessment of Need*. London: Gaskell, 1999.
9. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. *World Psychiatry* 2015;14: 322-32.

DOI:10.1002/wps.20463

El uso de khat y la presentación de síntomas psicóticos en la población masculina general en el sudoeste de Etiopía: evidencia de sensibilización por experiencias traumáticas

Los árboles khat son naturales África Oriental y la península árabe. Sus hojas contienen alcaloides similares a la anfetamina como catinona, catina y noradrenalina, y se mastican por sus efectos estimulantes y euforígenos¹. El uso de khat varía según la estación del año: en la época de sequía, hay una escasa disponibilidad y los precios en el comercio son elevados, en la época lluviosa, ocurre lo opuesto, el uso excesivo conlleva dependencia y psicosis provocada por khat².

En colaboración con el Centro de Investigación de Campo Gilgel Gibe de la Universidad Jimma, en el sudoeste de Etiopía, estudiamos el uso de khat y los síntomas psicóticos provocados por khat en 1100 hombres de 18 a 40 años (media $28,4 \pm 6,6$), seleccionados al azar del registro de población del centro.

Evaluadores capacitados entrevistaron a los participantes en dos momentos subsiguientes, es decir, durante la temporada de sequía (T1; N = 853) y durante la temporada de lluvias, nueve meses más tarde (T2; N = 695). Exploraron el uso de khat durante los últimos 7 días utilizando la Evaluación del Método de Cronograma de Seguimiento Retrospectivo. Los síntomas psicóticos experimentados durante los últimos 6 meses fueron evaluados mediante cuatro apartados de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) seleccionada con bases en estudios previos³. Los síntomas psicóticos provocados por khat se definieron como los que se presentaban durante o hasta 6 horas después del consumo y se evaluaron con preguntas complementarias³. Las experiencias potencialmente traumáticas (por ejemplo, agresión o lesión potencialmente mortal) durante el periodo hasta T1 o desde T1 se exploraron mediante una versión adaptada de la Lista de Cotejo de Sucesos Vitales para el DSM-5 (LEC-5)⁴. Un umbral de 4 experiencias se fijó mediante división

de la mediana. Se recolectaron muestras de orina para analizar alcaloides de khat a través de pruebas de inmunoanálisis para la anfetamina.

El uso de khat en los últimos 7 días fue notificado por 599 individuos (70,2%) en T1, y 565 (81,3%) en T2. La prevalencia de síntomas psicóticos provocados por khat a los 6 meses fue del 7,9% en T1 y del 12,8% en T2.

En T2, encontramos 225 individuos con una prueba de inmunoanálisis positiva. En estos sujetos, la frecuencia de síntomas psicóticos provocados por khat fue del 26,6% en quienes tenían un antecedente de cuatro o más experiencias traumática previas (N=124) y del 14,0% en aquellos con un antecedente de menos de cuatro en estas experiencias (N=121) ($p = 0,015$). Este resultado no pudo explicarse por el mayor uso de khat entre el grupo con gran traumatismo ($p > 0,081$ para todos los indicadores de uso en los últimos 7 días en personas con carga de trauma de elevada frente a baja).

También observamos que la exposición a trauma reciente se relacionaba con un aumento de la presentación de síntomas psicóticos provocados por khat en individuos con una baja exposición a trauma mediante el periodo transcurrido hasta T1 (con traumatismo reciente: 28%; sin trauma reciente: 12%; $p = 0,009$). Entre los individuos con gran exposición al trauma durante ese periodo, el traumatismo reciente adicional no tuvo este efecto (con trauma reciente: 25%; sin traumatismo reciente: 26%; $p = 0,933$).

Nuestros hallazgos parecen indicar que en la población masculina general de un país africano, las experiencias traumáticas pueden sensibilizar a los efectos de la sustancia psicomimética. Esto es congruente con el paradigma de la sensibilización de la

conducta, que indica que la administración repetida de anfetaminas o la exposición al estrés pueden causar sensibilización de las neuronas dopaminérgicas y en consecuencia una mayor liberación de dopamina en respuesta al estrés subsiguiente o a la anfetamina, lo que facilita el desarrollo de síntomas psicóticos⁵⁻⁷.

Kristina Adorjan¹⁻³, Michael Odenwald^{4,5}, Marina Widmann^{4,5}, Markos Tesfaye⁶, Fasil Tessema⁶, Stefan Toennes⁷, Sultan Suleman⁶, Sergi Papiol¹, Mawi Soboka⁶, Zeleke Mekonnen⁶, Brigitte Rockstroh^{4,5}, Marcella Rietschel⁸, Oliver Pogarell², Ezra Susser^{9,10}, Thomas G. Schulze¹

¹Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics, Medical Center of University of Munich, Munich, Germany; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center of University of Munich, Munich, Germany; ³Center for International Health, University of Munich, Munich, Germany; ⁴University of Konstanz, Konstanz, Germany; ⁵vivo international e.V., Germany; ⁶Jimma University, Jimma, Ethiopia; ⁷Goethe University, Frankfurt am Main, Germany; ⁸Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; ⁹Mailman

School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; ¹⁰New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA.

Los autores agradecen el apoyo brindado por la Fundación Dra. Lisa Oehler Kassel, Alemania. Los primeros dos así como los últimos dos autores contribuyeron en igual proporción a esta investigación.

1. Kalix P. *Pharm World Sci* 1996;18:69-73.
2. Odenwald M. *Sucht* 2007;53:9-22.
3. Widmann M, Warsame AH, Mikulica J et al. *Front Publ Health* 2014;30:71.
4. Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP et al. The Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5). www.ptsd.va.gov.
5. Robinson MJ, Anselme P, Suchomel K et al. *Behav Neurosci* 2015;129:502-11.
6. Howes OD, Kapur S. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
7. Morgan C, Gayer-Anderson C. *World Psychiatry* 2016;15:93-102.

DOI:10.1002/wps.20470

Paludismo y trastorno mental: un estudio de la población en una región endémica para paludismo en Kenia

El paludismo una enfermedad transmitida por los parásitos del género *Plasmodium* transmitidos en la sangre por picaduras de mosquito todavía son un factor clave que contribuye a la morbilidad y la mortalidad en partes del África subsahariana. Sin embargo, a nuestro entender, no ha habido estudios epidemiológicos o clínicos previos acerca de la relación entre esta enfermedad y los trastornos mentales¹.

Los vínculos potenciales entre el paludismo y los trastornos mentales son complejos. El paludismo, como enfermedad física debilitante, puede predisponer a la depresión, en tanto que la depresión puede predisponer al paludismo al afectar la inmunidad y alterar la conducta. La depresión puede obstaculizar el tratamiento y el restablecimiento del paludismo, y viceversa. Se sabe que los profesionales clínicos africanos a menudo diagnostican incorrectamente las manifestaciones de fatiga y malestar general como paludismo cuando de hecho la persona no tiene parasitemia sino que padece depresión. Tal diagnóstico incorrecto puede dar por resultado prescripciones erróneas de antipalúdicos, lo cual puede despejar una parasitemia leve protectora. Mientras tanto, el individuo permanece con depresión no diagnosticada y no tratada, lo que puede predisponer al paludismo y también desalentar la acción preventiva personal sobre el paludismo.

Llevamos a cabo una encuesta doméstica en una región de Kenia endémica para el paludismo a fin de analizar las relaciones entre el paludismo y los trastornos mentales. En otra parte se han documentado los detalles de la encuesta²⁻⁸. Para resumir, obtuvimos una muestra fortuita de hogares de un centro rural de vigilancia de la salud y demográfica⁹ de más de 70.000 de población cerca de Kisumu, Lago Victoria, Kenia, y seleccionamos a una persona de 16 o más años de edad al azar de cada hogar. Enfermeras que intervinieron en la investigación llevaron a cabo entrevistas clínicas normalizadas y pruebas sanguíneas para parásitos del paludismo, las cuales fueron analizadas en el Instituto de Investigación Médica de Kenia.

Las entrevistas clínicas comprendieron una evaluación sistemática de variables sociodemográficas. Además, administramos el Esquema de Entrevista Clínica-Revisado, que aborda la presencia de depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por pánico, trastorno fóbico, trastorno por ansiedad generalizada y

trastorno por ansiedad-depresivo mixto midiendo la presentación de 14 síntomas en el mes precedente, y la frecuencia, duración y gravedad de cada síntoma en la última semana, y combinando las puntuaciones de síntomas con algoritmos diagnósticos basados en la ICD-10. Como alternativa, una puntuación de 12 o más en las 14 secciones de la entrevista se considera una indicación de la presentación de “algún trastorno mental común (CMD)”.

Otros instrumentos de evaluación fueron el Cuestionario de Detección de Psicosis, que mide los síntomas psicóticos; el Detector de la Escala de Autnotificación de ADHD del adulto de la WHO, que evalúa síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); el Cuestionario de Detección de Trauma, que evalúa síntomas de trastorno por estrés posttraumático (PTSD); y la Prueba de Identificación de Trastornos Relacionados con el Consumo de Alcohol (AUDIT), que evalúa la bebida riesgosa. También hicimos preguntas en torno a pensamientos y tentativas suicidas (la semana previa, el año previo, en el curso de la vida) y la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol.

La aprobación ética fue otorgada por las Juntas de Ética en Investigación del King College London y el Instituto de Investigación Médica de Kenia. Se pidió el consentimiento informado por escrito y atestado de los jefes de familia de las muestras, y luego de los participantes muestreados para que participaran en el estudio.

Accedieron al estudio 1158 sujetos, en tanto que 32 se rehusaron a participar y 149 se rehusaron a proporcionar una muestra de sangre, y por tanto se obtuvo una tasa de respuesta global del 91,4%. Los parásitos del paludismo estaban presentes en un 28% de los participantes, CMD en un 10,3%, uno o más síntomas psicóticos en un 13,9%, PTSD en un 10,6%, pensamientos suicidas en el curso de la vida en el 7,9%, tentativas de suicidio en el 1,9% y bebida riesgosa en un 6,4%.

Llevamos a cabo análisis bivariados y multivariados sobre la relación del paludismo con diversos trastornos mentales identificados mediante los instrumentos de evaluación, y encontramos que la existencia de parasitemia del paludismo se relacionaba a nivel de bivariable con mayores tasas de SMD (OR: 1,7; p = 0,014), pero no con mayores tasa de síntomas

psicóticos, ADHD, PTSD, consumo de alcohol, bebida peligrosa o ideación o tentativas suicidas. Cuando se ajustaron para otras variables como género, la relación entre el paludismo y CMD se mantuvo significativa (OR 1,6 p = 0,05), indicando que el riesgo de paludismo fue un 60% más alto en los que tenían algún CMD.

Esta relación no surgió de varianza de método compartida debida a medición de síntomas de malestar y fatiga, pues –aunque la casuística de CMD se identificó por la presentación de 14 síntomas psicológicos diferentes, entre ellos, fatiga e inquietud excesiva en torno a los síntomas corporales– la parasitemia palúdica se verificó por la presencia de parásitos del paludismo reales más que por los síntomas en sí.

El hecho de que no encontramos una relación entre el paludismo y los síntomas psicóticos es interesante pero no sorprendente, ya que el paludismo cerebral, que puede manifestarse por alucinaciones visuales, necesita hospitalización urgente, en tanto que nuestra muestra incluyó a todos los adultos ambulatorios que vivían en un hogar.

La fortaleza clave de este estudio es el uso de una considerable muestra representativa de adultos en un centro de vigilancia de la salud y demográfico, con una elevada tasa de respuesta. Las limitaciones fueron dificultades prácticas para la obtención de muestra de sangre en el campo, y llevarlas protegidas al laboratorio.

Las tasas de prevalencia relativamente elevadas tanto de paludismo como de trastornos mentales, y la relación de la parasitemia del paludismo con trastorno mental común, indican la importancia de fortalecer la competencia de los profesionales de la salud en la línea del frente y la capacidad de los sistemas de información para el control de la salud a fin de registrar la

presentación de trastornos mentales específicos lo mismo que la comorbilidad entre los trastornos físicos y mentales. Es necesario un enfoque biopsicosocial en la capacitación, supervisión y los sistemas de información de gestión de la salud para abordar la carga de trastornos mentales, lo mismo que físicos y su presentación simultánea en el África subsahariana.

Rachel Jenkins¹, Caleb Othieno², Linnet Ongeri³, Michael Ongecha⁴, Peter Sifuna⁵, Raymond Omollo³, Bernhards Ogutu³

¹Health Services and Population Research Department, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; ²Department of Psychiatry, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; ³Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya; ⁴Kenya Medical Research Institute, Kisumu, Kenya; ⁵Kombewa Health and Demographic Surveillance Site, Kombewa, Kenya

1. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM et al. *Nat Immunol* 2008;9:725-32.
2. Jenkins R, Omollo R, Ongecha Met al. *Malar J* 2015;14:263.
3. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. *Int J Environ Res Publ Health* 2015;12:5310-28.
4. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. *BMC Psychiatry* 2015;15:309.
5. Jenkins R, Othieno C, Omollo R et al. *Int J Environ Res Publ Health* 2015;12:13494-509.
6. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. *Glob Ment Health* 2015;2:e14.
7. Jenkins R, Othieno C, Omollo R et al. *BMC Public Health* 2015;15:759.
8. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. *BMC Psychiatry* 2015;15:230.
9. Sifuna P, Oyugi M, Ogutu B et al. *Int J Epidemiol* 2014;43:1097-104.

DOI:10.1002/wps.20473

¿Puede ser la reducción de la bebida una meta viable para los pacientes dependientes de alcohol?

La abstinencia completa de alcohol sigue siendo la opción de tratamiento más segura para los individuos con dependencia al alcohol, y la que se relaciona con los mejores desenlaces a largo plazo.

Sin embargo, muchos individuos con trastornos por consumo de alcohol, que incluye dependencia alcohólica grave, no desean buscar tratamiento porque no están dispuestos o se sienten incapaces para lograr la abstinencia¹. En consecuencia, permitir opciones de tratamiento alternativas que ofrezcan metas de reducción de la bebida es un paso importante para disminuir la brecha de tratamiento relacionada con el trastorno por consumo de alcohol.

Las personas en tratamiento posiblemente cambian sus metas de bebida en varias ocasiones. La aceptación de una meta de bebida del paciente en un enfoque centrado en el paciente, por lo general ayuda a crear una alianza terapéutica más sólida y los pacientes que al principio seleccionan una meta de moderación, finalmente podrían avanzar a la abstinencia².

Estudios controlados que evalúan este método alternativo han demostrado reducciones sostenidas de la bebida para muchos pacientes después de tratamientos conductuales y farmacoterapia^{3,4}. Con la reducción de la bebida, se han comunicado mejoras a largo plazo en relación con las tasas de mortalidad, la incidencia de lesiones relacionadas con el alcohol y accidentes, niveles de síntomas afectivos, calidad de vida, funcionamiento social, junto con reducción de peso significativa, normalización de la presión arterial sistólica y diastólica, ralentización del

avance de la fibrosis hepática atribuible al alcohol y restablecimiento de la función ventricular del corazón⁵.

Las directrices de tratamiento y los artículos de guía de las autoridades Europeas y Estadounidenses han tomado nota de estos hallazgos de investigación y aceptan “reducción del daño inmediato” (Agencia Europea de Medicamentos, EMA) o “límites de bebida de bajo riesgo” (US Food and Drug Administration, FDA) como indicadores de éxito del tratamiento.

La FDA recomienda un resultado de bebida de bajo riesgo de ningún día de bebida intensa (en la que un día de bebida intensa se define como más de 70 g de alcohol para los hombres y más de 56 g de alcohol para las mujeres). La EMA permite varias metas en la reducción del daño, entre ellas, el cambio con respecto al inicio en la media de consumo diario de alcohol y reducción en el número de días de bebida intensa (en el que un día de bebida intensa se define como más de 60 g de alcohol para los hombres y 40 g de alcohol para las mujeres).

La EMA también proporciona ejemplos de los niveles de reducción que podrían indicar una respuesta positiva al tratamiento, lo que comprende una disminución de 50%, 70% o 90% en la media de consumo diario de alcohol o un cambio categórico significativo en los niveles de riesgo de bebida de la Organización Mundial de la Salud (WHO).

En tiempos recientes, la utilidad clínica de un cambio en los niveles de riesgo de bebida de la WHO con respecto a la mejora en los resultados funcionales fue validada en una muestra clínica⁶

y una muestra basada en la población⁷ de bebedores. En concreto, los resultados indicaron que incluso un cambio de nivel en los niveles de riesgo de la WHO –por ejemplo, reducción de muy alto riesgo (61 + /101 + g por día para las mujeres/hombres) hasta riesgo elevado (41 a 60/61 a 100 g de alcohol por día para mujeres/hombres)— dio lugar a disminuciones clínicamente significativas en las consecuencias de la bebida y las mejoras en la salud mental.

Con base en esta evidencia científica convincente⁴⁻⁷, se reconoce cada vez más que se deben considerar los resultados en la reducción del daño que incluyen la reducción en el consumo de alcohol además de la abstinencia para definir el éxito del tratamiento, aun en pacientes dependientes del alcohol.

Sin embargo, a nivel de pacientes individuales, se han de reconocer las limitaciones potenciales. El enfoque de reducción de daño puede apartar a los individuos gravemente afectados del camino difícil hacia la abstinencia. Aun en aquellos que aceptan una reducción de la bebida como opción de tratamiento viable, existe el consenso de que las metas de no abstinencia son menos apropiadas para algunos pacientes, sobre todo las del extremo grave del proceso continuo de dependencia al alcohol en las mujeres embarazadas/en lactación.

En conclusión, una aceptación más amplia de la reducción del consumo de alcohol como una meta para los pacientes dependientes tiene el potencial de aumentar el atractivo de buscar ayuda para muchos de estos individuos con infradiagnóstico e infratratamiento. En consecuencia, las exigencias del tratamiento

podrían incrementar considerablemente y exigir la participación profesional adicional. Esto requiere de un rol más activo de psiquiatras en la asesoría, la vigilancia y el tratamiento de los pacientes en este campo sensible de la atención a la salud mental.

Karl Mann¹, Henri-Jean Aubin^{2,3}, Katrin Charlet⁴, Katie Witkiewitz⁵

¹Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; ²Université Paris-Saclay, INSERM, Villejuif, France; ³Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif, France; ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁵University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: summary of national findings. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
2. Enggasser JL, Hermos JA, Rubin A et al. *Addict Behav* 2015;42:63-8.
3. Witkiewitz K, Pearson MR, Hallgren KA et al. *Addiction* (in press)
4. van Amsterdam J, van den Brink W. *J Psychopharmacol* 2013;27:987-97.
5. Charlet K, Heinz A. *Addict Biol* (in press)
6. Witkiewitz K, Hallgren KA, Kranzler HR et al. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:179-86.
7. Hasin DS, Wall M, Witkiewitz K et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:469-76.

DOI:10.1002/wps.20476

Factores que protegen contra la presentación de ideación suicida en veteranos militares

La tasa creciente de suicidio entre veteranos militares es un problema crítico de salud pública^{1,2}. Por consiguiente, hay una necesidad urgente de identificar mejor a veteranos con riesgo y proporcionar intervenciones dirigidas en fase temprana³. En múltiples estudios se han analizado factores de riesgo para el suicidio en veteranos, que por lo general se han enfocado en problemas mentales y de salud pública^{4,5}. Es sorprendente que escasas investigaciones han tratado de identificar factores protectores modificables, pese a los modelos teóricos emergentes de riesgo de suicidio que resaltan tales factores, entre ellos, resistencia a la adversidad psíquica (es decir, cualidades psicológicas que le permiten a una persona manejar la adversidad, como autoeficacia y flexibilidad cognitiva), adaptarse con base en la aceptación (es decir, aceptación de que un suceso vital traumático o estresante es real y se debe abordar), apoyo social, optimismo y curiosidad⁶⁻⁸.

La caracterización de factores de riesgo y protectores vinculada a los indicadores tempranos de riesgo de suicidio, como la ideación suicida, es decisiva por la información que aporta a los esfuerzos dirigidos para la prevención de suicidio³. Estudios prospectivos de cohortes que efectúan seguimiento a muestras no psiquiátricas basadas en la población antes de la aparición de ideación suicida son un contexto ideal en el cual identificar tales factores. Exploramos el riesgo y los factores protectores relacionados con la aparición de ideación suicida en un periodo de cuatro años en una muestra nacionalmente representativa de veteranos militares.

Analizamos datos del National Health and Resilience in Veterans Study, un estudio prospectivo de cohortes representativas a nivel nacional de veteranos estadounidenses. La muestra se obtuvo

de un grupo de encuesta de 50.000 adultos estadounidenses que mantiene GfK Knowledge Networks Inc. La encuesta inicial se realizó en septiembre a octubre de 2011 y las encuestas de seguimiento se llevaron a cabo en septiembre-octubre de 2013 y 2015. En el presente estudio, analizamos datos de 2093 veteranos que no aceptaban la ideación suicida al inicio y que llevaron a cabo por lo menos una evaluación de seguimiento en el periodo de seguimiento de cuatro años. El estudio fue aprobado por el subcomité de sujetos humanos del VA Connecticut Healthcare System.

La ideación suicida se evaluó utilizando una pregunta de dos partes del Cuestionario de Salud Pública-9: “En las últimas dos semanas, ¿con cuánta frecuencia le han molestado los siguientes problemas: pensamientos de que sería mejor que se muriera y pensamientos de lastimarse a usted mismo de alguna manera?”. Los apartados fueron codificados 0 (“para nada”), 1 (“varios días”), 2 (“más de la mitad de los días”) o 3 (“casi todos los días”). La ideación suicida nueva se operacionalizó como aceptación de “1” o más en cualquier pregunta durante el periodo de seguimiento de cuatro años. Se evaluó un rango completo de estrategias sociodemográficas, militares, de salud y características psicosociales (resistencia a la adversidad percibida, optimismo, propósito en la vida, apoyo social, estrategias de adaptación y religiosidad/espiritualidad)⁹.

Se llevaron a cabo análisis de regresión logística binaria multifactorial jerárquica para evaluar predictores iniciales de ideación suicida nueva durante el periodo de cuatro años. Se ingresaron en el paso 1 variables sociodemográficas (por ejemplo, edad) y militares (por ejemplo, estado de veterano en combate); en el paso 2, factores de riesgo potencial (por ejemplo, depre-

sión, trastorno por estrés postraumático (PTSD), problemas somáticos); y en el paso 3, factores protectores potenciales (por ejemplo, puntuaciones en mediciones de características psicosociales y conectividad social). La ideación suicida nueva (no/sí) fue la variable dependiente. Se ponderó el análisis después de la estratificación con base en la distribución demográfica de la encuesta de la población actual más contemporánea de la oficina de censo de Estados Unidos, para permitir la posibilidad de generalización a la población veterana estadounidense.

La media de edad de la muestra fue $62,4 \pm 13,8$ años (rango 22-93) e incluyó predominantemente varones (92,0%), caucásicos (78,5%) y veteranos no expuestos en combate (68,4%). Ciento cuarenta y tres veteranos (7,5% ponderado) desarrollaron ideación suicida en el periodo de seguimiento de cuatro años.

El incremento del riesgo de nueva ideación suicida se relacionó con soledad (es decir, puntuación en la Escala Breve de Soledad; cociente de riesgo relativo, RRR = 1,22, $p = 0,002$; varianza relativa explicada, RVE = 16,5%); discapacidad en actividades instrumentales de la vida cotidiana (es decir, aceptación de necesitar ayuda con actividades como realizar tareas y tomar medicación en forma adecuada; RRR = 3,46, $p < 0,001$; RVE = 14,8%); síntomas de PTSD (puntuación en la lista de cotejo de PTSD; RRR = 1,05, $p < 0,001$; RVE = 7,9%); problemas somáticos (es decir, puntuación en la subescala de somatización del Inventario Breve de Síntomas - 18; RRR = 1,09, $p < 0,001$; RVE = 7,0%); problemas de consumo de alcohol (es decir, puntuación en la Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol - Consumo; RRR = 1,10, $p = 0,001$; RVE = 5,7%); adaptación basada en la negación (es decir, aceptación de uso de la negación para hacer frente al trauma en el COPE breve; RRR = 3,36, $p = 0,002$; RVE = 4,3%); y edad más avanzada (RRR = 1,02, $p = 0,015$; RVE = 2,0%).

La disminución del riesgo de nueva ideación suicida se relacionó independientemente con un mayor apoyo social (puntuación en la Escala de Apoyo Social del Estudio de Resultados Médicos-5; RRR = 0,94, $p = 0,002$; RVE = 20,3%); curiosidad (puntuación en "a menudo me encuentro mirando nuevas oportunidades para desarrollarme como persona (por ejemplo, información, persona, recursos)" apartado del Inventario de Curiosidad y Exploración; RRR = 0,85, $p < 0,001$; RVE = 9,3%); resistencia a la adversidad (puntuación en la Escala de Resistencia a la Adversidad de Connor-Davidson-10; RRR = 0,96, $p = 0,009$; RVE = 8,0%); y adaptación basada en la aceptación (aceptación del uso de la adaptación basada en la aceptación COPE <breve; RRR = 0,60, $p = 0,014$; RVE = 4,2%).

Este estudio proporciona una de las evaluaciones más exhaustivas hasta el momento de los factores de riesgo y protectores para el desarrollo de ideación suicida en una muestra nacionalmente representativa de veteranos militares. Reproduce el trabajo previo que implica problemas de salud mental y física como factores de riesgo para la tendencia suicida en veteranos^{4,5} y extiende estos hallazgos para señalar que la soledad, la discapacidad en las actividades instrumentales de la vida cotidiana y la adaptación basada en la negación pueden además contribuir al riesgo de ideación suicida en esta población.

Un mayor apoyo social percibido, curiosidad, resistencia a la adversidad y adaptación basada en la aceptación representaron más de 40% en la varianza total en pronosticar el riesgo de ideación suicida. Estos factores protectores son modificables y se abordan en psicoterapias cognitivas conductuales contemporáneas⁶⁻⁸, y por tanto pueden ser dianas promisorias de iniciativas de prevención concebidas para mitigar el riesgo de suicidio en veteranos.

Considerados en conjunto, los resultados de este estudio resaltan la importancia de evaluación exhaustiva y multimodal, vigilancia, prevención y enfoques de tratamiento que se dirijan a un amplia gama de factores de riesgo y protectores para la ideación suicida¹⁰.

Robert H. Pietrzak^{1,2}, Barbara L. Pitts³, Ilan Harpaz-Rotem^{1,2}, Steven M. Southwick^{1,2}, Julia M. Whealin^{3,4}

¹US Department of Veterans Affairs National Center for Posttraumatic Stress Disorder, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; ²Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³US Department of Veterans Affairs VA Pacific Islands Healthcare System, Honolulu, HI, USA; ⁴University of Hawaii School of Medicine, Manoa, HI, USA

1. US Department of Veterans Affairs Office of Suicide Prevention. Suicide among veterans and other Americans 2001-2014. www.mentalhealth.va.gov.
2. Sareen J, Afifi TO, Taillieu Tet al. *Can Med J* 2016;188:E261-7.
3. Knox K. *Ann Intern Med* 2014;161:151-2.
4. Fanning JR, Pietrzak RH. *J Psychiatr Res* 2013;47:1766-75.
5. Schoenbaum M, Kessler RC, Gilman SE et al. *JAMA Psychiatry* 2014;71:493-503.
6. O'Connor RC, Nock MK. *Lancet Psychiatry* 2014;1:73-85.
7. Denneson LM, Smolenski DJ, Bush NE et al. *Psychiatry Res* 2017;249: 125-31.
8. Nock MK, Deming CA, Fullerton CS et al. *Psychiatry* 2013;76:97-125.
9. Isaacs K, Mota NP, Tsai J et al. *J Psychiatr Res* 2017;84:301-9.
10. Wahlbeck K. *World Psychiatry* 2015;14:36-42.

DOI:10.1002/wps.20467

Protegiendo la salud mental del joven, protegiendo nuestro futuro

Los trastornos de salud mental de los jóvenes producen una inmensa morbilidad y una alta mortalidad. Encontrar una respuesta eficaz a este reto es ahora más apremiante que nunca, pues "la generación más grande de personas jóvenes en la historia humana está alcanzando la mayoría de edad"¹. La urgencia e importancia del problema ha alertado a muchos líderes políticos, investigadores y otros interesados más^{2,3}.

Sin embargo, pese a estos llamados a la acción, ha ocurrido muy poco. No obstante, para muchos que trabajamos en este campo, los obstáculos para la implementación de una estrategia

eficaz no parecen insuperables. Se conocen las barreras clave para la identificación y prevención tempranas⁴, y consisten en bajas tasas de búsqueda de ayuda, capacidad limitada de los servicios existentes para responder y el hecho de que los sistemas de salud no están adecuados a las necesidades de las personas jóvenes.

Estos obstáculos se han superado para otras enfermedades como el cáncer y el VIH. Sin embargo, no ha sido así para la depresión en los jóvenes. Así que la pregunta es: ¿por qué esa falta de acción? Planteamos dos explicaciones. La primera es que los conceptos erróneos y falsedades en torno a la naturaleza

de la depresión de los jóvenes se acumulan para formar la idea de que los trastornos de la salud mental son “demasiado difíciles” o que sabemos muy poco. La segunda es la falta de un plan digital accionable, priorizado, implementable, respaldado por gobiernos de todo el mundo.

La depresión se conceptúa incorrectamente por muchos como un “problema del primer mundo”, que prevalece en países más ricos, y es secundario a enfermedades físicas o transmisibles importantes que son los factores que en mayor medida contribuyen a la mortalidad. No obstante, en realidad la depresión es la tercera causa principal de discapacidad en todos los jóvenes de 15 a 24 años en todo el mundo, después de las enfermedades de la piel y subcutáneas, y de la lumbalgia y el dolor del cuello⁵, y en muchos países con altos ingresos, el suicidio es la causa principal de muerte para los jóvenes de 15 a 29 años⁶. Es verdad que en países menos afluentes la depresión puede verse como un problema proporcionalmente menos importante, pues la muerte por otras causas, como las enfermedades infecciosas es más frecuente. Sin embargo, la muerte por estas causas está disminuyendo, y las enfermedades no transmisibles están en una trayectoria creciente. Por otra parte, los efectos de la depresión repercuten en todos los aspectos de la vida de la persona: la productividad laboral así como otros medios de contribuir y beneficiarse de los aspectos sociales, políticos y de otra índole de la comunidad. Esto es aplicable sobre todo para las personas jóvenes que son el futuro del mundo.

Un segundo concepto erróneo es que la depresión no es un trastorno médico “real”. Esto se demuestra por el hecho de que muchas personas consideran que el tratamiento de la depresión es a través del “apoyo social”, la conectividad o el uso de vitaminas. Cuando no se observa la depresión como un trastorno “real”, avanza el estigma y la discriminación.

En cuanto a la intervención, muchos consideran incorrectamente que no hay tratamientos eficaces para la depresión, de manera que la búsqueda de ayuda tendrá una utilidad limitada, y no es posible la prevención de la depresión, aun cuando un metanálisis reveló que el número necesario a tratar para prevenir un caso de depresión, utilizando intervenciones actualmente disponibles, fue 227. Esta cifra es sorprendentemente alta en comparación con las estatinas, que tienen que tomarlas 60 personas por cada incidente cardíaco evitado, o el ácido acetilsalicílico, que tienen que tomarlo 1667 personas.

Se han planteado una serie de planes importantes para abordar la depresión de los jóvenes, pero raras veces “suenan con fuerza”. La mayor parte de los planes existentes invariablemente recomiendan tres acciones.

Se deben implementar programas escolares para todos los niños en edad escolar, que incluyen programas digitales de prevención para la depresión así como el abuso de drogas y alcohol, la reintroducción de la actividad física, educación en salud mental y programas para reducción del estigma, así como programas de detección sistemática de la depresión grave y de la ideación sui-

cida. En la actualidad, los países raras veces implementan en las escuelas programas basados en evidencia; no hay una regulación o guía central, lo que da por resultado enfoques fragmentados.

El segundo es mejorar el tratamiento, a través de modelos de mejor servicio, que variarán en cada país. En Estados Unidos, la integración de los servicios de salud mental en la atención primaria/pediátrica puede ser preferida por los pacientes, a causa del estigma y la comodidad, y hay una necesidad clara de modelos de pago realista para los servicios de atención mental. Los servicios de e-Salud rentables son subutilizados en la mayoría de los países.

La tercera acción es desarrollar un programa para cubrir las brechas de conocimiento a través de la investigación dirigida y a gran escala. Los temas clave de este programa comprenden factores de riesgo y protectores de los trastornos mentales, el desarrollo de tratamientos y prevención mejores y más rentables y la mejora de la medicina de precisión mediante la inversión en mejores herramientas de predicción y mediante la explotación de la tecnología. La diversidad racial y étnica de los jóvenes engendra la necesidad de desarrollar modelos de depresión desde otras perspectivas que las de las personas caucásicas, a fin de lograr la participación de los jóvenes y sus familias. Pese a la necesidad, la financiación actual de la investigación en salud mental es terriblemente desproporcional a la morbilidad en todo el mundo.

Los jóvenes no votan. A menudo no tienen voz y dependen de otros para defender su derecho a la equidad en la salud. La prevalencia creciente de problemas de salud mental en los jóvenes es un maremoto, y los padres, la sociedad y los gobiernos flotan en el mar tranquilo en un pequeño barco llamado “negación”.

Helen Christensen¹, Charles F. Reynolds 3rd², Pim Cuijpers³

¹Black Dog Institute, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia; ²Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, and Department of Behavioral and Community Health Sciences, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ³Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

1. United Nations Population Fund. The power of 1.8 billion: adolescents, youth, and the transformation of the future. New York: United Nations Population Fund, 2014.
2. The Economist. Mental illness is at last getting the attention, if not the money, it needs. www.economist.com.
3. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. *Lancet* 2016;387:2423-78.
4. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H. *BMC Psychiatry* 2010;10:113.
5. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F et al. *Lancet* 2016;387:2383-401.
6. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
7. Cuijpers P, van Straten A, Smit F et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-80.

DOI:10.1002/wps.20437

Corrección

Nos ha llamado la atención que en la tabla 1 del artículo “¿Ha influido la creciente respuesta al placebo en los resultados de estudios clínicos de antidepresivos? Datos de la US Food and Drug Administration 1987-2013”, por Khan y cols., publicado en el número de Junio 2017 de la *World Psychiatry*, la medida de eficacia primaria utilizada en la prueba 62-A fue reseñada de forma incorrecta. Debería indicarse CGI en vez de HAM-D.

El Plan de Acción de la WPA 2017-2020

El plan de acción de la WPA 2017-2020 establece una estrategia de expandir la contribución de la psiquiatría para mejorar la salud mental de las personas en todo el mundo. Está basado en la consulta dentro de la WPA y entre las organizaciones de asociados potenciales así como en el trabajo que la ha precedido. Aprovecha la fuerte capacidad de la WPA para promover la salud mental y mejorar el acceso equitativo y la calidad de la atención a la salud mental. Al hacerlo, el plan proporciona una estrategia dirigida para llegar a las personas, sobre todo a los individuos jóvenes que afrontan adversidad y desventaja.

Estas características son el marco de la intención estratégica del Plan de Acción: continuación de la contribución de la WPA para desarrollar la profesión psiquiátrica; desarrollo del trabajo operativo que se enfoca en temas de salud mental decisivos; atraer nueva inversión para apoyar este trabajo.

Esta intención se traduce en acción a través de un modelo estratégico basado en tres dimensiones:

- Impacto en los grupos de población –fortalecimiento de la contribución de psiquiatras a reducir el sufrimiento, la enfermedad y la conducta suicida en poblaciones vulnerables. Tres poblaciones específicas son las mujeres y las niñas que afrontan adversidad¹; las personas sujetas a estrés extremo, incluyendo a las afectadas por conflictos y urgencias; y las que padecen enfermedades mentales crónicas al igual que sus cuidadores.
- Posibilitar actividades, brindando apoyo a los psiquiatras para promover la salud mental y mejorar la capacidad de atención. Esas actividades son: desarrollo de servicio; crear conciencia y promover la defensa de los derechos; educación, publicaciones e investigación. Todas son concebidas bajo un marco de sensibilidad a género y cultura.
- Asociaciones y colaboración –expandir el alcance y la eficacia de las asociaciones con proveedores de servicios, beneficiarios de servicios y autoridades sanitarias.

Al enfocarse en grupos de población específicos, el plan llama la atención a las necesidades y fortalezas de niños y personas jóvenes, quienes destacan en cada uno de los grupos identificados. La promoción de la salud mental así como la prevención y el tratamiento de las enfermedades mentales se incorporan integralmente en el plan. Se prevén tres tipos de acciones. La primera es el apoyo para compartir los mejores procedimientos. La segunda es forjar la capacidad para que la profesión trabaje efectivamente en contextos específicos de desventaja. La tercera es alentar a psiquiatras y a otros profesionales de la salud a utilizar sus conocimientos para facilitar el trabajo de la salud mental de los no especialistas en una gama de contextos sociales.

Las actividades habilitadoras se expresan en una serie de proyectos. Estos proyectos son:

- Fortalecer la contribución de los psiquiatras a mejorar la capacidad en la salud mental en los sistemas de atención médica. Esto comprende la capacitación y el apoyo a psiquiatras para que trabajen eficazmente con otros equipos de la salud y de la población en la atención primaria y sistemas de salud mental basados en la población.
- Facilitar un grupo operativo de organizaciones y personas con el fin de desarrollar iniciativas para la prevención del suicidio. El trabajo tomará en cuenta la iniciativa clave de la Organización Mundial de Salud (WHO): Prevención del Suicidio: Un Conjunto de Herramientas para la Participación Comunitaria. El propósito será enfocarse en compartir conocimientos y procedimientos, sobre todo en lo relacionado con las necesidades de mujeres y hombres jóvenes en países con bajos ingresos.
- Generar publicaciones, recursos y programas educativos sobre el tema de derechos humanos y la psiquiatría. La asociación buscará aportar información para el debate sobre todo en el contexto de ratificación de la Convención sobre los Derechos de Personas con Discapacidad de las Naciones Unidas. Fomentará el avan-

ce profesional en ámbitos temáticos como la violencia de pareja íntima, a través de la educación y la defensa de derechos para cambios en normativa y procedimientos. Con la ayuda de las Asociaciones Integrantes, tiene como propósito vigilar y ayudar al uso del nuevo Programa para Profesionales de la salud mental sobre Violencia de Pareja Íntima y Violencia Sexual contra las Mujeres basado en Competencias de la WPA, lo que incluye el desarrollo y la implementación de programas de educación de pregrado, posgrado y educación continuada.

- Buscar socios para establecer un grupo multidisciplinario, que incluya a psiquiatras y periodistas, a fin de fomentar los procedimientos satisfactorios en el reportaje de temas de salud mental y afines en situaciones de conflicto y desastre.
- Trabajar con las revistas científicas y otras publicaciones en los países con ingresos bajos y medianos. La WPA se propone restablecer una comisión de apoyo a colegas para los editores de revistas científicas psiquiátricas en países con ingresos bajos y medianos²⁻⁶. Esta iniciativa permitirá a los editores que trabajan en situaciones de bajos recursos y aisladas conseguir el apoyo para sus actividades y contribuir al trabajo de otros.
- Recolectar información sobre las características demográficas de psiquiatras, aleccionamiento y procedimientos, lo que es decisivo para que la WPA logre sus objetivos para mejorar el acceso a los psiquiatras y para que la profesión identifique oportunidades para colaborar. Proponemos llevar a cabo una encuesta entre psiquiatras a nivel mundial a través de nuestras asociaciones integrantes con miras a crear un informe acerca de estos temas.

La tercera dimensión de la estrategia, asociaciones y colaboración, se dirige a beneficiarios de servicios que incluyen a usuarios de servicios, sus familias y sus comunidades; profesionales de la atención médica primaria, y una gama de organizaciones gubernamentales, interguberna-

mentales y no gubernamentales. Todos los proyectos anteriores fomentan y apoyan las colaboraciones de este tipo, ya que una mejor colaboración es inherente a todas las actividades eficaces. En concreto:

- El plan propone avanzar y compartir conocimientos sobre los mejores procedimientos en el trabajo con usuarios de servicio y sus cuidadores. Propone actividades operacionales para implementar las recomendaciones de la Comisión de la WPA sobre los Mejores Procedimientos en el Trabajo con Usuarios de Servicios y Cuidadores de la Familia⁷ a un nivel local, y vigilancia y evaluación para extraer las enseñanzas importantes y apoyar la difusión de los hallazgos.
- El plan respalda un aumento de la colaboración con los profesionales de la atención médica primaria, y asociaciones con organizaciones relevantes.
- El plan propone aprovechar la fortaleza de la relación formal de la WPA con la WHO mediante un Plan de Acción Colaborativo a fin de avanzar las metas comunes a las dos organizaciones.
- El plan iniciará un programa para fortalecer la contribución y la disponibi-

lidad de los psiquiatras en respuestas nacionales e internacionales a conflictos y urgencias humanitarias. El programa capacitará y apoyará a psiquiatras para que realicen sus funciones en respuesta a urgencias aunadas a otros factores altruistas. Se basará en las experiencias previas de la capacitación conjunta de WPA-WHO en la respuesta a desastres⁸ así como de organizaciones internacionales líderes no gubernamentales.

A fin de lograr sus objetivos, la WPA movilizará profesionales, conocimiento y recursos disponibles a la Asociación. Fomentaremos la participación de las asociaciones integrantes y psiquiatras individuales en los temas y actividades descritos. Muchas organizaciones han estado trabajando por periodos prolongados para abordar las necesidades de salud mundial que también nos preocupan. Trabajando junto de una manera clara y estratégica nos permitirá servir de una mejor manera a las poblaciones vulnerables de todo el mundo.

Las actividades establecidas mediante este plan de acción están concebidas para ser atractivas a los nuevos financiadores e

inversionistas. Proporcionan oportunidades para tener un impacto en las necesidades que son prioritarias para el desarrollo humano y social a nivel mundial.

Helen Herrman

Presidenta Electa, World Psychiatric Association

La autora agradece el apoyo de S. Fisher y M.V. Rodríguez de Community Works en la elaboración del Plan de Acción

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2016;15:190-1.
2. Herrman H, Kieling C, Mari JJ. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:4-5.
3. Kieling C, Herrman H, Patel V et al. *World Psychiatry* 2009;8:40-4.
4. Kieling C, Herrman H, Patel V et al. *Lancet* 2009;374:1500.
5. Mari JJ, Patel V, Kieling C et al. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:152-6.
6. Szabo CP, Mari JJ, Kieling C et al. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34:12-5.
7. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. *World Psychiatry* 2011;10:229-36.
8. Maj M. *World Psychiatry* 2009;8:129-30.

DOI:10.1002/wps.20471

Secretaría de la WPA: desempeñando un rol dinámico

La WPA fue establecida en 1950 como una organización no lucrativa. Funciona en cumplimiento con la Ley Civil Suiza y su oficina oficial está registrada en Ginebra, Suiza. La Secretaría de la WPA comenzó a funcionar en el Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Ginebra “Belle Idée” a partir de 2005, cuando J. Cox fue la secretaria general. Esto fue subsiguiente a un “acuerdo de colaboración” que fue firmado en septiembre de 2004 por el entonces Presidente de la WPA, A. Okasha, por parte de la WPA y el Decano del Hospital de la Universidad de Ginebra¹.

El inglés es el idioma de trabajo de la asociación. Los estatutos de la WPA establecen que se pueden utilizar otros idiomas (entre ellos, árabe, chino, alemán, japonés, portugués, ruso y español) en asuntos oficiales, lo que depende de las necesidades y circunstancias específicas. El texto en inglés de los estatutos de la asociación, los reglamentos y el manual de procedimientos es utilizado para la

administración de la WPA. El logo de la WPA consiste en una representación de la letra griega psi y el globo terráqueo en rojo carmesí. El logo puede ser complementado con el nombre de la Asociación en inglés o en cualquier otro idioma.

El Secretario General de la WPA está a cargo de la Secretaría de la WPA y es responsable de las tareas administrativas de la Asociación. La meta básica de la Secretaría es facilitar las funciones administrativas de la WPA para alcanzar los propósitos prescritos por los estatutos así como las normativas y directrices aprobadas por la Asamblea General, el Comité Ejecutivo y la Junta. El Secretario General trabaja estrechamente con el director ejecutivo interino y el administrador delegado, en consulta con el Presidente y el Comité Ejecutivo, cuando se requiere.

La Secretaría garantiza una buena comunicación y colaboración con todos los componentes de la WPA y proporciona servicios administrativos e instituciona-

les a las diversas categorías de membresía de la WPA, incluyendo a las Asociaciones Integrantes, a las Asociaciones Afiliadas y los Miembros Individuales. Los servicios comprenden procedimientos de admisión, distribución de información institucional, facilitación de acceso e interacción con los órganos rectores de la WPA y de participación en diversas actividades institucionales.

El Secretario General de la WPA coordina el trabajo de los Representantes Zonales de la WPA y sirve de enlace entre ellos y los órganos rectores de la WPA, y a través de la Secretaría coordina y apoya su trabajo mediante diversas formas de comunicación. Ellos, a su vez, colaboran con la Secretaría en estimular las actividades de las Asociaciones Integrantes en sus respectivas zonas. La Secretaría también respalda el trabajo de miembros del Comité Ejecutivo, los Comités Permanente y Operacional, las Comisiones, las Secciones Científicas, la Junta y el Consejo. El trabajo organizacional rela-

cionado con la Asamblea General, que tiene lugar cada tres años, es también una responsabilidad importante del Secretario General y la Secretaría.

El enlace con el Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Ginebra, la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones internacionales también es una de las funciones de la Secretaría. Asimismo, coordina los servicios jurídicos que se brindan a la WPA, incluyendo informes anuales a las autoridades en Suiza. Además, organiza los archivos de la Asociación.

El Comité Ejecutivo de la WPA, presidido por D. Bhugra, se reunió en la Secretaría el 17 de julio de 2016 y discutió varios asuntos relacionados con la Asociación²⁻¹¹. El Comité de Planificación se reunió un día antes en la Secretaría, presidido por la Presidenta Electa H. Herrman, para analizar los cambios en el proyecto de los estatutos y los reglamentos.

V. Cameron, Director Ejecutivo del Royal College of Psychiatrists, Reino Unido, y S. Levin, Director Ejecutivo de la American Psychiatric Association, visitaron la Secretaría en agosto de 2015 y dieron sus opiniones valiosas. El ex Presidente de la WPA, N. Sartorius, también ha visitado la Secretaría de la WPA en varias ocasiones y ha dado útiles sugerencias. Asimismo, hemos recibido el apoyo constante de B. Levrat, J.-M. Aubry y F. Ferrero del Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Ginebra.

El desempeño del sitio web de la WPA www.wpanet.org ha sido muy alentador. Su popularidad está creciendo día a día, y en menos de tres meses desde el 1 de febrero de 2017 tuvimos 28.132 contactos. De los 21.826 usuarios, 72,3% eran nuevos. También seguimos publicando el boletín WPA News cada tres meses. Lamentablemente, tuvimos que suspender la producción de la versión impresa a causa de restricciones económicas.

La Secretaría de la WPA ha colaborado con el Secretario de Congresos, M. Takeda, en la organización de diversos eventos. El reciente Congreso Internacional de la WPA en Cape Town (18-22 de noviembre de 2016) tuvo más de 2000 delegados. Los organizadores trabajaron arduamente para garantizar un programa exhaustivo cuyo propósito fue establecer el plan en diversos temas, entre ellos el contrato social de la psiquiatría y los psiquiatras, así como la formación de alianzas continentales para la salud mental integrada en África.

El Congreso Internacional en Educación de la WPA en Latinoamérica titulado “Perspectivas en Educación e Investigación” tuvo lugar del 7 al 11 de febrero de 2017 en Cuenca, Ecuador, como una iniciativa conjunta de la WPA y la Asociación Ecuatoriana de Psiquiatría. El intercambio de ideas entre los asistentes permitió explorar la oportunidad para la educación y la investigación en la región latinoamericana.

El Congreso Interzonal de la WPA sobre “Sociedad Cambiante, Psiquiatría Cambiante y Yo Cambiante” tuvo lugar en Vilnius, Lituania del 3 al 6 de Mayo de 2017. Una parte del Congreso tuvo lugar en el Parlamento Lituano. Asistieron más de 500 psiquiatras originarios de más de 40 países.

La Secretaría desempeña un rol dinámico en cumplir las metas y la misión de la WPA.

Roy Abraham Kallivayalil
Secretario General de la WPA

1. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2015;14: 374-5.
2. Bhugra D. *World Psychiatry* 2014;13:328.
3. Bhugra D. *World Psychiatry* 2015;14:254.
4. Riba M. *World Psychiatry* 2015;14:109-10.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2015;14:255-6.
6. Riba M. *World Psychiatry* 2016;15:88.
7. Herrman H. *World Psychiatry* 2016;15:190-1.
8. Javed A. *World Psychiatry* 2016;15:191-2.
9. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.
10. Moreira-Almeida A, Sharma A, Janse van Rensburg B et al. *World Psychiatry* 2016;15:87-8.
11. Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P et al. *World Psychiatry* 2016;15:299-300.

DOI:10.1002/wps.20468

Los estudios de campo de base clínica para la ICD-11 están por concluirse

Los estudios de campo de base clínica (o de implementación ecológica), que contribuirán a guiar la elaboración del capítulo sobre trastornos mentales y conductuales de la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, están por concluirse.

Los centros participantes que coordinan los estudios de campo fueron el Departamento de Psiquiatría de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil; el Royal Ottawa Mental Health Centre en Ottawa, Canadá; el Centro de Salud Mental de Shanghai en Shanghai, China; el Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia

de la Universidad Heinrich-Heine en Düsseldorf, Alemania; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Nápoles SUN en Nápoles, Italia; el Departamento de Psiquiatría del All India Institute of Medical Sciences en Delhi, India; la Sociedad Japonesa de Psiquiatría y Neurología en Tokio, Japón; el Departamento de Psiquiatría de la American University of Beirut, Líbano; el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente en la Ciudad de México, México; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Ibadán, Nigeria; el Instituto Moscú de Investigación de Psiquiatría en Moscú, Federación Rusa; el Departamento de Psi-

quiatria de la Universidad Autónoma de Madrid en Madrid, España; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Cape Town, Sudáfrica; y el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Nueva York, Estados Unidos.

Los estudios de campo de base clínica han incluido dos componentes: estudios de congruencia clínica y estudios de utilidad clínica^{1,2}.

Los estudios de congruencia clínica han cubierto los trastornos mentales que contribuyen a la máxima morbilidad y utilización de los servicios de salud mental en todo el mundo^{3,4}. Un protocolo ha abarcado los trastornos psicóticos

y afectivos en pacientes que acuden con algún síntoma psicótico; un segundo protocolo se ha enfocado en los trastornos afectivos, los trastornos por ansiedad y los trastornos específicamente relacionados con el estrés en pacientes que acuden con síntomas relevantes pero que no tienen manifestaciones psicóticas; un tercer protocolo ha abordado trastornos mentales comunes en la infancia y la adolescencia (déficit de atención, conducta desorganizada, trastornos afectivos y por ansiedad) en niños y adolescentes que presentan síntomas relevantes. Los estudios han tenido como propósito explorar si los profesionales clínicos independientes, con base en la misma información, llegan a la misma conclusión diagnóstica al utilizar la versión para el estudio de campo de las directrices diagnósticas de la ICD-11. Los estudios están permitiendo identificar los aspectos de esa versión de las directrices que tienen más probabilidades de ser interpretados de manera diferente por profesionales clínicos independientes.

Los estudios de utilidad clínica han abordado los trastornos mentales considerados en los estudios de congruencia clínica más trastornos adicionales de interés para los centros de estudio. La utilidad clínica se ha identificado una y otra vez como un principal objetivo de las clasificaciones de los trastornos mentales⁵⁻⁷, pero esta es la primera vez que se ha evaluado ampliamente y en forma

sistemática la utilidad clínica de un sistema diagnóstico. Los elementos específicos evaluados han sido: conceptualización (¿ayudan las directrices diagnósticas propuestas a comprender y comunicar el trastorno del paciente?); la idoneidad de adaptación (¿captan con precisión las directrices la presentación sintomática de los pacientes?); la facilidad de uso (¿son las directrices claras y fáciles de utilizar en el ejercicio clínico ordinario?) y la adecuación (¿cuán adecuadas son las directrices para la evaluación de los pacientes y para la toma de decisiones de manejo clínico?). Estos estudios se han realizado en pacientes que buscan atención médica sistemática en contextos especializados de atención a la salud mental. Los profesionales clínicos han aplicado las directrices clínicas y han hecho evaluaciones de su utilidad clínica con respecto a cada paciente.

La versión de estudio de campo de las directrices diagnósticas de la ICD-11 para los diversos grupos de trastornos mentales se está publicando en la plataforma de internet llamada GCP.Network (<http://gcp.network>) y está receptiva a comentarios por los miembros registrados de la Red Global de Ejercicio Clínico. Un reflejo del debate actual sobre la caracterización de algunos grupos de trastornos mentales en la ICD-11 —como los trastornos relacionados con la sexualidad y la identidad de género, el trastorno dismórfico corporal, el juego patológico,

los trastornos relacionados con internet, la conducta desorganizada en la infancia y los trastornos relacionados con duelo— puede consultarse en números previos de esta revista⁸⁻¹².

Luca Steardo Jr.

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Naples SUN, Naples, Italy

1. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
2. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
3. Sampogna G. *World Psychiatry* 2015;14:110-2.
4. Luciano M. *World Psychiatry* 2015;14:375-6.
5. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.
6. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:193-4.
7. Frances A. *World Psychiatry* 2016;15:32-3.
8. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
9. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15:291-2.
10. Mann K, Fauth-Bühler M, Higuchi S et al. *World Psychiatry* 2016;15:297-8.
11. Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al. *World Psychiatry* 2015;14:30-3.
12. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen PA et al. *World Psychiatry* 2016;15:266-75.

DOI:10.1002/wps.20466

