

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 16, Número 3



2018

EDITORIAL

- Clasificación de los trastornos mentales: antecedentes conceptuales e históricos** 241
K.S. KENDLER

ARTÍCULOS ESPECIALES

- Transmisión intergeneracional de efectos del trauma: rol putativo de mecanismos epigenéticos** 243
R. YEHUDA, A. LEHRNER
- La gravedad de los trastornos psiquiátricos** 258
M. ZIMMERMAN, T.A. MORGAN, K. STANTON

PERSPECTIVAS

- Fenotipificación digital: una herramienta global para psiquiatría** 276
T.R. INSEL
- Telesalud mental: por qué no ha llegado la revolución** 277
E. ABOUJAOUDE
- El centro de la gravedad del cerebro: cómo la red en modo por defecto nos ayuda a comprender el self** 278
C.G. DAVEY, B.J. HARRISON
- ¿Por qué las habilidades eruditas y los talentos especiales se asocian al autismo?** 280
F. HAPPÉ

FÓRUM – CLASIFICACIÓN CUANTITATIVA DE LOS TRASTORNOS MENTALES: PROGRESO Y RETOS

- Progresos en el logro de la clasificación cuantitativa de los trastornos mentales** 282
R.F. KRUEGER, R. KOTOV, D. WATSON Y COL.
- Comentarios*
- Clasificación cuantitativa como psicopatología (re-)descriptiva** 294
P. ZACHAR
- Las dimensiones encajan en los datos, pero ¿pueden los profesionales clínicos encajar en las dimensiones?** 295
P. TYRER
- HiTOP debe cumplir los requisitos de uso de la ICD para que pueda aspirar a remplazarla** 296
G.M. REED
- “¿Tirar al bebé con el agua del baño?” Limitaciones conceptuales y metodológicas del enfoque HiTOP** 298
H.-U. WITTCHEN, K. BEESDO-BAUM

- Dialéctica de la cantidad y la calidad en psicopatología** 300
A. JABLENSKY

- Después del fracaso del DSM: investigación clínica sobre el diagnóstico psiquiátrico** 301
S.N. GHAEMI

- Trastornos interiorizantes: el todo es mayor que la suma de las partes** 302
G. ANDREWS

- ¿Categorico o continuo? Enseñanzas de la cirugía vascular** 304
K.W.M. FULFORD, A. HANDA

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- Utilidad clínica de las guías diagnósticas de la ICD-11 para los trastornos mentales de gran morbilidad: resultados de contextos de salud mental en 13 países** 306
G.M. REED, J.W. KEELEY, T.J. REBELLO Y COL.
- Intervenciones psicológicas para reducir síntomas positivos en la esquizofrenia: análisis sistemático y metanálisis en red** 316
I. BIGHELLI, G. SALANTI, M. HUHN Y COL.
- Riesgo de discinesia tardía con los antipsicóticos de primera y segunda generación en estudios aleatorizados controlados comparativos: un metanálisis** 330
M. CARBON, J.M. KANE, S. LEUCHT Y COL.

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

- Tratamiento de los efectos adversos comunes de medicamentos antipsicóticos** 341
T.S. STROUP, N. GRAY

PUNTOS DE VISTA

- Embarazo sano y prevención de la psicosis** 357
E. SUSSER, K. KEYES, F. MASCAYANO
- Serotonina, psicodélicos y psiquiatría** 358
R.L. CARHART-HARRIS
- Insomnio e inflamación: un modelo de dos impactos del riesgo y prevención de depresión** 359
M.R. IRWIN, D. PIBER
- Alucinaciones condicionadas: perspectivas históricas y direcciones futuras** 361
P.R. CORLETT, A.R. POWERS

- CARTAS AL EDITOR** 363

- NOTICIAS DE LA WPA** 373

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 16, Número 3  2018

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: H. Herrman (Australia), A. Javed (UK/Pakistan), R.A. Kallivayalil (India), A. Soghoyan (Armenia), M. Takeda (Japan), R. Ng (Hong-Kong-China), M. Botbol (France), T.G. Schulze (Germany).

Advisory Board: H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), D. Bhugra (UK), 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

Clasificación de los trastornos mentales: antecedentes conceptuales e históricos

En su artículo publicado en este número de la revista, Krueger et al¹ consideran dos diferentes enfoques para la clasificación de los trastornos mentales. Aquí me gustaría enfocarme en los antecedentes conceptuales e históricos de estos enfoques.

Lo que los autores llaman nosología “autorizada” —representada en la actualidad en Estados Unidos por el Sistema DSM-5²— evolucionó a partir de iniciativas clasificatorias que comenzaron a finales del Siglo XVII, cuando un gran número de pacientes comenzó a reunirse en manicomios en Europa Central y Occidental. Estas iniciativas se basaron en tentativas previas para clasificar los trastornos médicos generales, que a su vez fueron influidas considerablemente por sistemas que clasificaban las especies animales y vegetales como parte del inicio de la zoología y la botánica como ciencias descriptivas³. Así que, estoy de acuerdo con los autores en que el DSM es un documento con influencia histórica pero veo esto de manera más positiva que ellos.

La medicina ha trabajado mediante un proceso evolutivo gradual de la articulación de síndromes amplios, muchos de los cuales, a medida que ha avanzado el conocimiento, se han llegado a dividir en entidades más homogéneas que luego se desarrollan para integrar lo que pudiéramos llamar “trastornos” y finalmente “enfermedades”. En psiquiatría, este proceso ha sido más lento y más difícil que en casi todos los demás campos de la medicina, pero sigue representando un saber acumulado que suele funcionar muy bien en la vida real de la atención a los pacientes. Otra cuestión aparte es que también sirve a los objetivos de la investigación.

Como lo plantea esta breve historia, las categorías están indisolublemente entrelazadas con el mundo de la medicina clínica. Los individuos que son atendidos necesitan recibir diagnósticos debido a las dicotomías clave que existen en este mundo: tratar o no tratar, dar de alta (desde un servicio de urgencias) u hospitalizar, reunir o no los requisitos para un algoritmo de tratamiento específico, facturar o no facturar y, si se factura, con cual código específico. Desde luego, esto no impide medidas cuantitativas, el interés del enfoque nosológico recomendado por los autores. Estas también están entrelazadas en el tejido de la medicina. Considérese temperatura, pulso, glucemia en ayunas, cifras de leucocitos y densidades óseas. Estas medidas felizmente coexisten con el mundo diagnóstico y se utilizan casi en general para la vigilancia de la salud y la enfermedad y como guía para el tratamiento.

Me preocupa que bajo este debate en torno a continuidad frente a categorías exista una confusión entre los “niveles” de comprensión de la fisiología y la etiología y las manifestaciones clínicas. Permítanme ilustrar esto mediante un “experimento del pensamiento”:

En una pendiente escarpada orientada hacia el sur en las altas montañas ocurrió una nevada muy intensa. A la siguiente mañana el amanecer se entibia con un cielo claro y un sol fuerte. La temperatura —una variable cuantitativa característica— en los niveles más bajos de la nieve comienza a aumentar y el deshielo se incremen-

ta gradualmente durante toda la mañana. De repente, a media tarde, la nieve compactada comienza a deslizarse, terminando en una espectacular avalancha.

Este ejemplo, ilustra un proceso cuantitativo natural —el deshielo de la nieve conforme aumenta la temperatura— y un efecto umbral drástico. Si uno trabaja para la patrulla de esquí, para evitar avalanchas necesita comprender los dos procesos.

Volviendo a las aplicaciones médicas, considérese un fémur con grados crecientes de tensión: un rasgo cuantitativo. En algún momento, el hueso se rompe con consecuencias espectaculares para la salud. Considérese una arteria coronaria con obstrucciones crecientes a medida que aumentan las placas de colesterol. En algún momento, el flujo sanguíneo y el aporte asociado de oxígeno se reduce a un nivel crítico. El tejido cardíaco comienza a morir y ocurre un infarto de miocardio.

Estoy de acuerdo en que los métodos taxométricos proporcionan en el mejor de los casos evidencia moderada para categorías diagnósticas definidas en psiquiatría. Pero quiero añadir a este análisis una perspectiva diferente e informativa: dentro de los análisis individuales. Al igual que cuando se ve una avalancha, cuando se atiende a un paciente agudo que acude al servicio de urgencias con un fémur fracturado o un infarto de miocardio activo, es difícil concluir que uno debería solo preocuparse por el proceso cuantitativo subyacente. Ha ocurrido algo clínicamente drástico y “categórico” que requiere intervención inmediata. Considérese las siguientes viñetas psiquiátricas breves:

Un individuo vulnerable, que suspendió su medicación antipsicótica cuatro semanas antes, en el curso de 48 horas evoluciona desde un estado no psicótico a una psicosis plenamente declarada que se caracteriza por alucinaciones auditivas activas y delirios de persecución por los cuales está muy preocupado.

Un individuo con enfermedad bipolar previa en buen estado de remisión, después de viajar 5 zonas horarias y experimentar varias noches de sueño insuficiente, al siguiente día, “cae” en una manía completamente sindrómica.

Usted observa a un amigo con trastorno por pánico en un restaurante tumultuoso pasar desde un estado tranquilo y ecuánime en menos de un minuto a un estado de angustia aguda con sudación, jadeo, agitación y temor a morir.

Aunque no todos los trastornos psiquiátricos tienen tales transiciones dramáticas “similares a avalancha”, son relativamente frecuentes en psiquiatría clínica y cuestionan las conclusiones de los autores de que se dispone de escasa evidencia viable de que los trastornos psiquiátricos deban comprenderse desde una perspectiva categórica.

Volvamos a una cuestión muy diferente. Me preocupó la manera en la cual los autores caracterizan el proceso del DSM: “discusiones de grupos y procesos políticos asociados” que manifiestan “dinámica sociopolítica”, emitiendo decisiones ex cátedra con los diagnósticos finales por “supuesta autoridad y decreto”. Este tono no ayudará al discurso interdisciplinario. Los autores implican que ellos son los científicos objetivos mientras que los que trabajan en el DSM, por comparación, están sumidos en el discurso político ilimitados por dictados históricos antiguos. Aunque este no es el lugar para discutir esto con detalle, toda iniciativa organizada en la ciencia para desarrollar clasificaciones implica una “dinámica sociopolítica”. Los lectores que piensen lo contrario podrían consultar una historia de la decisión de la Unión Astronómica Internacional para eliminar a Plutón de la lista oficial de planetas⁴.

Quiero concluir hablando sobre las normas de validación diagnóstica. A riesgo de una sobresimplificación, el programa de Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) resalta los métodos psicométricos en sus propuestas tipológicas. Tales métodos han sido clave en la historia de la psicología, por ejemplo en el desarrollo de tipologías de la personalidad y medidas de diversas habilidades cognitivas. Así que es razonable que se apliquen al campo de la psicopatología. Sin embargo, este enfoque difiere considerablemente de la tradición médica resaltada por el DSM. En términos simples, la tradición médica desea diagnósticos que nos digan mucho sobre el paciente: la evolución, el probable proceso etiológico, el mejor tratamiento, etc. Organizamos nuestra literatura en torno a nuestros diagnósticos, desde los estudios de cohortes hasta los estudios aleatorizados controlados.

La expresión específica de este punto de vista en psiquiatría fue planteada inicialmente por Robins y Guze⁵ con su lista de criterios de validación, expandidos sustancialmente desde entonces. A partir del DSM-III, el rol de la evaluación de los criterios de validación en el cambio diagnóstico, aunque de manera un poco irregular, ha aumentado en forma gradual. El principal en-

foque ha sido el empleo del análisis de la literatura para tratar de resumir la información disponible sobre los criterios de validación. Estas cuestiones fueron el interés específico del Comité de Análisis Científico que evaluó cada cambio diagnóstico propuesto en el DSM-5⁶. Los procedimientos desarrollados para los cambios en el DMS-5 por el Comité Directivo de la American Psychiatric Association son empíricamente rigurosos e impulsados por datos⁷.

No es sorprendente que las disciplinas científicas de la psiquiatría y la psicología clínica hayan desarrollado diferentes enfoques para la creación y la evaluación de entidades/dimensiones diagnósticas. Sin embargo, para la comunicación óptima entre las dos disciplinas es necesaria una comprensión de las similitudes y las diferencias en estos enfoques, las fortalezas y las limitaciones relativas de cada enfoque, y la aceptación de ambas partes de que cada una probablemente puede contribuir en grado significativo al reto difícil de idear una clasificación psiquiátrica óptima.

Kenneth S. Kendler

Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics and Department of Psychiatry. Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
3. Kendler KS. *Psychol Med* 2009;39:1935-41.
4. Zachar P, Kendler KS. *Philos Ethics Humanit Med* 2012;7:4.
5. Robins E, Guze SB. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
6. Kendler KS. *Psychol Med* 2013;43:1793-800.
7. First MB, Kendler KS, Leibenluft E. *JAMA Psychiatry* 2017;74:115-6.

DOI:10.1002/wps.20549

Transmisión intergeneracional de efectos del trauma: rol putativo de mecanismos epigenéticos

RACHEL YEHUDA, AMY LEHRNER

James J. Peters Bronx Veterans Affairs Hospital, Bronx, NY, USA; Departments of Psychiatry and Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

En este artículo se analiza la evidencia de investigación relacionada con la transmisión intergeneracional de efectos del trauma y el posible rol que desempeñan los mecanismos epigenéticos en esta transmisión. Se resaltan dos amplias categorías de efectos epigenéticamente mediados. La primera implica los efectos programados durante el desarrollo. Estos pueden ser resultado de la influencia de los factores ambientales a los que está expuesta la descendencia a temprana edad, tales como atención materna posnatal lo mismo que exposición in utero que refleja el estrés materno durante el embarazo. La segunda comprende cambios epigenéticos asociados a un trauma pre-concepción en los padres que puede afectar la línea germinal y repercutir en las interacciones fetoplacentarias. Varios factores, como los efectos epigenéticos específicos de género después de la exposición a trauma y la etapa de desarrollo de los padres cuando ocurre la exposición, explican diferentes efectos del trauma materno y paterno. La investigación más convincente hasta la fecha se ha realizado en modelos animales, donde la oportunidad de diseños controlados permite interpretaciones claras de efectos transmisibles. Dada la escasez de estudios humanos y las dificultades metodológicas para llevar a cabo tales estudios, por el momento no es posible atribuir efectos intergeneracionales en humanos a una sola serie de factores biológicos u otros determinantes. Dilucidar el rol de los mecanismos epigenéticos en los efectos intergeneracionales a través de estudios multigeneracionales prospectivos, finalmente dará lugar a una comprensión convincente de cómo las experiencias a nivel individual, cultural y social afectan nuestros procesos biológicos.

Palabras clave: Transmisión intergeneracional, mecanismos epigenéticos, trauma, descendientes sobrevivientes de trauma, adversidad en la infancia, trastorno por estrés postraumático, programación durante el desarrollo, interacción fetoplacentaria.

(*World Psychiatry* (2018;17:243–257))

En la actualidad se dispone de evidencia convergente que respalda la idea de que la descendencia es afectada por exposiciones parentales a trauma que ocurren antes de su nacimiento y posiblemente incluso antes de su concepción.

En el nivel más simple, el concepto del trauma intergeneracional reconoce que la disposición a sucesos extremadamente adversos afecta al individuo a tal grado que su descendencia tiene que lidiar con el estado postraumático de sus padres. Una afirmación más reciente y provocativa es que la experiencia del trauma —o con más precisión el efecto de esa experiencia— es “transmitida” en alguna forma de una generación a la siguiente a través de mecanismos no genómicos, posiblemente epigenéticos, que afectan la función del DNA o la transcripción de genes¹⁻⁶.

Aunque se ha establecido en modelos animales la transmisión de los efectos de la adversidad ambiental tanto intergeneracional (de F0 a F1) como transgeneracional (de F0 a F3 o F4), estudios en seres humanos aún no han demostrado que los efectos del trauma sean heredables a través de mecanismos no genómicos (es decir, epigenéticos). No obstante, ha habido mucho interés, incluso difusión prematura de la idea de que estos efectos son transmitidos a través de modificaciones en el DNA lo que explica la repercusión de la experiencia familiar⁷.

La inclinación a atribuir a mecanismos epigenéticos los efectos en la descendencia refleja en parte el uso inexacto y variado del término “transmisión”. El uso original fue descriptivo, y sin inferencias mecanicistas. Ahora que la investigación en animales ha definido una vía molecular a través de la cual pudiera ocurrir la transmisión de los efectos del trauma, está justificado un lenguaje más preciso para distinguir entre la observación clínica y el mecanismo biológico. En la actualidad, la idea de que los mecanismos epigenéticos subyacen a observaciones clínicas en la descendencia de sobrevivientes de trauma representa una hipótesis que se ha de evaluar.

En este análisis se delinean mecanismos epigenéticos que pudieran analizarse en relación con los efectos en la descendencia, y se esclarece el tipo de estudios que pudieran ser más informativos.

EL ORIGEN DE ESTUDIOS DE LOS EFECTOS INTERGENERACIONALES DEL TRAUMA

El concepto de trauma intergeneracional fue introducido en la literatura psiquiátrica a través de descripciones de problemas conductuales y clínicos en la descendencia de sobrevivientes del Holocausto⁸.

En un artículo fundamental que describe tres pacientes que acudieron a tratamiento psiquiátrico, Rakoff⁸ escribió: “Los padres no están dañados de manera ostensible, sin embargo, sus niños, todos los cuales nacieron después del Holocausto, muestran síntomas psiquiátricos graves. Sería casi más fácil creer que ellos, más que sus padres, habían sufrido el infierno abrazador corruptor”.

Este estudio inicial generó en gran parte reacciones negativas, incluso precaución en torno a generalizar lo que pudieron haber sido observaciones idiosincrásicas en un pequeño número de casos extremos⁹. Algunos interesados pueden haber sentido que era estigmatizante el planteamiento de que sobrevivir al trauma del genocidio tenía implicaciones perjudiciales para la progenie dada la noción cultural emergente en relación con el Holocausto caracterizada como sobrevivida contra todo pronóstico, resiliencia y desafío con la esperanza de prevenir tales sucesos en el futuro¹⁰.

El estudio anecdótico inicial, y las reacciones al mismo, generaron mucha investigación empírica sobre la pregunta de si la descendencia del Holocausto concebida y nacida después de la Segunda Guerra Mundial resultaba afectada y en qué forma. Aparecieron centenares de artículos a partir de la década de 1970 y continuaron por algunas décadas más a partir de entonces. Los estudios descritos en estos artículos a menudo no identificaron efectos en la descendencia del Holocausto, corroboraron descripciones clínicas previas, trataron de restringir las observaciones de los efectos perjudiciales en un subgrupo, o bien, señalaron dificultades metodológicas previas para tratar de abordar en forma empírica esta interrogante¹¹⁻¹³.

Se describió una amplia gama de fenómenos en estudios que comunicaron dificultades conductuales en la descendencia del Ho-

locausto. Estos consistían en sentimientos de sobreidentificación e identidad fusionada con los padres, alteración de la autoestima derivada de minimización de las propias experiencias vitales de la dependencia en comparación con el trauma parental, tendencia a la desesperanza, preocupación de que se repitieran los traumas parentales y alteraciones de la conducta como experimentar ansiedad, pesadillas traumáticas, disforia, culpa, hipervigilancia y dificultades en el funcionamiento interpersonal. Tales estudios a menudo no tomaron en cuenta los trastornos mentales de los padres, pero los suponían con base en la exposición parental.

Más tarde se describieron tipos similares de síntomas en niños de veteranos de Vietnam^{14,15}, un fenómeno que se denominó “traumatización secundaria”¹⁶. Este concepto no implicaba una transmisión intergeneracional, sino más bien designaba el carácter estresante de vivir con un individuo traumatizado que puede estar expresando síntomas y describiendo o reviviendo experiencias horribles¹⁷.

Ante la falta de mecanismos biológicos para explicar los hallazgos comunicados, las explicaciones casi exclusivamente fueron de tipo psicodinámico o conductual. Por ejemplo, se señaló que los sobrevivientes de trauma exteriorizaban sus síntomas postraumáticos a través de sus conductas no verbales y recreaciones inconscientes de temor y pena, de manera tal que el niño se volvía un recipiente de las experiencias traumáticas indeseadas del padre^{18,19}.

Se hicieron distinciones cuidadosas entre la “transmisión” del padre al niño en la cual la alteración en el niño era consecuencia directa del trastorno psiquiátrico en el progenitor, frente a un efecto que reflejaba la reacción del niño a síntomas en los padres^{11,20} a fin de evitar atribuir incorrectamente los efectos en la descendencia a exposiciones al trauma parental previo. También se plantearon otras perspectivas, como terapia familiar, teoría de apego, psicología social y teoría del aprendizaje^{11,21-24}.

Una de las observaciones más provocativas en relación con la descendencia del Holocausto fue el informe de que los veteranos de la guerra de Yom Kippur tenían más probabilidades de desarrollar trastorno por estrés postraumático (PTSD) en respuesta al combate si tenían un progenitor sobreviviente del Holocausto²⁵. Una mayor prevalencia de PTSD, trastornos afectivos y de ansiedad también se observaron en la descendencia del Holocausto, seleccionada en gran parte a partir de una muestra de conveniencia de personas que buscaron tratamiento por problemas relacionados con el Holocausto, en comparación con controles²⁶. Estos hallazgos se reprodujeron en un estudio en que se evaluó la relación entre el PTSD en la descendencia y sus propios padres, evaluada directamente mediante entrevista clínica de los padres²⁷.

Más tarde se constató que la prevalencia de PTSD acentuada en la descendencia del Holocausto en respuesta a sus propias exposiciones traumáticas se asociaba a PTSD materno en sobrevivientes del Holocausto²⁸. Aunque se observó que el PTSD ocurrió asociado al PTSD parental en un estudio de veteranos de Vietnam, australianos y su descendencia²⁹, no se evaluó la contribución de los síntomas maternos potenciales aun a través de la traumatización secundaria. Es raro identificar una cohorte en la cual tanto madres como padres tuvieran exposiciones similares a un trauma externo, o incluso una cohorte en la cual se evaluara el impacto del trauma en el curso de la vida en ambos progenitores, e incluso más raro tener la oportunidad de evaluar la morbilidad psiquiátrica tanto en padres como en hijos adultos.

Aunque algunos aspectos de los efectos del trauma intergeneracional se mantienen impugnados, los debates en torno a si existen efectos intergeneracionales clínicamente observables en la descen-

dencia se han vuelto menos polémicos en los últimos años con el reconocimiento creciente de la universalidad de este fenómeno.

En la actualidad, hay debates en torno al impacto de sucesos históricos como colonización, esclavitud y trauma por desplazamiento en muchas culturas, como Primeras Naciones y comunidades americanas nativas^{30,31}, estadounidenses de origen africano^{32,33}, aborígenes australianos y los maoríes de Nueva Zelanda^{34,35}, lo mismo que en sociedades expuestas a genocidio, limpieza o guerra étnica, como camboyanos^{36,37}, armenios^{38,39}, ruandeses^{40,41}, palestinos⁴² y comunidades en la ex Yugoslavia⁴³. También se dispone de literatura creciente sobre los efectos de la descendencia tras el maltrato infantil materno a una edad temprana⁴⁴⁻⁴⁷.

La atención intensa a los efectos intergeneracionales en estos diferentes grupos indica que este tema tiene amplia resonancia y aplicabilidad global, y representa un mandato para aumentar la atención a este campo, incluyendo estudios prospectivos, longitudinales, que puedan diseñarse en el futuro para determinar los mecanismos subyacentes a este fenómeno.

LA INTRODUCCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN BIOLÓGICA EN EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS INTERGENERACIONALES DEL TRAUMA

La investigación que aborda las correlaciones biológicas putativas de los efectos intergeneracionales comenzó a finales de la década de 1990⁴⁸. Los hallazgos de una mayor prevalencia del PTSD entre la descendencia con PTSD parental^{25,27} planteó la posibilidad de que la descendencia del Holocausto pudiera tener factores de riesgo específico para PTSD u otros trastornos afectivos o por ansiedad relacionados con el trauma, sobre todo después de sus propias exposiciones traumáticas. La introducción de la biología en el debate sobre el trauma intergeneracional fue un desenlace natural de los avances en el campo emergente de la neurobiología del PTSD, que estaba comenzando a esclarecer problemas similares sobre la naturaleza y el efecto de la exposición al trauma a largo plazo⁴⁹.

El foco inicial de estos estudios era en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) por diversos motivos. En primer lugar, el eje HPA es vulnerable a las perturbaciones ambientales. La hipótesis inicial con respecto a la descendencia del Holocausto era que las experiencias parentales podrían alterar la regulación de las vías relacionadas con el estrés en una etapa temprana del desarrollo. Esta idea era plausible, pues el eje HPA está sujeto a programación durante el desarrollo temprano^{50,51}. Además, la pérdida de la regulación de los neurocircuitos del estrés es una característica fundamental de los trastornos afectivos y por ansiedad⁵²⁻⁵⁴, incluido el PTSD, que es frecuente en la descendencia. Por último, habían ocurrido hallazgos direccionalmente interesantes de cortisol bajo y aumento de la sensibilidad del receptor de glucocorticoide (GR) en sobrevivientes del Holocausto y otros individuos expuestos a trauma con PTSD, lo que indica que la experiencia del trauma podría dejar firmas biológicas perdurables en los procesos biológicos relacionados con el estrés que podrían ser un catalizador de las adaptaciones a más largo plazo⁵⁵.

A medida que se desarrolló esta investigación, los avances en biología molecular, incluyendo una comprensión de las interacciones gen-ambiente y la contribución de cambios en la regulación epigenética de los genes relacionados con HPA provocados por el entorno, proporcionaron las herramientas para analizar cómo eventos destacados podían dar lugar a cambio perdurable, transformador y posiblemente incluso heredado, sentando las bases para los estudios moleculares futuros⁵⁶⁻⁵⁹.

Estudios publicados en la siguiente década demostraron que, cuando no tenía sus propias exposiciones a factores traumáticos, la descendencia de sobrevivientes del Holocausto mostraba más probabilidades de presentar alteraciones del HPA asociadas al PTSD, como niveles de cortisol más bajos y una mayor reactividad de GR⁶⁰⁻⁶⁴. Las observaciones en la descendencia cuyos padres estuvieron expuestos a otras experiencias traumáticas concordaban con estos hallazgos. Por ejemplo, se observaron concentraciones de cortisol más bajas en la descendencia adulta de veteranos de combate con PTSD que en la descendencia de veteranos de combate sin PTSD⁶⁵.

Investigaciones subsiguientes documentaron que el PTSD materno y paterno se relacionaba con diferentes desenlaces biológicos. Un análisis a posteriori de datos del ritmo circadiano del cortisol indicó que los niveles más bajos de cortisol en descendencia del Holocausto adulta se relacionaba con PTSD materno pero no paterno⁶¹. En otro estudio, varias medidas de sensibilidad de GR resultaron direccionalmente diferentes en la descendencia de madres frente a padres con PTSD⁶³. Específicamente, el PTSD materno se relacionó con concentraciones de cortisol urinario más bajas así como mayor sensibilidad de GR según se midió por la prueba de división de lisozima (una medida *in vitro* de esa sensibilidad en tejido periférico) así como la prueba de supresión con dexametasona (DST). Una interacción del PTSD materno y paterno sobre el cortisol urinario y la DST demostró disminución de sensibilidad a glucocorticoide en la descendencia con PTSD paterno pero no materno.

Las teorías iniciales planteaban que los efectos biológicos en la descendencia eran reflejos de sus propias experiencias como resultado de tener padres traumatizados que pueden haber estado sintomáticos, negligentes o por lo demás con una parentalidad alterada^{11,21-25}. Las diferencias en los efectos en la descendencia basadas en el género parental podían también verse a través de la óptica de que madres y padres podrían asociarse a diferentes tipos de roles y conductas parentales. Por consiguiente, en esencia, tener una madre o padre traumatizados, o ambos, constituía una experiencia ambiental temprana que repercutía en la descendencia. Los hallazgos de que la descendencia del Holocausto refería mayores grados de exposición a trauma en la infancia que individuos de comparación demográficamente similares respaldaban esta idea, sobre todo si uno o los dos progenitores tenía PTSD⁶⁶. De hecho, las bajas concentraciones de cortisol en la descendencia resultaron asociadas a informes de abuso emocional en la descendencia⁶⁶. Para entonces se había establecido que los malos tratos en las primeras etapas de la infancia por sí solos podrían resultar en concentraciones de cortisol más bajas⁶⁷⁻⁷¹.

Investigaciones de descendencia más joven de madres que habían experimentado en carne propia abusos durante la infancia también demostraron efectos sobre los niveles de cortisol. En un estudio, las concentraciones de cortisol resultaron más bajas en la descendencia de madres con maltrato en la infancia así como trastorno bipolar⁷². El cortisol más bajo y la menor reactividad al cortisol estaban presentes en niños y niñas preadolescentes con PTSD materno, aun después del ajuste con respecto a los antecedentes de eventos traumáticos y síntomas de salud mental de los jóvenes⁷³. Se observó una reducción de la reactividad de cortisol al estrés incluso en la descendencia de menos edad, preescolares de 12 a 48 meses, asociada al PTSD materno que ocurría como resultado de la violencia interpersonal⁷⁴. Los lactantes de mujeres expuestos a abuso infantil materno también mostraban cortisol inicial más bajo cuando se examinaron a los 6 meses de edad⁴⁴.

Investigadores también examinaron marcadores diferentes a los parámetros del eje HPA. En un estudio se comunicó que niños de

madres expuestas a trauma en la infancia, sobre todo abuso emocional, tenían una mayor activación del sistema nervioso simpático, lo que podía ser un marcador de vulnerabilidad a la ansiedad, en comparación con niños de madres con escaso abuso emocional, un efecto que permaneció significativo después de tomar en cuenta el PTSD y depresión de la madre, así como la exposición del niño a trauma⁴⁵. En otro estudio, la exposición materna a abuso del niño se relacionó con un volumen intracranial más pequeño, debido a diferencias en la sustancia gris cortical, en recién nacidos en las primeras dos semanas de nacimiento⁷⁵. Se comunicó que este efecto era independiente de algunas posibles variables de confusión, como posición socioeconómica materna, complicaciones obstétricas, obesidad, violencia interpersonal reciente, estrés preparto y postparto temprano, edad gestacional al nacer, género del lactante y edad posnatal en las imágenes de resonancia magnética.

A medida que los estudios comiencen a analizar en forma prospectiva a la descendencia, empezando muy cerca de su nacimiento, será más fácil identificar las contribuciones relativas de la precepción *in utero*, y las influencias posnatales en la descendencia⁷⁶. De hecho, parte de la dificultad para estudiar la descendencia adulta de sobrevivientes de trauma, sobre todo en forma retrospectiva, es que es difícil hacer atribuciones sobre el origen de cualquier manifestación biológica observada. Tales exploraciones también invariablemente deben incluir la contribución del genotipo, ya que cada vez más se reconoce que por lo menos algunas modificaciones epigenéticas “programadas” se pueden establecer a través de los efectos de la interacción entre genes y ambiente^{5,7}. De hecho, tales interacciones pueden ayudar a explicar la diversidad de las respuestas de la descendencia a efectos del trauma parental.

POSIBLES MECANISMOS DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS OBSERVADOS EN LA DESCENDENCIA DE SOBREVIVIENTES DE TRAUMA

El primer enfoque científico básico para comprender los efectos de la descendencia fue la investigación de Meaney et al^{77,78}, que se inició a finales de la década de 1980. Este equipo de investigadores inicialmente se enfocó en los efectos a largo plazo de la manipulación temprana de cachorros de rata, utilizando un modelo en el cual se separaba a las madres de sus cachorros neonatales durante varios minutos cada día. En la adultez, las ratas manipuladas tenían alteraciones en las concentraciones de cortisol basales e inducidas por estrés, así como una mayor sensibilidad de GR en la DST en dosis baja y mayor número de GR en el hipocampo⁷⁷⁻⁷⁹.

Sin embargo, después resultó claro que los efectos observados en la descendencia eran mediados no por la separación materna o la manipulación temprana por seres humanos, sino más bien por la conducta de la madre al ser reunida con sus cachorros en la jaula, específicamente el grado de lamidos y acicalamiento de los cachorros. La descendencia de madres que mostraron menos frente a más lamidos y acicalamiento mostró parámetros neuroendocrinos y conductuales distintivos, que persistieron de F1 a F2^{80,81}.

Este ejemplo claro de programación del desarrollo, en la cual las exposiciones posnatales en los cachorros (es decir, variaciones en la conducta materna de lamidos y acicalamiento) indujo a cambios perdurables en la conducta y reactividad del eje HPA, pareció relevante para la descendencia de sobrevivientes de trauma⁸². Resulta interesante que el fenotipo neuroendocrino de la descendencia del Holocausto con PTSD materno fue más congruente con la sobreprotección materna que con la

negligencia, ya que las bajas concentraciones de cortisol en la descendencia resultaron asociadas a sobreprotección⁸³. La sobreprotección materna subsiguiente a la exposición a estrés también se comunicó en asociación con el bajo cociente de cortisol/dehidroepiandrosterona (DHEA) en la descendencia⁸⁴.

En el 2002, un artículo original demostró que los efectos de lamidos y acicalamiento en la descendencia de la rata se relacionaban con un cambio epigenético, es decir, metilación del DNA en un promotor del gen de GR (nr3c1) en el hipocampo^{85,86}. Investigaciones subsiguientes expandieron este hallazgo de marcas epigenéticas en un promotor de un solo gen a un gen que agrupaba cambios epigenéticos en promotores asociados a actividad transcripcional en amplias áreas genómicas⁸⁷⁻⁸⁹. Se determinó que los efectos en la edad adulta estaban directamente relacionados con las exposiciones tempranas al entorno posnatal a variaciones en la atención materna, ya que se evitaban por la interadopción de los cachorros de rata neonatales a madres que mostraban diferentes características conductuales^{81,86,90,91}. La eliminación de los efectos en la descendencia a través de la interadopción es un ejemplo potente de la transferencia social de información a través de la conducta parental, no DNA parental o herencia biológica. Con todo, estos hallazgos constituyeron un ejemplo poderoso de cómo los estímulos ambientales tempranos y la conducta parental podían afectar la metilación de DNA en la descendencia, la conducta y la función de la reactividad al estrés neuroendocrino por más de una generación.

Es difícil exagerar el grado de emoción que generaron los hallazgos que demostraban una alteración epigenética en el cerebro en respuesta a variaciones en los cuidados maternos posnatales. Aunque los mecanismos epigenéticos y su rol central en el desarrollo se han conocido desde la década de 1940, después de las descripciones iniciales de estos mecanismos moleculares por C. Waddington⁹², estos conceptos no se habían aplicado antes como explicaciones de la forma en que las exposiciones ambientales —como las conductas parentales— podían reprogramar los procesos biológicos de la hormona del estrés, afectando al cerebro y la conducta de la prole^{93,94}.

Esta serie elegante de estudios proporcionó un vínculo molecular claro entre la conducta materna y la función de genes en la descendencia, mediada por mecanismos epigenéticos, y produciendo correlaciones biológicas funcionales en medidas endocrinas y conductuales relacionadas con la reactividad al estrés^{95,96}. El trabajo de Meaney et al también aclaró la posibilidad de que efectos epigenéticos podrían ocurrir en diversas etapas durante toda la vida, influyendo potencialmente en el riesgo y vulnerabilidad a respuestas crónicas al trauma, como PTSD, en el curso de la vida^{82,97-101}.

RELEVANCIA DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS PARA LOS EFECTOS INTERGENERACIONALES

El término “epigenética” designa una serie de cambios potencialmente heredables en el genoma que pueden ser inducidos por eventos ambientales. Estos cambios afectan la función del DNA genómico, sus proteínas de histona asociadas y RNA no codificantes, a lo que en conjunto se le conoce como cromatina, pero no implican una alteración de la secuencia de DNA¹⁰⁴⁻¹⁰⁴.

De los múltiples mecanismos de regulación epigenética que se han descrito, la metilación de DNA en el sitio de la citosina se ha caracterizado mejor en el genoma de mamífero^{105,106}. Otros reguladores de la cromatina comprenden la modificación post-traducciona de histonas y la señalización de RNA acompañante así como cambios de orden superior en la organización del nucleosoma¹⁰².

Modificaciones epigenéticas repercuten en la función de genes al alterar elementos reguladores del gen que afectan la acción de transcripción de genes⁹¹. En general, la metilación en regiones específicas del gen es una forma eficiente de silenciamiento del gen y proporciona un mecanismo molecular para la presentación de interacciones entre gen y ambiente independientes de un marcador genético específico o versión de gen¹⁰⁷. Sin embargo, no se ha estudiado en grado suficiente la contribución real de las influencias genéticas sobre los eventos inducidos por el entorno.

La repercusión de un cambio epigenético en la función del gen está determinada por la naturaleza específica y la ubicación de una marca epigenética sobre el gen y su cercanía al sitio de inicio de transcripción, y posiblemente otras regiones reguladoras genómicas de interés¹⁰⁷⁻¹¹². No es una cuestión trivial determinar la ubicación en un gen, o dentro del genoma, que activaría los factores de transcripción relevantes, que dan lugar a un cambio fenotípico. La investigación de Meaney et al estableció un mecanismo molecular para la programación de glucocorticoide posnatal e identificó las regiones en el promotor del gen GR que dan lugar a cambios perdurables en los sistemas biológicos asociados con la respuesta al estrés en la descendencia^{91,113}.

Estudios subsiguientes han aprovechado esta información al examinar el promotor del exón IF, una zona relativamente pequeña del gen GR^{57,114-120}. De hecho, existen otras muchas regiones de interés en el GR y otros genes que aún no se han identificado.

ESTUDIOS TRADUCCIONALES QUE VINCULAN HALLAZGOS EPIGENÉTICOS ASOCIADOS A LOS CUIDADOS MATERNOS EN ANIMALES CON ADVERSIDAD EN LA INFANCIA Y EFECTOS EN LA DESCENDENCIA EN SERES HUMANOS

El primer estudio documentado de promotor de GR en seres humanos mostró más metilación del promotor GR-IF hipocámpico en tejido post-mortem en adultos víctimas de suicidio con un antecedente de abuso en la infancia, similar a los hallazgos en cachorros roedores criados por madres que proporcionaron bajos grados de lamido y acicalamiento^{121,122}. Los hallazgos en cerebros humanos víctimas de abuso implicaron que los traumas en etapas tempranas del desarrollo como los perpetrados por cuidadores primarios pudieran influir en los mismos sistemas de desarrollo neurobiológico que los que intervienen en los cuidados maternos tempranos¹²¹.

Tras esta observación en tejido cerebral post-mortem, la mayor metilación del promotor de GR en leucocitos circulantes de adultos sanos también resultó asociada a parentalidad alterada, inadecuada o abusiva¹²³⁻¹²⁵.

La investigación anterior proporcionó una justificación fuerte para el examen de metilación de promotor de GR en células mononucleares en sangre periférica de descendencia del Holocausto. En paralelo con las observaciones neuroendocrinas, los resultados de estos análisis indicaron una interacción importante del PTSD materno y paterno sobre la metilación del gen GR¹²⁶. La interacción demostró que, ante la falta de PTSD materno, la descendencia con PTSD paterno mostraba mayor metilación de promotor de GR, mientras que la descendencia con PTSD paterno y materno mostraba menos metilación de esta región promotora. La menor metilación del promotor GR IF se asoció en grado significativo a una mayor sensibilidad de GR, según lo indicó una mayor supresión de cortisol después de la administración de dexametasona. Asimismo, un análisis de agrupamiento de escala de autnotificación clínica reveló

que el PTSD paterno y materno se asociaba también a diferentes indicadores clínicos. En conjunto, los datos señalaron que probablemente hay diferentes mecanismos subyacentes para los efectos intergeneracionales en la biología y conducta de la descendencia dependiendo del género parental y la manifestación de PTSD.

Sin embargo, algunos hallazgos en la progenie no se han vinculado directamente al género parental y la manifestación de PTSD, en algunos casos porque el tamaño pequeño de la muestra impedía tal análisis. Por ejemplo, un estudio preliminar en que se analizó la metilación del intrón 7 FKBP5 en sobrevivientes del Holocausto y sus hijos, demostró alteraciones en el mismo sitio en el intrón 7 en ambos progenitores y sus hijos, sin consideración específica del género parental o el PTSD¹²⁷. El gen FKBP5 codifica una proteína que funciona como un co-acompañante del complejo cortisol-glucocorticoide unido en el núcleo de la célula¹²⁸. La metilación de FKBP5 en los progenitores y sus hijos se correlacionaba positivamente. Sin embargo, resulta interesante que eran direccionalmente diferentes (en comparación con sus respectivos grupos de control), de manera que la progenie de víctimas del Holocausto mostraba metilación inferior en este sitio en comparación con controles demográficamente equiparados, y los sobrevivientes del Holocausto mostraron mayor metilación que controles respectivos.

Es importante señalar que los efectos del comportamiento parental no deben mezclarse con los efectos directamente “heredados” que se producen por la transmisión biológica de progenitor a hijo, aun cuando ambos puedan estar relacionados con hallazgos epigenéticos. Los mecanismos epigenéticos son operativos durante toda la vida y en gran parte son causa de perturbaciones ambientales. Ahora se ha demostrado que las experiencias estresantes como el trauma agudo modifican la metilación del gen GR en las células sanguíneas, esté sensibilizado o no por las experiencias tempranas^{118,119,129,130}.

CONTRIBUCIONES MATERNAS PRENATALES A LA DESCENDENCIA A TRAVÉS DE INTERACCIONES FETOPLACENTARIAS

Un conjunto emergente de literatura ha planteado la posibilidad de que los efectos maternos de la exposición al trauma pudieran contribuir a efectos en la descendencia a través de interacciones fetoplacentarias¹³¹⁻¹³⁵. Esta posibilidad es congruente con los hallazgos clínicos, neuroendocrinos y epigenéticos, en los cuales el PTSD materno y paterno predijo desenlaces psiquiátricos y biológicos diferentes en la descendencia^{28,126}.

El medio intrauterino plantea un contexto potente desde el punto de vista del desarrollo⁹⁵, distinto desde el punto de vista mecanicista del entorno posnatal parental o de la familia a través del cual el trauma materno y la experiencia estresante puede influir en la programación epigenética fetal del eje HPA¹³⁶. Hacia las 22 semanas de gestación, el eje HPA fetal está desarrollado y funcionando aunque continúa sensible a la influencia ambiental^{137,138}. La placenta nutre y protege al feto, amortiguando los efectos de los glucocorticoides maternos a través de la expresión de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 β -HSD2) placentaria, una enzima que convierte cortisol en cortisona inactiva¹³⁹.

En modelos animales se ha demostrado que el estrés prenatal reduce la expresión de mRNA de 11 β -HSD2 y la actividad de 11 β -HSD2, las cuales se asocian a un aumento en la metilación de 11 β -HSD2 en la placenta¹⁴⁰. Tales efectos del estrés prenatal tendrían consecuencias profundas en la exposición fetal a los

glucocorticoides y al desarrollo de sistemas sensibles al glucocorticoide, como el eje HPA.

Se ha explorado en estudios en animales y humanos el potencial del trauma o estrés materno para programar el desarrollo fetal a través de alteraciones placentarias, e históricamente se han resaltado los marcadores del eje HPA, pero más recientemente utilizando medidas epigenéticas¹⁴¹⁻¹⁴⁵.

La etapa gestacional del feto es un determinante importante del impacto de exposiciones prenatales sobre la descendencia, indicativo de intervalos de desarrollo sensibles en el desarrollo fetal^{146,147}. La relevancia de la etapa gestacional durante la exposición materna a trauma se resaltó en un estudio prospectivo de lactantes nacidos de madres que habían estado embarazadas y tuvieron que evacuar el World Trade Center durante los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001¹⁴⁶. La descendencia lactante mostró menores concentraciones de cortisol asociadas al PTSD materno, sobre todo si la madre había estado expuesta al trauma durante el tercer trimestre. A los nueve meses, las concentraciones maternas de cortisol por la mañana se relacionaron inversamente con las calificaciones maternas de sufrimiento del lactante y respuesta a la novedad. Las madres que tenían PTSD al calificar a sus lactantes indicaron que mostraban más angustia ante la novedad que las madres sin PTSD¹⁴⁸, y la descendencia de las madres con PTSD mostró indicios de ansiedad y alteraciones de la conducta.

La relevancia de la etapa prenatal en la exposición también se demostró en dos estudios epidemiológicos importantes de hambrunas sueca y neerlandesa, que identificó desenlaces en salud y enfermedad transgeneracional en hijos y nietos¹⁴⁹. Se observaron cambios fenotípicos y epigenéticos en adultos que estuvieron expuestos in utero a la hambruna neerlandesa de 1944-1945, pero solo en los expuestos en el tiempo de la concepción y la primera mitad de la gestación, en comparación con los expuestos en el tercer trimestre o el periodo posnatal temprano^{150,151}.

En tiempos más recientes, un estudio epigenético relativamente grande de la cohorte de hambruna neerlandesa (422 expuestos y 463 hermanos de control) identificó alteraciones en la metilación de DNA específicamente relacionadas con la exposición in utero a hambruna materna¹⁵². Entre los expuestos en una etapa temprana de la gestación, se identificaron mediadores de CpG adicionales. Resulta interesante que la exposición a hambruna durante el embarazo tuviera efectos biológicos y conductuales en los nietos como la adiposidad¹⁵³. Este efecto transgeneracional se ha atribuido al hecho de que la exposición prenatal repercute directamente tanto en el feto como en las células germinales fetales, exponiendo así directamente a la tercera generación. En un estudio reciente, el estrés de abuelas durante el embarazo se asoció a cambios en la metilación de todo el genoma en la descendencia y nietos¹⁵⁴.

Se han publicado también estudios de exposición a trauma antes de la concepción sin consideración específica de la edad gestacional a la que tuvo lugar la exposición. En otra serie de estudios más pequeños se ha identificado una relación del trauma materno prenatal con la metilación del gen NR3C1 en la descendencia. Se observaron mayores grados de metilación de NR3C1 en la descendencia de 10 a 19 años de edad de madres que experimentaron violencia de pareja íntima durante el embarazo, pero no antes o después del mismo¹⁵⁵.

Asimismo, se observó mayor metilación en el promotor del gen NR3C1 en recién nacidos de madres en la República Democrática del Congo expuesta a estrés prenatal grave, siendo más fuerte el efecto para las experiencias de estrés materno en zonas de guerra¹⁵⁶, y en niños de mujeres expuestas al genocidio de la

población tutsi durante el embarazo en comparación con mujeres no expuestas a genocidio del mismo grupo étnico y embarazadas en el mismo tiempo y sus niños⁴¹. Entre la descendencia de mujeres embarazadas durante la tormenta de nieve de Quebec de 1998, aquellas cuyas madres experimentaron penurias objetivas pero no angustia subjetiva, tuvieron alteraciones en la metilación en los genes relacionadas con la función inmunitaria¹⁵⁷. Estos hallazgos indican que las alteraciones epigenéticas perdurables en la descendencia se asociaron a trauma materno durante la gestación.

Dada la direccionalidad de estos hallazgos, lo que es congruente con las elevaciones de las concentraciones de cortisol, es posible que las exposiciones en madres que se originan durante el embarazo den lugar a alteraciones epigenéticas direccionalmente diferentes de las observadas en la descendencia en la que el trauma materno (o paterno) ocurrió antes de la concepción. También existen efectos diferentes sobre la descendencia, lo mismo que mecanismos subyacentes a estos efectos, lo que depende del antecedente de exposición al trauma o síntomas psiquiátricos previos al embarazo.

Una pregunta que surge de estudios de mujeres traumatizadas antes del embarazo o durante el mismo es el grado en el cual los efectos en la descendencia son mediados por síntomas psicológicos o reacciones subjetivas a la adversidad. Es posible que las señales intrauterinas que afectan la biología fetal se deban a síntomas maternos como ansiedad, depresión o hiperexcitación. Es ciertamente plausible que las mujeres con trauma en las primeras etapas de la infancia o que la exposición prenatal al trauma pudieran experimentar embarazo con ambivalencia o angustia⁷⁶. Por consiguiente, cualquier alteración en la descendencia puede ser mediada por síntomas de salud mental durante la gestación y ciertamente se extiende al entorno posnatal. En estudios de descendencia del Holocausto, tal vez la observación más sobresaliente ha sido que la mayor parte de las diferencias en el fenotipo de la descendencia se relacionaron con efectos psicológicos persistentes de los padres.

Esta cuestión también puede abordarse parcialmente considerando estudios de los efectos de los trastornos afectivos y por ansiedad durante el embarazo ante la falta de exposición al trauma. En un estudio, los efectos de depresión materna prenatal sobre los grados de metilación en la región del promotor y el exón 1F del gen NR3C1 en sangre del cordón del recién nacido identificó un efecto del trimestre, de tal modo que la depresión/ansiedad materna en el tercer trimestre se relacionó con mayor metilación de NR3C1 en un sitio de fijación de NGF1-A previsto¹⁴¹. Desde el punto de vista funcional, los grados de metilación se relacionaron con respuestas del cortisol salival al estrés en recién nacidos a los tres meses, lo que indica que el estado de ánimo materno y la reactividad del eje HPA de la descendencia pueden estar vinculados a procesos epigenéticos y ser sensibles a la etapa de desarrollo fetal. En contraste, un estudio de ansiedad relacionada con el embarazo reveló que la metilación en el exón 1F del gen NR3C1 en la descendencia era influida por ansiedad materna únicamente durante los primeros dos trimestres¹⁵⁸.

INTERACCIONES FETOPLACENTARIAS: REGULACIÓN SEGÚN GÉNERO DE LA DESCENDENCIA

Uno de las observaciones más fascinantes de estudios que analizan los efectos del estrés materno durante el embarazo sobre la descendencia es que el estrés prenatal tiene diferentes efectos en la descendencia masculina frente a la femenina^{143,159-161}. En modelos animales de estrés prenatal, la exposición al estrés crónico in utero aumentó la reactividad del HPA al estrés en machos pero no en hem-

bras (es decir, la respuesta conductual a la prueba de suspensión por la cola)^{159,162}. Estas conductas se transmitieron a la siguiente generación a través de la línea germinal masculina. Entre ratones expuestos a estrés durante la gestación temprana, media y tardía, machos F1 con exposición prenatal a estrés durante la gestación temprana mostraron indicadores conductuales de reactividad al estrés y anhedonia, lo mismo que alteraciones en la expresión de GR y factor liberador de corticotropina (CRF) y aumento de reactividad del eje HPA, con alteración correspondiente en la metilación en el gen CRF y nr3c1¹⁵⁹.

La importancia del género fetal, o más específicamente, las células trofoblásticas del embrión que reflejan el género fetal, puede regular de manera diferente señales epigenéticas en la placenta, lo que da por resultado diferencias en la señalización que retroalimenta a la descendencia¹⁴⁰. Estas diferencias placentarias relacionadas con el género pueden conferir protección o vulnerabilidad al feto a través de la exposición diferencial a las hormonas del estrés materno. Por ejemplo, la exposición al estrés durante la gestación temprana condujo a diferencias sexuales en la expresión y metilación de genes en la placenta relacionados con el crecimiento y el transporte de nutrientes¹⁵⁹.

En un análisis reciente de diferencias sexuales en la programación del eje HPA se concluyó que la descendencia femenina expuesta a factores prenatales estresantes tenían mayor reactividad del eje HPA que machos expuestos en forma similar, con diferencias en la expresión placentaria de las enzimas de 11 β -HSD, pero que el estrés prenatal en seres humanos se relacionaba con alteraciones en la secreción diurna de cortisol en varones que no era evidente en mujeres¹⁶³. En consecuencia, puede haber efectos un poco diferentes según la especie y el género, lo que depende del parámetro que se mida.

Aunque hay un fuerte indicio de que los efectos maternos prenatales producen una amplia gama de desenlaces conductuales y biológicos en la descendencia, todavía hay la necesidad importante de esclarecer las diferentes contribuciones de la exposición materna, tales como la naturaleza de la exposición, el tiempo de exposición en el embarazo, el género del feto, la naturaleza de los síntomas maternos y otras contribuciones posiblemente significativas como exposición a toxinas, factores relacionados con el parto, efectos de medicación, variables sociodemográficas y otros mediadores potenciales.

En estudios donde también se ha analizado la descendencia, es difícil separar los efectos de exposiciones prenatales de factores posnatales en la madre, pero los estudios que analizan la descendencia muy cerca del nacimiento pueden ser especialmente informativos en relación con la biología de la descendencia. Serán menos informativos con respecto al fenotipo de la descendencia según se expresa a una edad más avanzada.

Estudios de exposiciones maternas a factores prenatales proporcionan datos incompletos en relación con otros factores diversos que pueden ser relevantes a los efectos de la descendencia. De particular interés son las posibles contribuciones del trauma preconcepción en madres (o padres) a las influencias in utero. La exposición al trauma antes de la concepción, el estrés prenatal y la parentalidad posnatal probablemente no son independientes en seres humanos, lo que se añade a la complejidad de extraer conclusiones sobre influencias específicas en la descendencia.

EFFECTOS INTERGENERACIONALES DEL TRAUMA MATERNO ANTES DE LA CONCEPCIÓN

Es tentador suponer que los hallazgos del trauma previo a la concepción, sobre todo el que ocurre antes de la pubertad,

representen cambios epigenéticos inducidos por el trauma en el ovocito y que se mantienen durante toda la embriogénesis o el periodo posconcepción preestablecido, influyendo de esta manera en los hallazgos en el medio placentario¹⁶⁴. Hasta ahora no se dispone de estudios que analicen esta posibilidad en muestras animales o humanas. Son evidentes las complejidades de analizar este aspecto, pues es extremadamente difícil desde el punto de vista metodológico separar los efectos en un ovocito de los efectos del entorno fetoplacentario. Aunque todos los ovocitos de una mujer están presentes al nacer, pueden ser afectados por exposiciones ambientales, sobre todo durante la infancia¹⁶⁵. Los ovocitos permanecen en un estado desmetilado haploide hasta la pubertad y por consiguiente son vulnerables a alteraciones del entorno¹⁶⁶.

La noción de que los ovocitos pueden ser afectados por el trauma previo a la concepción es congruente con los hallazgos en la descendencia del Holocausto en relación con la edad materna de exposición durante el Holocausto. Sin embargo, esta explicación definitivamente sería una inferencia. La edad materna a la exposición al Holocausto y el PTSD materno resultaron influir de manera independiente en las concentraciones urinarias de cortisol y el metabolismo del cortisol en la descendencia adulta, con efectos más potentes en la descendencia de madres que eran niñas durante la Segunda Guerra Mundial¹⁶⁷. En un estudio no publicado, la edad más temprana de exposición de la madre al Holocausto también se relacionó con menos metilación de FKBP5 en el intrón 7 en la descendencia.

Tales datos deben interpretarse con cautela. Respecto a las exposiciones durante la Segunda Guerra Mundial, incluidos los estudios de la hambruna neerlandesa, es difícil, si no imposible, verificar exactamente cuándo comenzó el periodo traumático. Simplemente se desconoce la varianza asociada al estrés no cuantificado en generaciones previas y su relevancia para cualesquiera exposiciones maternas y esto crea dificultad para confirmar los mecanismos. Sin embargo, los datos limitados que indican una relación de una alteración epigenética con la edad materna durante la exposición al trauma implican posibles contribuciones de efectos in utero y posiblemente cambios epigenéticos en los gametos antes de la concepción.

La dificultad para separar diferentes factores maternos que contribuyen al desenlace en la descendencia no significa que los cambios epigenéticos en los ovocitos no sean posibles factores que contribuyan al fenotipo de la descendencia, solo que esto aún no se ha determinado, y precisará métodos innovadores de investigación. Sin embargo, se ha demostrado en relación con el semen la posibilidad de que cambios epigenéticos relacionados con el trauma en las células germinales contribuyan al fenotipo en la descendencia.

Los efectos en la descendencia pueden ser mediados en parte por cambios epigenéticos en células germinales parentales como resultado de exposiciones al estrés parental adquiridas durante el curso de la vida^{3,168,170}. Las células germinales en mujeres y hombres pueden verse afectadas por la exposición al trauma, pero pueden ser diferentes los periodos decisivos de afectación de ovocitos y espermatozoides. Por consiguiente, la naturaleza de los efectos puede diferir en ovocitos y espermatozoides en relación con la exposición al trauma. El grado en el cual los cambios relacionados con la exposición en las células germinales son similares a las alteraciones epigenéticas en el cerebro es un campo de investigación continuada^{171,172}.

EFFECTOS PATERNOS PRECONCEPCIÓN Y DESCENDENCIA: PRUEBA DE CONCEPTO DEL ROL QUE DESEMPEÑA EL ESPERMATOZOIDE

Una literatura rápidamente creciente se ha enfocado en la transmisión paterna a través del espermatozoide^{3,173}. A diferencia de los ovocitos, que se forman en mujeres antes de nacer, la espermatogénesis en hombres es iniciada en los testículos en la pubertad y continúa durante el curso de la vida¹⁷⁴. Estudiar la transmisión a través del esperma elimina factores de confusión creados por influencias del entorno fetoplacentario, factores relacionados con el parto y cuidados maternos según se describió antes. Por otra parte, la exposición paterna al estrés antes de la concepción en alguna etapa del desarrollo pudiera repercutir en los gametos pero, al igual que en las mujeres, puede haber periodos decisivos de vulnerabilidad a la lesión.

Entre los mecanismos epigenéticos que se han implicado en la transmisión paterna de los efectos del estrés por el esperma están la metilación de DNA, el daño oxidativo al DNA del esperma, las modificaciones de histona y los cambios en el RNA no codificante pequeño^{175,179}, incluido el microRNA^{180,181}. Los cambios en cualquiera de estas propiedades en el esperma podrían afectar la expresión de gen y otros procesos biológicos en el embrión y el feto en desarrollo, preparando la etapa para el cambio fenotípico en la descendencia¹⁸². Es importante señalar entonces que en casos en los que tales procesos originan modificaciones en la metilación de DNA, el proceso de transmisión permanecería indirecto, pese a la mediación de la célula germinal. Es el cambio en la biología de la célula germinal relacionado con el evento lo que produce la marca de metilación, no el “trauma” original.

Hasta ahora no se conocen estudios que hayan examinado directamente los efectos transgeneracionales mediados a través del esperma en seres humanos. Por consiguiente, no se dispone de información sobre cambios epigenéticos en el esperma de padres expuestos a la adversidad con examen de posibles cambios correspondientes en el esperma de sus hijos. Sin embargo, se han realizado varios estudios observacionales que demuestran que la exposición a determinados factores ambientales en hombres —como hambruna, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, exposición a toxinas y exposición a estrés— dan lugar a efectos conductuales y biológicos subsiguientes en la descendencia¹⁸³⁻¹⁸⁷. Algunas de estos factores también se han relacionado con alteraciones en el esperma del padre expuesto. Aun así, los datos convincentes que demuestran alteraciones epigenéticas heredables provienen de modelos animales^{179,181}, respaldados por el conocimiento creciente de los detalles intrincados de los mecanismos epigenéticos relacionados con la embriología y el desarrollo fetal en mamíferos.

Contrario a la comprensión inicial, ahora se considera que algunos cambios epigenéticos en las células germinales pueden sobrevivir la supresión casi global de la metilación de DNA que ocurre antes de la implantación del embrión o asociarse a otros mecanismos epigenéticos^{188,189}. Las marcas de metilación de DNA se restablecen después de su supresión, lo que permite que ocurran procesos del desarrollo, incluida la diferenciación celular¹⁹⁰. Algunas células embrionarias se convertirán en células germinales (espermatozoides y ovocitos). En las células germinales primordiales, la metilación de DNA se suprime de nuevo y se restablece con base en el género sexual del padre que transmite¹⁹⁰. A causa de un fenómeno llamado impronta, los genomas materno y paterno son marcados y reprogramados de manera diferente, y

un pequeño número de regiones del DNA del progenitor de origen pueden mantenerse con la metilación de DNA ileal^{173,189,191}.

Los patrones de impronta genómica pueden tener efectos importantes en el fenotipo embrionario^{192,193}. Esto proporciona al menos un mecanismo putativo además de los efectos del progenitor de origen para la transferencia de una marca epigenética inducida en el entorno de una generación a otra. Sin embargo, se ha de afirmar que la naturaleza exacta de los mecanismos que intervienen en la transmisión a través de gametos sigue sin dilucidarse, y el conocimiento en este campo está ampliándose considerablemente, aun cuando tales efectos se demuestren en estudios en mamíferos¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Resulta interesante comparar los efectos de padres que concibieron durante la hambruna neerlandesa con efectos de madres que pueden haber influido más en el desarrollo de la descendencia in utero. La descendencia de padres F1, pero no las madres F1, que estuvieron prenatalmente expuestas a la hambruna tuvieron mayor índice de masa corporal y tasas de obesidad en la edad adulta¹⁹⁷. En Suecia, el abastecimiento limitado de alimentos afectó las tasas de mortalidad de nietos de una manera específica de género durante toda la línea paterna. La restricción de la ingesta nutricional en abuelos paternos afectó las tasas de mortalidad en nietos únicamente, mientras que el acceso a alimento por la abuela paterna se asoció a la mortalidad de las nietas. Estos efectos se observaron solo cuando el acceso limitado a los alimentos ocurrió antes de la pubertad, lo que respalda la hipótesis de que la transmisión ocurrió a través de la programación epigenética de gametos y puede ser mediada por los cromosomas sexuales X y Y^{181,195}.

Hay varias observaciones de que las exposiciones de padres o incluso abuelos afectan la progeñe a través de mecanismos no genómicos de transmisión. Un estudio de obesidad en hombres y mujeres de tres generaciones demostró diferentes factores de riesgo y protectores asociados a la disponibilidad de alimento de abuelos y padres durante la pubertad¹⁹⁴. El consumo excesivo de alimentos por los abuelos paternos se relacionó con un aumento en el riesgo de diabetes en los nietos, mientras que la disponibilidad limitada de alimento en los padres se relacionó con protección contra la muerte por causas cardiovasculares en los hijos. Se postuló que estos cambios eran mediados por efectos transgeneracionales relacionados con la nutrición a través de la línea masculina, que implicaban modificaciones del DNA o de las histonas en el esperma. Resulta interesante que un reanálisis de estos datos demostró que las circunstancias de la vida temprana del niño también eran relevantes para los hallazgos del padre al hijo, pero cuando se efectuaba control de los factores en la infancia en hijos en análisis estadísticos, los efectos de la transmisión a través de la línea masculina se fortalecían¹⁹⁴.

El grado de alcoholismo paterno también se ha relacionado con disfunciones neurológicas y conductuales en la descendencia¹⁹⁸. Los cambios en la metilación de DNA se observaron en el esperma de hombres con dependencia al alcohol o a opioides^{199,200}, pero no se midieron los efectos en la descendencia. Se informó que el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer en la infancia en la descendencia de fumadores masculinos¹⁸⁷ y más tarde resultó asociado a una reducción de la cifra de espermatozoides, motilidad y morfología y alteración del microRNA de espermatozoides, mitocondrias y proteína en el padre fumador^{201,202}. Datos del Estudio Longitudinal de Padres y Niños de Avon, Reino Unido, identificaron efectos del tabaquismo paterno en la descendencia, pero solo cuando el tabaquismo ocurrió antes de la pubertad¹⁹⁵.

En estos casos, se postuló que las perturbaciones del entorno en los testículos/epidídimo conducen a cambios epigenéticos en

el desarrollo o la maduración del espermatozoides que luego se transmitían al ovocito durante la fecundación, afectando la expresión de genes del embrión en una etapa temprana o modulando la metiltransferasa de DNA o reguladores de histona.

Ante la falta de estudios que analicen los efectos del trauma a través de la línea germinal masculina en seres humanos, los hallazgos señalados demuestran que una amplia gama de exposiciones a factores ambientales, no solo la exposición al trauma extremo, pueden tener efectos biológicos conductuales que persisten en una o más generaciones. Estudios futuros que analicen los estudios conductuales y epigenéticos en el espermatozoides en relación con la exposición prepuberal y pospuberal al trauma en hombres y su descendencia esclarecerán considerablemente este tema.

ESTUDIOS DE ESTRÉS INTERGENERACIONAL Y TRANSGENERACIONAL EN RATONES MACHOS

Se ha llevado a cabo en roedores investigación sobre posible transmisión intergeneracional de efectos del estrés a través de marcas epigenéticas en el espermatozoides e incluye la exposición preconcepción en diversas etapas del desarrollo a experiencias sociales estresantes y adversas^{149,175,186,179,181,203,204}. Tales estudios han producido datos muy convincentes que indican que la exposición al estrés extremo en varones puede afectar al cerebro, la conducta y el espermatozoides en la siguiente generación^{176,179}.

En un estudio, ratones machos fueron condicionados al temor con una sustancia odorante a los 2 meses de edad (postpubertad pero todavía no adultos)¹⁷⁵. La sustancia odorante acetofenona aunada a un choque eléctrico daba lugar a sensibilidad conductual en ratones condicionados para el temor, con un cambio acompañante en la metilación de DNA en el cerebro y el espermatozoides del receptor M71, que interviene en la percepción de acetofenona. También se observó un incremento del tamaño de glomérulos específicos de M71 en el epitelio y bulbo olfativo¹⁷⁵. La progeñe (F1) de machos F0 condicionados apareados con hembras no estimuladas también mostró cambios similares en el cerebro y el espermatozoides. Cuando los propios machos F1 se aparearon, los cambios en el cerebro persistieron en la progeñe del macho F2, demostrando la conservación del efecto a través de dos generaciones.

También se utilizó la fecundación in vitro para implantar el espermatozoides F0 en una hembra no estimulada. Esto produjo hallazgos conductuales y biológicos similares en F1 lo que apunta también a la herencia biológica a través del espermatozoides. El estudio de fecundación in vitro permitió que los cambios se atribuyeran al espermatozoides y no, por ejemplo, a reacciones del material a la conducta en el padre condicionado durante el apareamiento, u otros posibles factores de confusión. Para descartar incluso con más cuidado cualesquiera contribuciones maternas a los efectos en la descendencia, se llevó a cabo un estudio de adopción cruzada, el cual confirmó la falta de efectos maternos en el fenotipo de la descendencia observado. Esta serie de estudios proporciona una demostración clara de una herencia biológica transgeneracional, mediada por factores epigenéticos a través del espermatozoides, de un rasgo conductual y los cambios neuroanatómicos en el cerebro correspondientes que persisten por dos generaciones.

Surgió una observación similar de efectos paternos transgeneracionales de un diferente paradigma, en el cual dos grupos de ratones machos fueron expuestos a una amplia gama de factores estresantes durante 42 días en la pubertad o en la edad adulta¹⁷⁹. Estos ratones (F0) mostraron cambios conductuales en respuesta al factor estresante, y también cambios en varios microRNA de

esperma específicos. Los machos fueron apareados con hembras no estimuladas y produjeron descendencia con una disminución de la reactividad del eje HPA así como cambios en la transcripción de los genes GR en el núcleo paraventricular¹⁷⁹.

Estos hallazgos confirmaron que la exposición a determinados factores en una etapa temprana o tardía de la vida en el ratón macho puede afectar el microRNA de la célula germinal, y son suficientes para dar lugar a un fenotipo similar en la generación subsiguiente, lo que confirma una vez más la transmisión a través del esperma en un modelo animal independiente. Cabe destacar este estudio porque analiza tanto a F1 macho como hembra. Aunque se observaron diferencias de género importantes en las medidas endocrinas y conductuales, no hubo interacción entre el género y el estrés paterno en la descendencia de los expuestos en la pubertad o edad adulta.

Un equipo de investigación independiente también demostró que pequeños RNA no codificantes (sncRNA) comunes en el esperma pueden mediar la herencia de rasgos adquiridos en el entorno o fenotipos en ratones¹⁷⁶. Específicamente, el estrés en la etapa temprana de la vida, modelado mediante la separación materna y el estrés materno imprevisibles, condujo a patrones de comportamiento similares a los depresivos tras la exposición a nuevos entornos y cambios en los sncRNA en el esperma F1. F0 expuesto a varios factores estresantes maternos imprevisibles a la separación mostraron cambios que pudieron observarse en dos generaciones¹⁷⁶. Cuando los microRNA alterados del esperma de machos estresados fueron inyectados en ovocitos de tipo silvestre fecundados, se observaron resultados equivalentes conductuales, metabólicos y moleculares en la descendencia F2, lo que indica la transmisión de marcas epigenéticas. Por otra parte, la descendencia F3 de estos animales continuó mostrando diferencias fenotípicas, lo que indica la conservación de efectos del estrés a través del esperma.

Es importante que otro estudio demostró que el enriquecimiento ambiental después de la exposición al estrés en F0 podía contrarrestarse y evitar algunos de los efectos²⁰⁵. La separación materna temprana dio lugar a disminución en la metilación de DNA de nr3c1 en el hipocampo y las células espermáticas, así como una conducta de adaptación deficiente. Cuando se aplicó el enriquecimiento ambiental al despeje hasta la edad adulta, ya no se observaron los efectos conductuales de metilación en F0 o F1. Estos hallazgos indican que los cambios en las células germinales inducidos por el estrés no son inmutables y pueden neutralizarse mediante perturbaciones ambientales alternativas que son dirigidas a estimular la plasticidad. Es por este motivo que los efectos del entorno que cruzan las generaciones no necesariamente predicen consecuencias generacionales negativas, lo que plantea dificultades para la interpretación de tales efectos.

Asimismo, no todos los factores estresantes repercuten en el esperma de una manera intergeneracional. Por ejemplo, en un modelo de estrés de engaño social, ratones F1 machos y hembra mostraron alteraciones de las conductas y el macho F1 tuvo una gama más amplia de conductas afectadas¹⁰⁴. Sin embargo, estos resultados no se observaron cuando la descendencia se generó mediante fecundación in vitro, lo que implica influencia conductual más que epigenética de la célula germinal.

Por consiguiente, la evidencia está comenzando a converger en torno al papel que desempeñan los mecanismos epigenéticos. Sin embargo, existe una gran diversidad en efectos, y oportunidades para modificar incluso efectos potentes de RNA no codificantes, cromatina y metilación de DNA. Futura investigación posiblemente delimitará la naturaleza exacta de los factores estresantes y su

sensibilidad a la neutralización a través de influencias ambientales dirigidas concebidas para intensificar la resiliencia^{175,206,207}.

CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Estudios científicos han identificado rápidamente mecanismos epigenéticos para explicar cómo la exposición a un factor del entorno puede dar lugar a un cambio permanente en la función del DNA que puede transmitirse a generaciones futuras. En este análisis se resaltaron dos categorías amplias de efectos en la descendencia que pueden sostenerse por los mecanismos epigenéticos. El primero implica las adaptaciones que hace la descendencia en respuesta a sus propias exposiciones ambientales a una temprana edad o incluso in utero. Estos cambios probablemente son mediados principalmente por síntomas relacionados con trauma materno, pero pueden ser afectados por múltiples estímulos, tales como efectos relacionados con el trauma paterno. Los segundos son los efectos de un trauma parental preconcepción que persiste en la célula germinal y después de la concepción, afectando el desarrollo de la descendencia in utero y el fenotipo posnatal subsiguiente. En los dos casos, la transmisión es un resultado de los efectos de la exposición parental. En el contexto de la descendencia nacida de dos sobrevivientes de trauma, estos dos modos de influencias epigenéticas probablemente interactúan, y de hecho es muy difícil separar las múltiples contribuciones potenciales al fenotipo de la descendencia, no digamos las relacionadas con las propias experiencias de la descendencia a través de la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

Mecanismos epigenéticos se han favorecido en relación con las explicaciones genéticas (o interacciones de gen-entorno) de los efectos intergeneracionales en parte por su potencial para explicar las diferencias fenotípicas en la descendencia que se relacionan con la exposición a trauma materno por contraposición a paterno. El estado de la ciencia en relación con la descendencia humana en la actualidad es que, si bien se han documentado algunas alteraciones neuroendocrinas y epigenéticas en conexión con la exposición materna y paterna al trauma y el PTSD, los estudios aún no han demostrado de manera concluyente la transmisión epigenética de los efectos del trauma en seres humanos.

No obstante, los hallazgos en modelos animales que implican mecanismos epigenéticos en la transmisión de los efectos del estrés a través de células germinales han creado gran interés en la posibilidad de que mecanismos similares pudieran operar en seres humanos. Identificar la evidencia de esos mecanismos precisará estudios prospectivos, longitudinales y multigeneracionales. Estudios paralelos en animales permitirán una dilucidación más rigurosa de los efectos de experiencias y mecanismos específicos a través de la adopción cruzada y estudios de fecundación in vitro.

La investigación de efectos del trauma sobre la herencia epigenética afronta muchas complejidades científicas y metodológicas, por no mencionar aspectos conceptuales relacionados con la interpretación de los efectos transmitidos. En este análisis no se ha examinado la contribución de factores genéticos a alteraciones epigenéticas relacionadas con el trauma, pero en futuros estudios se incorporará una comprensión de los factores genéticos y ambientales que aumentan o mitigan los efectos en la descendencia.

Otras áreas de estudios futuros tienen que ver con la relevancia de la edad o etapa de desarrollo de la exposición parental al trauma a los efectos en la descendencia, así como la noción de que la descendencia masculina y femenina puede verse afectada de manera diferencial por el trauma materno y paterno. Asimismo,

mo, hay literatura muy escasa, pero emergente, en torno a la posible neutralización de los efectos intergeneracionales y sus implicaciones para la resiliencia²⁰⁵.

En la actualidad, el campo no ha abordado lo suficiente el significado de la transmisión intergeneracional de los efectos del trauma para la descendencia. Se podría aducir que esta transmisión es indicativa de una mayor vulnerabilidad. Por otra parte, esta transmisión puede extender las capacidades adaptativas de la descendencia a través de una preparación biológica para las circunstancias adversas similares a las encontradas por el progenitor. En última instancia, la utilidad potencial y la posible estabilidad de un rasgo inducido por el entorno transmitido a una descendencia, dependerá del contexto ambiental de la descendencia.

Este análisis resalta algunas de las complejidades que intervienen en hacer inferencias sobre los mecanismos que subyacen a la transmisión intergeneracional y transgeneracional. Es indiscutible que las personas se sienten afectadas por las consecuencias de la exposición al trauma en generaciones previas. La afirmación de que un efecto es verdaderamente transgeneracional requiere descartar la exposición directa de la descendencia. En consecuencia, en las mujeres, los rasgos deben observarse en mujeres F3 para que se consideren transgeneracionales, pues la descendencia de la mujer F1 está expuesta al factor estresante durante la gestación a través del medio intrauterino. Esto, a su vez, puede afectar la programación de la línea germinal del feto F1, que se observaría en su descendencia F2. Únicamente la descendencia F3 de la madre originalmente expuesta no se habría expuesto directamente al factor estresante. En varones, F1 puede estar influido a través de la línea germinal del padre F0 expuesto pero, dado que el espermatozoide no es generado en el feto (como los ovocitos en mujeres), la transmisión de los rasgos relacionados con el trauma a F2 se consideraría transmisión transgeneracional.

Estas directrices se han de tener presentes a medida que se lleven a cabo estudios sobre los efectos del trauma en la descendencia en la siguiente y subsiguientes generaciones. El concepto de la transmisión intergeneracional ha resonado entre la descendencia que se considera afectada por la experiencia de sus padres. El concepto también ha sido aceptado por comunidades que resultan afectadas por experiencias traumáticas importantes a través de varias generaciones. El hecho de que puede haber una representación biológica o molecular de un efecto intergeneracional parece validar la experiencia de la descendencia que puede sentir que es portadora de los efectos de la adversidad de sus padres, aun cuando el concepto también pueda conllevar una implicación de que están dañados, alterados o en desventaja permanente. También es importante subrayar la falta de permanencia de los efectos una vez que se alteran las condiciones ambientales.

La investigación continuada en este campo probablemente revelará que los cambios inducidos epigenéticamente son un reflejo de la exposición a factores ambientales y en consecuencia, por definición, maleables. Aun los cambios potencialmente heredables pueden modificarse debido a cambio en el entorno. El rol que desempeña la genética en mediar efectos epigenéticos inducidos en el entorno sigue siendo una frontera importante. No obstante, el principio de la plasticidad epigenética implica que los cambios en el epigenoma podrían reajustarse cuando ya no estén presentes las agresiones ambientales, o cuando hayamos cambiado lo suficiente para abordar las dificultades del entorno de una nueva manera. Es la capacidad para responder de manera flexible a los estímulos ambientales la que es fundamentalmente adaptativa y la base de la resiliencia humana.

AGRADECIMIENTOS

A los autores les gustaría agradecer a L.M. Bierer y M.J. Meaney por sus comentarios y revisión muy cuidadosa de este artículo, y A. Ropes por su ayuda con la preparación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 2018;83:886-94.
2. Clarke HJ, Vieux KF. Epigenetic inheritance through the female germ-line: the known, the unknown, and the possible. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:106-16.
3. Bohacek J, Mansuy IM. Molecular insights into transgenerational nongenetic inheritance of acquired behaviours. *Nat Rev Genet* 2015;16:641-52.
4. Ly L, Chan D, Trasler JM. Developmental windows of susceptibility for epigenetic inheritance through the male germline. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:96-105.
5. Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nat Rev Genet* 2011;12:565-75.
6. Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2016;6.
7. Yehuda R, Lehrner A, Bierer LM. The public reception of putative epigenetic mechanisms in the transgenerational effects of trauma. Submitted for publication.
8. Rakoff V. A long term effect of the concentration camp experience. *Viewpoints* 1966;1:17-22.
9. Sigal JJ, Weinfeld M. Trauma and rebirth: intergenerational effects of the Holocaust. New York: Praeger, 1989.
10. Yehuda R, Giller E. Comments on the lack of integration between the Holocaust and PTSD literatures. *PTSD Research Quarterly* 1994;5:5-7.
11. Kellerman NP. Psychopathology in children of Holocaust survivors: a review of the research literature. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38:36.
12. Solkoff N. Children of survivors of the Nazi Holocaust: a critical review of the literature. *Am J Orthopsychiatry* 1992;62:342.
13. Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Sagi-Schwartz A. Are children of Holocaust survivors less well-adapted? A meta-analytic investigation of secondary traumatization. *J Trauma Stress* 2003;16:459-69.
14. Ancharoff MRM, Munroe J, Fisher L. The legacy of combat trauma: clinical implications of intergenerational transmission. In: Danieli Y (ed). *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. Boston: Springer, 1998:257-76.
15. Harkness L. Transgenerational transmission of war-related trauma. In: Wilson JP, Raphael B (eds). *International handbook of traumatic stress syndromes*. Boston: Springer, 1993:635-43.
16. Rosenheck R, Nathan P. Secondary traumatization in children of Vietnam veterans. *Hosp Community Psychiatry* 1985;36:538-9.
17. Figley CR. Catastrophes: an overview of family reactions. In: Figley CR, McCubbin HI (eds). New York: Brunner/Mazel, 1983:3-20.
18. Barocas HA, Barocas CB. Separation-individuation conflicts in children of holocaust survivors. *J Contemp Psychother* 1980;11:6-14.
19. Kestenberg JS. Psychoanalyses of children of survivors from the holocaust: case presentations and assessment. *J Am Psychoanal Assoc* 1980;28:775-804.
20. Schwartz S, Dohrenwend BP, Levav I. Nongenetic familial transmission of psychiatric disorders? Evidence from children of Holocaust survivors. *J Health Soc Behav* 1994;35:385-402.
21. Danieli Y. *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. New York: Plenum, 1998.

22. Bar-On D, Eland J, Kleber RJ et al. Multigenerational perspectives on coping with the Holocaust experience: an attachment perspective for understanding the developmental sequelae of trauma across generations. *Int J Behav Dev* 1998;22:315-38.
23. Abrams MS. Intergenerational transmission of trauma: recent contributions from the literature of family systems approaches to treatment. *Am J Psychother* 1999;53:225.
24. Schechter DS, Zygumt A, Coates SW et al. Caregiver traumatization adversely impacts young children's mental representations on the Mac-Arthur Story Stem Battery. *Attach Hum Dev* 2007;9:187-205.
25. Solomon Z, Kotler M, Mikulincer M. Combat-related posttraumatic stress disorder among second-generation Holocaust survivors: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1988;145:865-8.
26. Yehuda R, Schmeidler J, Wainberg M et al. Vulnerability to post-traumatic stress disorder in adult offspring of Holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 1998;155:1163-71.
27. Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL et al. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. *Am J Psychiatry* 1998;155:841-3.
28. Yehuda R, Bell A, Bierer LM et al. Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res* 2008;42:1104-11.
29. O'Toole BI, Burton MJ, Rothwell A et al. Intergenerational transmission of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam veterans' families. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:363-72.
30. Evans-Campbell T. Historical trauma in American Indian/Native Alaska communities: a multilevel framework for exploring impacts on individuals, families, and communities. *J Interpers Violence* 2008;23:316-38.
31. Gone JP. Redressing First Nations historical trauma: theorizing mechanisms for indigenous culture as mental health treatment. *Transcult Psychiatry* 2013;50:683-706.
32. Eyerman R. Cultural trauma: slavery and the formation of African American identity. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
33. DeGruy J. Post traumatic slave syndrome: America's legacy of enduring injury and healing. Baltimore: Uptone, 2005.
34. Raphael B, Swan P, Martinek N. Intergenerational aspects of trauma for Australian Aboriginal people. In: Danieli Y (ed). *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. Boston: Springer, 1998:327-39.
35. Pihama L, Reynolds P, Smith C et al. Positioning historical trauma theory within Aotearoa New Zealand. *AlterNative* 2014;10:248-62.
36. Field NP, Muong S, Sochanvimean V. Parental styles in the intergenerational transmission of trauma stemming from the Khmer Rouge regime in Cambodia. *Am J Orthopsychiatry* 2013;83:483-94.
37. Münyas B. Genocide in the minds of Cambodian youth: transmitting (hi)-stories of genocide to second and third generations in Cambodia. *J GenocideRes* 2008;10:413-39.
38. Azarian-Ceccato N. Reverberations of the Armenian genocide: narrative's intergenerational transmission and the task of not forgetting. *Narrat Inq* 2010;20:106-23.
39. Karenian H, Livaditis M, Karenian S et al. Collective trauma transmission and traumatic reactions among descendants of Armenian refugees. *Int J Soc Psychiatry* 2011;57:327-37.
40. Roth M, Neuner F, Elbert T. Transgenerational consequences of PTSD: risk factors for the mental health of children whose mothers have been exposed to the Rwandan genocide. *Int J Ment Health Syst* 2014;8:12.
41. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:334-45.
42. Barron IG, Abdallah G. Intergenerational trauma in the occupied Palestinian territories: effect on children and promotion of healing. *J Child Adolesc Trauma* 2015;8:103-10.
43. Svob C, Brown NR, Takšić V et al. Intergenerational transmission of historical memories and social-distance attitudes in post-war second-generation Croats. *Mem Cognit* 2016;44:846-55.
44. Brand SR, Brennan PA, Newport DJ et al. The impact of maternal childhood abuse on maternal and infant HPA axis function in the postpartum period. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:686-93.
45. Jovanovic T, Smith A, Kamkwalala A et al. Physiological markers of anxiety are increased in children of abused mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:844-52.
46. Juul SH, Hendrix C, Robinson B et al. Maternal early-life trauma and affective parenting style: the mediating role of HPA-axis function. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:17-23.
47. Myhre MC, Dyb GA, Wentzel-Larsen T et al. Maternal childhood abuse predicts externalizing behaviour in toddlers: a prospective cohort study. *Scand J Publ Health* 2014;42:263-9.
48. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to post-traumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999;44:34-9.
49. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry* 1995;152:1705-13.
50. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res* 2007;167:17-34.
51. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373-80.
52. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192.
53. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:169-91.
54. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
55. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K et al. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-6.
56. McGowan PO. Epigenomic mechanisms of early adversity and HPA dysfunction: considerations for PTSD research. *Front Psychiatry* 2013;4:110.
57. Palma-Gudiel H, Cordova-Palomera A, Leza JC et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:520-35.
58. Yehuda R, Koenen KC, Galea S et al. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD. *Dis Markers* 2011;30:67-76.
59. Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry* 2015;78:327-35.
60. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:171-80.
61. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR et al. Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1040-8.
62. Yehuda R, Blair W, Labinsky E et al. Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *Am J Psychiatry* 2007;164:163-6.
63. Lehrner A, Bierer LM, Passarelli V et al. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:213-20.
64. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J et al. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000;157:1252-9.
65. Yahyavi ST, Zarghami M, Naghshvar F et al. Relationship of cortisol, norepinephrine, and epinephrine levels with war-induced post-traumatic stress disorder in fathers and their offspring. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:93-8.
66. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Dev Psychopathol* 2001;13:733-53.

67. Heim C, Newport DJ, Bonsall R et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575-81.
68. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR et al. Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 2007;62:1080-7.
69. Heim C, Ehler U, Hanker JP et al. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 1998;60:309-18.
70. King JA, Mandansky D, King S et al. Early sexual abuse and low cortisol. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:71-4.
71. Trickett PK, Noll JG, Susman EJ et al. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol* 2010;22:165-75.
72. Schreuder MM, Vinkers CH, Mesman E et al. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents. *Psychoneuroendocrinology* 2016;74:316-23.
73. Danielson CK, Hankin BL, Badanes LS. Youth offspring of mothers with posttraumatic stress disorder have altered stress reactivity in response to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 2015;53:170-8.
74. Cordero MI, Moser DA, Manini A et al. Effects of interpersonal violence-related post-traumatic stress disorder (PTSD) on mother and child diurnal cortisol rhythm and cortisol reactivity to a laboratory stressor involving separation. *Horm Behav* 2017;90:15-24.
75. Moog NK, Entringer S, Rasmussen JM et al. Intergenerational effect of maternal exposure to childhood maltreatment on newborn brain anatomy. *Biol Psychiatry* 2018;83:120-7.
76. Yehuda R, Meaney MJ. Relevance of psychological symptoms in pregnancy to intergenerational effects of preconception trauma. *Biol Psychiatry* 2018;83:94-6.
77. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. The effects of postnatal handling on the development of the glucocorticoid receptor systems and stress recovery in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:731-4.
78. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav Neurosci* 1985;99:765-70.
79. Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 1988;239:766-8.
80. Francis D, Diorio J, Liu D et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999;286:1155-8.
81. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659-62.
82. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: implications for the DSM-V. *J Trauma Stress* 2009;22:427-34.
83. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 2008;167:121-35.
84. Ullmann E, Licinio J, Barthel A et al. Persistent LHPA activation in German individuals raised in an overprotective parental behavior. *Sci Rep* 2017;7:2778.
85. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res* 2002;28:699.
86. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847-54.
87. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A et al. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011;6:e14739.
88. Weaver IC, Hellstrom IC, Brown SE et al. The methylated-DNA binding protein MBD2 enhances NGFI-A (egr-1)-mediated transcriptional activation of the glucocorticoid receptor. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369:1652.
89. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17266-72.
90. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsiveness. *Prog Brain Res* 2001;133:287-302.
91. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNAmethylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103-23.
92. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol* 2012;41:10-3.
93. Kappeler L, Meaney MJ. Epigenetics and parental effects. *BioEssays* 2010;32:818-27.
94. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005;28:456-63.
95. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:351-78.
96. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics* 2007;2:22-8.
97. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:752-71.
98. Dudley KJ, Li X, Kobor MS et al. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1544-51.
99. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions. *Neuron* 2015;86:1343-57.
100. Kofink D, Boks MP, Timmers HT et al. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:831-45.
101. Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the molecular mechanisms underpinning gene by environment interactions in psychiatric disorders: the FKBP5 model. *Biol Psychiatry* 2018;83:821-30.
102. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010;330:612-6.
103. D'Urso A, Brickner JH. Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet* 2017;63:435-9.
104. Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry* 2017;22:640-6.
105. Novik KL, Nimmrich I, Genc B et al. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol* 2002;4:111-28.
106. Du J, Johnson LM, Jacobsen SE et al. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015;16:519-32.
107. Meaney MJ, Ferguson-Smith A. Epigenomic regulation of the neural transcriptome: the meaning of the marks. *Nat Neurosci* 2010;13:1313-8.
108. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 2011;25:1010-22.
109. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484-92.
110. Zhang Z, Liu J, Kaur M et al. Characterization of DNA methylation and its association with other biological systems in lymphoblastoid cell lines. *Genomics* 2012;99:209-19.
111. Jones PA. The DNA methylation paradox. *Trends Genet* 1999;15:34-7.
112. Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:31-7.

113. Roth TL, Sweatt JD. Regulation of chromatin structure in memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:336-42.
114. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B et al. Epigenetic pathways in human disease: the impact of DNA methylation on stress-related pathogenesis and current challenges in biomarker development. *EBioMedicine* 2017;18:327-50.
115. Daskalakis NP, Yehuda R. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. *Front Neurosci* 2014;8:369.
116. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry* 2016;79:87-96.
117. Castro-Vale I, van Rossum EF, Machado JC et al. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder – What do we know? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:143-57.
118. Labonte B, AzoulayN, Yerko V et al. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e368.
119. McNerney MW, Sheng T, Nechvtal JM et al. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: the role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS One* 2018;13:e0192222.
120. van Zuiden M, Geuze E, Willems HL et al. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry* 2012;71:309-16.
121. McGowan PO, Sasaki A, D’Alessio AC et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-8.
122. Labonte B, Yerko V, Gross J et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2012;72:41-8.
123. Tyrka AR, Price LH, Marsit C et al. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One* 2012;7:e30148.
124. Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM et al. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol* 2015;27:577-85.
125. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry* 2016;6:e848.
126. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171:872-80.
127. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry* 2016;80:372-80.
128. Klengel T, Binder EB. FKBP5 allele-specific epigenetic modification in gene by environment interaction. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:244-6.
129. Schur RR, Boks MP, Rutten BPF et al. Longitudinal changes in glucocorticoid receptor exon 1F methylation and psychopathology after military deployment. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1181.
130. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77:356-64.
131. Buss C, Entringer S, Moog NK et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:373-82.
132. Choi KW, Sikkema KJ. Childhood maltreatment and perinatal mood and anxiety disorders: a systematic review. *Trauma Violence Abuse* 2016;17:427-53.
133. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:5.
134. Moog NK, Buss C, Entringer S et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biol Psychiatry* 2016;79:831-9.
135. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic alterations and prenatal maternal depression. *Birth Defects Res* 2017;109:888-97.
136. Sosnowski DW, Booth C, York TP et al. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Dev Psychobiol* 2018;60:127-39.
137. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary- adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:135-44.
138. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:136-49.
139. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1-11.
140. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol* 2015;39:28-37.
141. Oberlander TF, Weinberg J, PapsdorfMet al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
142. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;48:70-91.
143. O’Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry* 2017;174:319-28.
144. Provencal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol* 2015;268:10-20.
145. Reynolds RM, Jacobsen GH, Drake AJ. What is the evidence in humans that DNA methylation changes link events in utero and later life disease? *Clin Endocrinol* 2013;78:814-22.
146. Yehuda R, Engel SM, Brand SR et al. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4115-8.
147. Glover V, O’connor T, O’Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:17-22.
148. Brand SR, Engel SM, Canfield RL et al. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:454-8.
149. Bale TL. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:297.
150. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046-9.
151. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
152. Tobi EW, Sliker RC, Luijk R et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv* 2018;4.
153. Painter RC, Osmond C, Gluckman P et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008;115:1243-9.

154. Serpeloni F, Radtke K, de Assis SG et al. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1202.
155. Radtke KM, Ruf M, Gunter HMet al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011;1:e21.
156. Mulligan C, D'Errico N, Stees J et al. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics* 2012;7:853-7.
157. Cao-Lei L, Massart R, Suderman MJ et al. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: project ice storm. *PLoS One* 2014;9:e107653.
158. Hompes T, Izzi B, Gellens E et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res* 2013;47:880-91.
159. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008;28:9055-65.
160. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S et al. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res* 1995;84:55-61.
161. Weinstock M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. *Neurochem Res* 2007;32:1730-40.
162. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci* 2011;31:11748-55.
163. Carpenter T, Grecian S, Reynolds R. Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2017;8:244-55.
164. Miska EA, Ferguson-Smith AC. Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science* 2016;354:59-63.
165. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131:1565-89.
166. Faulk C, Dolinoy DC. Timing is everything: the when and how of environmentally induced changes in the epigenome of animals. *Epigenetics* 2011;6:791-7.
167. Bader HN, Bierer LM, Lehrner A et al. Maternal age at holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring. *Front Endocrinol* 2014;5:103.
168. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-62.
169. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354:3-8.
170. Rodgers AB, Bale TL. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience. *Biol Psychiatry* 2015;78:307-14.
171. McCarthy MM, Auger AP, Bale TL et al. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci* 2009;29:12815-23.
172. Mirbahai L, Chipman JK. Epigenetic memory of environmental organisms: a reflection of lifetime stressor exposures. *Mutat Res* 2014;764-765:10-7.
173. Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell* 2012;151:702-8.
174. Desai N, Ludgin J, Sharma R et al. Female and male gametogenesis. In: Falcone T, Hurd WW (eds). *Clinical reproductive medicine and surgery*. New York: Springer, 2017:43-62.
175. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014;17:89-96.
176. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667-9.
177. Guerrero-Bosagna C, Weeks S, Skinner MK. Identification of genomic features in environmentally induced epigenetic transgenerational inherited sperm epimutations. *PLoS One* 2014;9:e100194.
178. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A et al. Age-related spermDNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Mol Psychiatry* 2015;20:995-1001.
179. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL et al. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003-12.
180. Jenkins TG, Carrell DT. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction* 2012;143:727-34.
181. Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med* 2015;21:134-44.
182. Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. *Nat Rev Urol* 2016;13:584-95.
183. Fullston T, Teague EMCO, Palmer NO et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB Journal* 2013;27:4226-43.
184. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005;308:1466-9.
185. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:691-700.
186. Cicero TJ. Effects of paternal exposure to alcohol on offspring development. *Alcohol Res Health* 1994;18:37.
187. Ji BS, Shu XO, Zheng W et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:238-43.
188. Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14:692-6.
189. Lane N, Dean W, Erhardt S et al. Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 2003;35:88-93.
190. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293:1089-93.
191. Buiting K, Groß S, Lich C et al. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003;72:571-7.
192. Lawson HA, Cheverud JM, Wolf JB. Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nat Rev Genet* 2013;14:609-17.
193. Wolf JB, Hager R, Cheverud JM. Genomic imprinting effects on complex traits: a phenotype-based perspective. *Epigenetics* 2008;3:295-9.
194. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M et al. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet* 2007;15:784.
195. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2006;14:159.
196. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10:682.
197. Veenendaal MV, Painter RC, Rooij S et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG* 2013;120:548-54.

198. Boschen KE, Keller SM, Roth TL et al. Epigenetic mechanisms in alcohol and adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol* 2018;66:63-79.
199. Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J et al. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes – Implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1615-27.
200. Chorbov VM, Todorov AA, Lynskey MT et al. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter in blood and sperm from male opioid addicts. *J Opioid Manag* 2011;7:258.
201. Hamad MF, Shelko N, Kartarius S et al. Impact of cigarette smoking on histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. *Andrology* 2014;2:666-77.
202. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics* 2012;7:432-9.
203. Braun K, Champagne FA. Paternal influences on offspring development: behavioural and epigenetic pathways. *J Neuroendocrinol* 2014;26:697-706.
204. Dietz DM, Laplant Q, Watts EL et al. Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol Psychiatry* 2011;70:408-14.
205. Gapp K, Bohacek J, Grossmann J et al. Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2749-58.
206. Mychasiuk R, Harker A, Illytsky S et al. Paternal stress prior to conception alters DNA methylation and behaviour of developing rat offspring. *Neuroscience* 2013;241:100-5.
207. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet* 2013;29:176-86.

DOI:10.1002/wps.20568

La gravedad de los trastornos psiquiátricos

MARK ZIMMERMAN, THERESA A. MORGAN, KASEY STANTON

Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine, Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA

El tema de la gravedad de los trastornos psiquiátricos tiene gran importancia clínica. Por ejemplo la gravedad influye en las decisiones sobre el nivel de atención y afecta las decisiones para buscar asistencia del gobierno a causa de discapacidad psiquiátrica. Existe controversia con respecto a la eficacia de antidepresivos en toda la gama de la depresión, y si los pacientes con depresión grave deberían tratarse preferentemente con medicación, más que con psicoterapia. Se utilizan medidas de gravedad para evaluar el resultado en estudios de tratamiento y se pueden utilizar como criterios de valoración significativos en la práctica clínica. Sin embargo, ¿Qué se quiere decir cuando se afirma que alguien tiene una enfermedad grave? ¿Designa la gravedad el número de síntomas que un paciente presenta? ¿La intensidad de los síntomas? ¿La frecuencia o persistencia de los síntomas? ¿El efecto de los síntomas sobre el funcionamiento o la calidad de vida? ¿La probabilidad de que la enfermedad origine discapacidad permanente o muerte? Haciendo a un lado el problema de cómo ha de operar la gravedad, otro aspecto a tomar en cuenta es si la gravedad se debería conceptualizar del mismo modo para todas las enfermedades o ser específica de trastorno. En este artículo, analizamos cómo se caracteriza la gravedad en investigación y en los sistemas diagnósticos psiquiátricos contemporáneos, con atención especial a la depresión y los trastornos de la personalidad. Nuestro análisis muestra que el DSM-5 ha definido la gravedad de diversos trastornos de diferentes maneras y que los investigadores han adoptado infinidad de formas de definir la gravedad tanto para la depresión como para los trastornos de la personalidad, aunque la gravedad de la primera se definió predominantemente de acuerdo con puntuaciones en escalas de calificación de síntomas, mientras que la gravedad de los segundos a menudo se vinculó a alteraciones en el funcionamiento. Dada la repercusión funcional de los trastornos definidos por los síntomas en los factores extrínsecos a esos trastornos, como autoeficacia, resiliencia, capacidad de cooperación, apoyo social, expectativas culturales y sociales, así como las responsabilidades relacionadas con la función de rol primario y la disponibilidad de otros para que asuman estas responsabilidades, postulamos que la gravedad de estos trastornos debería definirse de manera independiente a la alteración funcional.

Palabras clave: gravedad, trastornos psiquiátricos, alteración funcional, síntomas, depresión, trastornos de la personalidad, modelos transdiagnósticos, Hi-TOP, DSM-5, ICD-10.

(*World Psychiatry* 2018;17:258–275)

La determinación de la gravedad de las enfermedades tiene importantes implicaciones clínicas. Dependiendo del trastorno, la gravedad afecta las decisiones para buscar tratamiento, el tipo y la intensidad del tratamiento y si es necesario continuarlo o suspenderlo. La gravedad también repercute en las expectativas para el cumplimiento de la función de rol y el estado de discapacidad. Se utilizan medidas de gravedad para evaluar el desenlace en estudios de tratamiento y se pueden utilizar como criterios de valoración significativos en la práctica clínica.

Sin embargo, ¿Qué se quiere decir con que alguien tiene una enfermedad grave? De las múltiples definiciones de “grave” en el diccionario, la más relevante para la caracterización de las enfermedades es “de gran grado”. Sin embargo, esta definición no transmite lo que se quiere decir cuando una enfermedad se considera “grave”. ¿Designa la gravedad el número de síntomas que presenta un paciente? ¿La intensidad de los síntomas? ¿La frecuencia o persistencia de los síntomas? ¿La repercusión de los síntomas en el funcionamiento o la calidad de vida? ¿La probabilidad de que la enfermedad origine discapacidad permanente o muerte?

Algunas de estas preguntas sobre el significado de la gravedad pueden explicarse con más detalle. Por ejemplo, en lo que respecta a la predicción de la mortalidad, ¿Alude la gravedad a la muerte inminente, la muerte en un futuro cercano o la muerte en cualquier momento futuro? Además, ¿Debiera tomarse en cuenta el efecto de la intervención? es decir, ¿Es grave una enfermedad solo cuando es probable la muerte sino se trata la misma, o solo si la muerte es probable independientemente de la intervención?

Tal vez las determinaciones de la gravedad deberían ser independientes de la repercusión funcional o el pronóstico y más bien deberían basarse en cambios estructurales o morfológicos y daño al órgano enfermo. A ciencia cierta, esto no es relevante para muchas enfermedades, pero, cuando se puede medir, ¿Debiera ser este el principio rector para evaluar la gravedad de la enfermedad?

Poniendo a un lado la cuestión de cómo debiera operar la gravedad, otro aspecto a considerar es si la gravedad se debería conceptualizar del mismo modo para todas las enfermedades o ser específica del trastorno. ¿Deberían tener sus propias guías respectivas para evaluar la gravedad problemas como insuficiencia cardiaca, artritis reumatoide, diabetes, una infección aguda de las vías respiratorias altas y una cefalea juzgarse de acuerdo con una norma o métrica común?

En este artículo, analizamos cómo se caracteriza la gravedad en investigación psiquiátrica y los sistemas de diagnóstico psiquiátricos contemporáneos. Para ilustrar uno de los problemas y controversias en determinar la gravedad de los trastornos psiquiátricos, nos enfocamos en la depresión y los trastornos de la personalidad (PD). La importancia clínica de considerar la gravedad de la depresión se refleja en las guías de tratamiento oficiales en las que las recomendaciones se basan en la gravedad de la enfermedad^{1,2}. La importancia de considerar la gravedad de los trastornos de la personalidad se refleja en la propuesta de la ICD-11 de reemplazar los criterios especificados para diferentes trastornos con una sola categoría de trastorno de la personalidad que tenga varios grados según los niveles de la gravedad^{3,4}.

Antes de abordar el problema de la gravedad de los trastornos psiquiátricos, presentamos un panorama general breve de cómo se ha conceptualizado, evaluado y medido la gravedad para diversas enfermedades físicas, resaltando la variabilidad de los enfoques.

GRAVEDAD DE LAS ENFERMEDADES FÍSICAS

No hay un consenso o principio general uniforme para distinguir entre los grados de gravedad de las enfermedades físicas. En algunos casos, la gravedad se define por el grado de daño estructural al órgano enfermo. Por ejemplo, la gravedad de la artritis reumatoide se ha definido de acuerdo con los datos radiográficos

de daño articular⁵. La gravedad de la retinopatía diabética se ha clasificado por grados según el grado de daño retiniano evaluado en un examen clínico directo del ojo⁶. De una manera parecida, se han utilizado medidas fisiológicas que representan la repercusión de la enfermedad sobre el órgano para caracterizar la gravedad de algunas enfermedades. Por ejemplo, se ha utilizado la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como un índice de la gravedad de enfermedad cardiovascular⁷⁻¹⁰. Se ha empleado el volumen espiratorio forzado como un índice de la gravedad en la fibrosis quística¹¹. Se han utilizado las concentraciones de aminotransferasa y bilirrubina para evaluar la gravedad de la hepatitis¹².

A veces la gravedad se define por un examen clínico específico de trastorno. Por ejemplo, se han utilizado no solo las evaluaciones radiográficas para evaluar la gravedad de la artritis reumatoide, sino que se ha definido también la gravedad de acuerdo con un número de articulaciones inflamadas y dolorosas¹³.

También se ha definido la gravedad de la enfermedad de manera más general para abarcar índices del órgano afectado así como efectos relacionados y corriente abajo. En un estudio de las implicaciones para el pronóstico de la gravedad de la enfermedad subsiguiente al paro cardíaco, las puntuaciones de la gravedad se basaron en la disfunción cardiopulmonar y el estado neurológico^{14,15}. La gravedad de la anemia drepanocítica se ha basado en la presentación y la frecuencia de complicaciones como insuficiencia renal, necrosis de caderas y hombros y cálculos biliares¹⁶. En estudios de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el índice BODE (en inglés: B, índice de masa corporal; O, obstrucción de las vías respiratorias según se mide por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo; D, escala de disnea; E, capacidad de ejercicio según se mide mediante una prueba de marcha de 6 minutos) incluye y va más allá de una evaluación específica y directa del daño pulmonar y ha resultado ser un mejor predictor de mortalidad, hospitalización, calidad de vida y depresión que solo el volumen espiratorio forzado¹⁷. La Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson contiene cuatro subescalas que evalúan estado mental, actividades de la vida cotidiana, examen motor y complicaciones^{18,19}.

Alejándose de una evaluación directa o fisiológica del órgano afectado, la Clasificación Funcional de la New York Heart Association es una medida de la gravedad de la cardiopatía basada en limitaciones de las actividades físicas y la presentación de síntomas físicos asociados a diversos grados de actividad²⁰.

En contraste con los indicadores de gravedad físicos y fisiológicos específicos del trastorno, se dispone de medidas compuestas de la gravedad general de las enfermedades, como las puntuaciones APACHE (Fisiología Aguda y Evaluación de la Salud Crónica) y la SAPS (Puntuación de Fisiología Aguda Simplificada), basada en indicadores clínicos y biológicos no específicos del estado de salud como temperatura corporal, edad, antecedente de insuficiencia, órganos, electrolitos y hematocrito^{21,22}. Estas medidas de gravedad en la enfermedad se han utilizado para pronosticar la mortalidad en muestras heterogéneas y de un solo trastorno de pacientes agudos del servicio de urgencias y hospitalizados^{23,24}.

Por último, se han elaborado cuestionarios de autonotificación para evaluar la gravedad de algunas enfermedades físicas. La gravedad de la hipertrofia prostática benigna según se evalúa mediante el Índice de Síntomas de la American Urological Association se basa en la frecuencia de los síntomas²⁵. El Índice de Gravedad del Tinnitus se basa en la frecuencia de la alteración funcional o los síntomas psicológicos a consecuencia del acúfeno²⁶. La Escala de

Gravedad de Síntomas Intestinales evalúa la frecuencia, el dolor y la discapacidad de síntomas relacionados con el síndrome de intestino irritable²⁷. La gravedad de la cefalea se mide según el cuestionario de Impacto de la Cefalea y es una medida compuesta de la frecuencia de la cefalea, la intensidad promedio del dolor en las cefaleas y la alteración resultante de las cefaleas²⁸. La Escala de Gravedad de Convulsiones de Liverpool evalúa las percepciones del control de la convulsión y la gravedad de los síntomas ictales y postictales²⁹.

Clark et al³⁰ resumieron la estrategia adoptada para desarrollar medidas de autonotificación de gravedad de la enfermedad para seis estados patológicos estudiados en el Veterans Health Study. Definieron la gravedad de la enfermedad en términos de percepciones de los pacientes de la magnitud de los síntomas o complicaciones de la enfermedad que se asocian a reducciones en la calidad de vida relacionada con la salud o el estado de salud. Distinguieron la gravedad de la enfermedad de la repercusión de la enfermedad (por ejemplo alteración, satisfacción en la vida, bienestar), pues la repercusión en la enfermedad suele ser mediada por las características personales (resiliencia, autoeficacia) y el contexto social.

GRAVEDAD DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS SEGÚN SE DESCRIBEN EN EL DSM-5

En contraste con algunas enfermedades físicas, no hay biomarcadores específicos o inespecíficos de trastornos psiquiátricos que válidamente caractericen la gravedad del trastorno. Ante la falta de tales indicadores biológicos o estructurales, investigadores y profesionales clínicos se basan en la evaluación de los epifenómenos de un trastorno psiquiátrico para juzgar su gravedad.

Las descripciones de la asignación de recursos en el sector de salud pública a menudo se enfocan en pacientes con enfermedades mentales, aunque no hay consenso respecto a cómo definir tal enfermedad^{31,32}. El DSM-5³³, al igual que sus predecesores inmediatos, define la gravedad de solo algunos trastornos. En la tabla 1 se enumeran los trastornos del DSM-5 con los grados de gravedad definidos.

El enfoque del DSM-5 hacia definir la gravedad varía según los trastornos. Los cuatro niveles de gravedad de discapacidad intelectual (leve, moderada, grave, profunda) son los definidos de manera más explícita, con tres páginas de descripciones de las deficiencias en el funcionamiento adaptativo que caracterizan a cada grado de gravedad. El DSM-5 señala que la gravedad se definió de acuerdo con el grado de funcionamiento adaptativo más que en puntuaciones de coeficiente intelectual pues el primero es un factor que determina mejor el grado de apoyos que se necesita. Así mismo, el grado de deficiencias y alteración funcional que describe los trastornos del espectro autista están vinculados a los apoyos necesarios. La gravedad de los trastornos del aprendizaje designa las dificultades en las habilidades de aprendizaje lo mismo que la probabilidad de aprender estas habilidades con o sin intervención. Por ejemplo, el DSM-5 define la alteración grave de un trastorno de aprendizaje como “dificultades graves para aprender habilidades, que afectan a varios dominios académicos, de manera que el individuo tiene pocas probabilidades de aprender estas habilidades sin recibir una enseñanza individualizada y especializada intensiva durante casi todos los años escolares”. Para estos trastornos, entonces, el especificador de gravedad explícitamente está vinculado a los niveles señalados de intervención.

La depresión y la manía se clasifican como leves, moderadas, o graves de acuerdo con el número de síntomas, el grado de ansiedad ocasionada por la intensidad de los síntomas y el grado de alteración en el funcionamiento social y laboral. La gravedad de los trastornos por consumo de alcohol y drogas se basa en el número de criterios que se cumplen (leve: dos o tres criterios; moderada: cuatro o cinco criterios; grave: seis o más criterios). La gravedad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad se basa en el número de síntomas, la gravedad de los síntomas individuales o el nivel de alteración causado por los síntomas. La gravedad de la bulimia nerviosa opera de acuerdo con el número de conductas compensadoras inadecuadas por semana (leve: 1-3; moderada: 4-7; grave: 8-13; extremo: 14 o más), aunque la designación de la gravedad pudiera incrementarse para reflejar otros síntomas o el nivel de alteración funcional. Para la anorexia nerviosa, la gravedad se define de acuerdo con el índice de masa corporal, y para el trastorno por compulsión alimentaria se define por el número de episodios de atracones por semana, aunque, de un modo similar a la bulimia nerviosa, la designación de gravedad puede aumentarse para reflejar otros síntomas o grado de alteración funcional. La gravedad de los trastornos sexuales se basa en el nivel de angustia en relación con los síntomas, excepto por la eyaculación prematura, para la cual la gravedad se basa en el tiempo transcurrido hasta la eyaculación. La gravedad de la cataplexia se basa, en parte, en la falta de respuesta a la medicación.

Este panorama breve ilustra la variabilidad en los enfoques adoptados en el DSM-5 para definir grados de gravedad, en el que algunas definiciones resaltan el número de criterios que se cumplen, algunas otras resaltan la manifestación central del trastorno, algunas se basan en el grado de angustia y algunas se enfocan en la respuesta a la intervención y la predicción de la evolución. En contraste con muchas enfermedades físicas, ninguna de las definiciones de gravedad hace alusión a la probabilidad de mortalidad inminente o distal, y casi ninguna definición hace referencia al pronóstico o evolución futura. Más bien, casi todas las definiciones de gravedad en el DSM-5 designan el número de síntomas o criterios del trastorno, la frecuencia de síntomas y el grado de alteración o angustia.

GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN

Nos enfocamos en la gravedad de la depresión porque ha recibido la investigación más amplia. Aunque la investigación no ha sido del todo uniforme, la gravedad de la depresión se ha relacionado con calidad de vida relacionada con la salud³⁴, alteración funcional^{35,36}, tendencia suicida³⁷⁻³⁹, evolución longitudinal⁴⁰⁻⁴³ y diversas variables biológicas⁴⁴⁻⁴⁶. Así mismo, la gravedad de la depresión ha sido objeto de controversias en torno a la eficacia del tratamiento y si determinadas formas de tratamiento deberían recomendarse como intervenciones de primera opción. Casi toda investigación sobre la gravedad se basa en puntuaciones en escalas de síntomas de depresión, aunque la mayor parte de las escalas se han desarrollado sin tomar en cuenta cómo conceptualizar mejor y evaluar la gravedad de la depresión.

Grados de gravedad de la depresión en el DSM-5 y la ICD-10

Se utilizan tres elementos para definir los grados de gravedad en la depresión en el DSM-5: el número de síntomas, el grado de angustia causado por la intensidad de los síntomas y el grado de alteración en el funcionamiento social y laboral. La categorización

de la gravedad se aplica a todos los trastornos depresivos, no solo al trastorno depresivo mayor (MDD). La depresión leve se especifica cuando “hay pocos, si es que alguno, síntomas en exceso a los necesarios para establecer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas es angustiante pero controlable y los síntomas dan lugar a alteración en el funcionamiento social o laboral”. La depresión grave se especifica cuando “el número de síntomas es sustancialmente mayor que el necesario para establecer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas es seriamente angustiante y no controlable, y los síntomas interfieren notablemente en el funcionamiento social y laboral”: El DSM-5 no define explícitamente la depresión moderada, a no ser porque señala que el número de síntomas, la intensidad de los síntomas o la alteración del funcionamiento son entre leves y graves.

Hay algunos problemas con la especificación de los grados de gravedad en el DSM-5. La misma definición de la especificación de gravedad se utiliza para el MDD y para el trastorno depresivo persistente. Esto es un problema, pues el trastorno depresivo persistente exige menos síntomas que el MDD para cumplir el umbral diagnóstico del DSM-5. En consecuencia, un paciente con trastorno depresivo persistente que presenta el mismo número de síntomas que un paciente con MDD, y con grados similares de alteración funcional y ansiedad, puede clasificarse como más grave, debido a que el número de síntomas puede ser “sustancialmente excesivo” del umbral diagnóstico para el trastorno depresivo persistente pero no para el MDD.

Otro problema con la especificación de gravedad del DSM-5 es que la definición de alteración funcional se limita al funcionamiento social o laboral. Esto es incongruente con el criterio de alteración para el diagnóstico de MDD y trastorno depresivo persistente, que hace referencia a la alteración en áreas de funcionamiento social, laboral y otras importantes. En consecuencia, los individuos que mantienen contactos sociales, que no se espera que tengan trabajo, pero que no pueden funcionar como estudiantes o padres de tiempo completo podrían clasificarse incorrectamente como menos graves de lo que en realidad están.

Aunque la gravedad moderada no se define específicamente, la lógica interna de la redacción de la descripción de la gravedad moderada tiene un defecto menor. La depresión leve exige bajos grados de síntomas, angustias y alteración funcional. Por el contrario, la depresión grave precisa altos grados de los tres. En consecuencia, la depresión moderada debería definirse como aquella que se encuentra entre los niveles leve y grave en síntomas, angustia o alteración funcional (no y/o, como la define el DSM-5).

Por último, otras dos variables que se suelen considerar importantes en la descripción de la gravedad de la depresión —tendencia suicida y necesidad de hospitalización— no se consideran en la definición de gravedad del DSM-5.

¿Cuál evidencia respalda la validez del enfoque del DSM-5 para definir la gravedad de esta manera? Un estudio de un registro basado en la población de gemelos que presentaban un episodio depresivo mayor en el año previo a la entrevista mostró que los tres aspectos de la especificación de gravedad —número de síntomas, gravedad de síntomas y grado de alteración funcional— se correlacionaban en forma significativa, aunque solo moderadamente⁴⁷. Los autores concluyeron que el constructo de gravedad en el DSM era multifacético y heterogéneo.

Un estudio de pacientes psiquiátricos ambulatorios con un trastorno afectivo⁴⁸, de los cuales un 84% estaba en un episodio depresivo mayor, mostró que el número de síntomas de MDD según

el DSM-IV se correlacionaba débilmente con las puntuaciones en la Impresión Global Clínica (CGI)⁴⁹ y la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF)⁵⁰ evaluadas por profesionales clínicos. Por otra parte, las puntuaciones de gravedad de algunos síntomas individuales de depresión se correlacionaron en alto grado con las puntuaciones en CGI y GAF lo mismo que el número total de síntomas depresivos. Un estudio a pequeña escala de pacientes psiquiátricos internados con MDD mostró que el número de criterios de MDD se correlacionaba débilmente con la Escala de Evaluación Global⁵¹. Kessler et al⁵² analizaron datos del Estudio Nacional de Comorbilidad (NCS) y encontraron, que en comparación con individuos que comunicaron cinco o seis criterios de MDD durante su peor episodio de depresión, los individuos que comunicaron siete a nueve criterios de MDD tenían más alteración psicosocial, más episodios de depresión y más cronicidad. Wakefield y Schmitz^{53,54} analizaron la base de datos del NCS así como otra encuesta epidemiológica y postularon que el número de síntomas depresivos era menos importante que el tipo de síntomas depresivos y otras manifestaciones de depresión complicada para predecir la presentación futura de un episodio depresivo mayor, buscar ayuda por la depresión, un antecedente de intento de suicidio, y un antecedente de hospitalización psiquiátrica. En consecuencia, el número de síntomas no parece ser un indicador adecuado de la gravedad de la depresión.

La ICD-10⁵⁵ designa tres grados de gravedad —leve, moderada y grave— con base en el número de síntomas, la gravedad de los síntomas, la alteración funcional, el grado de ansiedad e indirectamente el tipo de síntomas. En contraste con el DSM-5, no hay simetría en las descripciones de los tres niveles de gravedad. La depresión leve designa la existencia de dos o tres síntomas que son angustiantes aunque es probable que el paciente pueda continuar con la mayoría de las actividades. La depresión moderada exige cuatro o más síntomas en un paciente que tiene gran dificultad para continuar con las actividades ordinarias. La depresión grave requiere “varios síntomas que son marcados y angustiantes, típicamente pérdida de la autoestima e ideas de inutilidad o culpa. Los pensamientos y actos suicidas son comunes y por lo general hay varios síntomas ‘somáticos’”.

Al igual que con la definición de la especificación de la gravedad del DSM-5, se ha realizado escasa investigación sobre la especificación de gravedad en la ICD-10, tal vez porque es deficiente la fiabilidad de hacer distinciones en la gravedad⁵⁶. La fiabilidad deficiente no es sorprendente, debido a la imprecisión de las definiciones del grado de gravedad⁵⁷.

Las definiciones de gravedad en los sistemas diagnósticos oficiales no se han utilizado en estudios de tratamiento. En cambio, en casi todos esos estudios, la gravedad se designa por una puntuación en un instrumento de calificación de síntomas —por lo general Escala de Hamilton para Evaluar la Depresión (HAMD)⁵⁸ o la Escala de Montgomery-Asberg para Evaluar la Depresión (MADRS)⁵⁹—. Por consiguiente, los estudios sobre tratamiento generalmente no consideran otros factores que se han utilizado para caracterizar la gravedad, como el nivel de alteración funcional, el grado de tendencia suicida o el subtipo depresivo (es decir, la presentación de manifestaciones melancólicas o síntomas psicóticos)^{60,61}.

Escalas que miden la gravedad de la depresión

La gravedad de la depresión se ha cuantificado con más frecuencia por escrito y mediante escalas de calificación administradas por el profesional clínico. Existe una variabilidad entre

los instrumentos en cuanto al periodo que se abarca (los dos periodos más frecuentes son una o dos semanas previas), guías de calificación (la mayor parte de las escalas utiliza calificaciones de tipo Likert basadas en frecuencia, persistencia o intensidad de síntomas) y el contenido del apartado.

En pocas investigaciones se ha analizado cuáles parámetros proporcionan el indicador más válido de gravedad de la depresión. ¿Se conceptualiza mejor la gravedad de la depresión como el número de síntomas (es decir, presentes o no presentes), frecuencia de síntomas (por ejemplo, cada tercer día frente a la mitad de los días frente a pocos días), persistencia de síntomas (por ejemplo, siempre presente frente a por lo general presente frente a veces presente), o la intensidad de los síntomas (por ejemplo, grave frente a moderada frente a leve)? Williams et al⁶², al estandarizar la puntuación del HAMD, crearon un formato de puntuación en rejilla para incorporar información respecto a frecuencia/persistencia e intensidad de síntomas en las puntuaciones. El único estudio en analizar si es importante considerar los constructos de intensidad y frecuencia mostró que la intensidad de los síntomas era un mejor indicador de la gravedad que la frecuencia de los síntomas⁶³. Al desarrollar la escala de depresión del Sistema de Información de Medición de Resultados Comunicados por el Paciente (PROMIS), Pilkonis et al⁶⁴ analizaron estudios que comparaban las opciones de respuestas alternativas y concluyeron que la escala de frecuencia tenía mejor desempeño que las puntuaciones de intensidad, aunque no fueron estudios de evaluaciones de la depresión. En consecuencia, no se ha establecido el formato de las escalas de gravedad de depresión más válidas y se ha estudiado poco.

¿Debería el contenido de una escala de gravedad basarse en los criterios diagnósticos para el trastorno, incluir otros síntomas de depresión que no son componentes de los criterios diagnósticos (por ejemplo, escasa motivación) o excluir síntomas que son frecuentes en pacientes deprimidos pero que son características definitorias de otros trastornos (por ejemplo, ansiedad, irritabilidad)? Y ¿Por cuál estándar se debería juzgar si un método o escala es un indicador más válido de gravedad? Los métodos estadísticos como la teoría de respuestas a apartados se han utilizado para la construcción de escalas^{65,66}. Aunque los instrumentos derivados de este método pueden ser psicométricamente superiores a las medidas basadas en los criterios diagnósticos para el MDD, tales medidas no incluyen síntomas que por mucho tiempo se han considerado los componentes centrales de la depresión, como alteraciones del apetito y el sueño o tendencias suicidas. Para que una medida de gravedad se utilice con fines clínicos, y no solo para la medición administrativa de resultados, es importante que incluya síntomas vegetativos, ya que la presentación de estos síntomas afecta la selección de la medicación⁶⁷, y evaluar las tendencias suicidas debido a problemas de tolerabilidad.

Si bien existen diferencias entre las escalas en la forma en que se construyeron, su propósito propuesto, la cobertura de apartados y las guías para la calificación, el único factor común es que la gravedad general de la depresión se representa por la suma de las puntuaciones de los apartados individuales. Para todas las escalas, excepto algunas, todos los apartados en escala se califican del mismo modo y contribuyen en el mismo grado a la puntuación total. Una excepción notable es la HAMD⁵⁸, que incluye algunos apartados evaluados 0 a 2 y otros calificados como 0 a 4. Sin duda las

Tabla 1. Caracterización de la gravedad de los trastornos en el DSM-5

Trastorno en el DSM-5	Características utilizadas para definir la gravedad
Trastorno depresivo mayor	Número de síntomas, grado de angustia causada por la intensidad de los síntomas y alteración en el funcionamiento social y laboral
Manía, hipomanía	Igual que el trastorno depresivo mayor
Trastorno por uso de alcohol	Número de criterios
Trastorno por uso de drogas	Número de criterios
Bulimia nerviosa	Frecuencia de conductas compensadoras por semana
Anorexia nerviosa	Índice de masa corporal
Trastorno por compulsión alimentaria	Frecuencia de atracones
Trastorno de aprendizaje	Gravedad de la deficiencia en las habilidades de aprendizaje y probabilidad de aprender las habilidades con o sin intervención
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Número de síntomas, gravedad de síntomas individuales o nivel de alteración causado por los síntomas
Discapacidad intelectual	Nivel de funcionamiento adaptativo
Trastorno por espectro del autismo	Grado de alteración en el funcionamiento a consecuencia de disfunciones en la comunicación verbal y no verbal, inflexibilidad de la conducta, dificultad para hacer frente al cambio o conductas restringidas o repetitivas.
Trastorno de movimientos estereotípicos	La facilidad con la cual los síntomas pueden suprimirse y la necesidad de intervención para evitar la lesión grave
Trastornos psicóticos	Evaluación cuantitativa en la escala de cinco puntos de la manifestación principal de la psicosis (delirio, alucinaciones, lenguaje desorganizado, conducta psicomotriz anormal y síntomas negativos). La calificación se basa en la intensidad de los síntomas o la angustia subjetiva a consecuencia del síntoma.
Trastorno de apego reactivo	Sólo se define el tipo grave. Grave se define como el cumplimiento de todos los criterios en un alto nivel.
Trastorno por participación social desinhibida	Sólo se define el tipo grave. Se define grave cuando se cumplen los criterios a un alto nivel
Trastorno por síntomas somáticos	Número de criterios y manifestaciones somáticas
Factores psíquicos que afectan a otros trastornos médicos	Grado de repercusión en el trastorno médico o el riesgo médico
Trastorno por hipersomnolencia	Número de días por semana con dificultades para mantener el estado de alerta durante el día
Narcolepsia	Frecuencia de cataplexia y reactividad de la cataplexia a la medicación, número de siestas por días, grado de alteración del sueño nocturno
Apnea obstructiva del sueño/hipopnea	Puntuación del índice de apnea/hipopnea
Trastorno por pesadillas	Frecuencia de pesadillas por semana
Trastornos sexuales	Grado de ansiedad relacionada con los síntomas
Eyacuación prematura	Tiempo transcurrido hasta la eyacuación
Disfunción sexual inducida por sustancias/medicación	Porcentaje de ocasiones de actividad sexual en que ocurre la disfunción
Trastorno por oposición desafiante	Número de contextos en los cuales ocurren los síntomas
Trastorno de la conducta	Número de problemas de conducta o el grado de daño causado a otros
Trastornos neurocognitivos	Grado de dificultad en las actividades cotidianas instrumentales

medidas difieren en su énfasis en diferentes dominios de contenido de la depresión⁶⁸. Se han criticado algunas medidas por ser multidimensionales, pues un constructo unidimensional de la gravedad de la depresión puede mostrar mejor los efectos del tratamiento⁶⁹. Sin embargo, todas las escalas, incluso las medidas multidimensionales que generan puntuaciones en subescala, así como instrumentos cuyo propósito inicial era detectar la depresión más que utilizarse como indicadores de gravedad, derivan una puntuación que se ha utilizado para designar la gravedad de la depresión.

El método de suma de puntuación se basa en algunos supuestos que no se han respaldado empíricamente. Sumar puntuaciones de apartados para generar una puntuación total como un indicador de gravedad de depresión general presupone que todos los síntomas son indicadores similares de la gravedad de la depresión. Sin embargo, los síntomas diferentes de depresión no se correlacionan del mismo modo con las calificaciones globales de gravedad por los profesio-

nales clínicos⁴⁸. Desde la perspectiva psicométrica, las opciones de puntuación de apartados individuales debieran transmitir información válida en toda la gama de la gravedad⁷⁰. Por consiguiente, los pacientes con depresión grave deberían recibir con más frecuencia la puntuación más alta del síntoma que una puntuación baja o de 0, mientras que los pacientes con depresión leve, deberían recibir con más frecuencia puntuaciones que indiquen gravedad leve que la puntuación más alta de un síntoma. Santor y Coyne⁷⁰, utilizando técnicas analíticas de datos de la teoría de respuesta, demostraron que algunos de los apartados del HAMD no cumplen estas premisas.

De hecho, las escalas basadas en calificaciones de frecuencia de apartados es improbable que cumplan estas premisas y por tanto pueden no ser medidas satisfactorias de la gravedad. Por ejemplo, los apartados en el Cuestionario de Salud del Paciente de 9 apartados (PHQ-9) se califican en una escala de cuatro puntos de frecuencia de síntomas durante las 2 semanas previas: (0 = nada; 1 = varios días;

2 = más de la mitad de los días; 3 = casi todo el día)⁷¹. Se esperaría que los pacientes tuvieran una puntuación de 3 para la mayoría de los síntomas presentes, pues la definición de MDD exige la presentación de síntomas durante un mínimo de 2 semanas. Debido al efecto de techo, un paciente con MDD atendido en atención primaria que sigue trabajando tendría una puntuación similar a un paciente deprimido que está hospitalizado a causa de dificultades con los cuidados propios. Aunque hay varios estudios del PHQ-9 que utiliza un enfoque de teoría de respuesta de apartados, estos han sido de muestras heterogéneas psiquiátricas, médicas o de la comunidad no deprimidas⁷²⁻⁷⁸. Desconocemos si algún estudio evalúa el desempeño de los apartados de PHQ-9 en una muestra de pacientes deprimidos que acuden a tratamiento. Preveríamos que, en tal muestra, algunos apartados —tal vez muchos— del PHQ-9 tendrían un alto sesgo debido al efecto de techo antes señalado. En ningún estudio se ha analizado el efecto de diferentes guías de calificación sobre las características operativas de los apartados en una escala de depresión.

El enfoque de la suma de la puntuación tiene implícito que calificaciones de bajo nivel para muchos síntomas reflejan una gravedad igual a las calificaciones altas para un menor número de síntomas. Por ejemplo, alguien que indica que, en la semana previa, ha experimentado con frecuencia ánimo decaído, insomnio, baja autoestima, culpa, menos concentración, fatiga, ralentización psicomotriz, insomnio, disminución del apetito, menos concentración, alteración en la toma de decisiones y el interés reducido en las actividades habituales se consideraría del mismo grado de gravedad que alguien que refiere diariamente ánimo deprimido, culpa, sentimientos de inferioridad y pensamientos suicidas, pero que niega todos los síntomas somáticos y vegetativos de la depresión. Así mismo, cuando las calificaciones de apartados se basan en la intensidad del síntoma una puntuación de la intensidad leve de muchos síntomas se considera igual a una puntuación de intensidad grave de un número más limitado de síntomas. El método de suma de la puntuación, en el cual se ponderan igualmente todos los apartados, no está basado en una conceptualización general específica de la gravedad. Si la gravedad de la enfermedad se conceptúa en términos de riesgo de mortalidad, entonces se esperaría que una medida de la gravedad de la depresión tuviera más peso entre las puntuaciones de apartados de pensamientos suicidas, desesperanza y agitación psicomotriz que las situaciones de alteración de la concentración y la fatiga. Por otra parte, si la gravedad de la enfermedad se conceptúa en términos de alteración funcional, entonces cabría esperar que los apartados que evalúan la alteración de la concentración y la fatiga tuvieran más peso que los apartados que evalúan la reducción del apetito o la culpa. Sin duda, algunas medidas evalúan la alteración funcional junto con la sintomatología^{63,71,79-81}. Sin embargo, ninguna medida basada en síntomas se ha construido examinando la relación de los apartados individuales con índices de alteración funcional e incluyendo en la escala únicamente los apartados que se asocian independientemente con la alteración.

En pocos estudios se ha analizado la relación entre las puntuaciones de gravedad de síntomas individuales de depresión y múltiples indicadores externos de gravedad. Faravelli et al⁴⁸ encontraron diferencias notables entre los síntomas en su relación con las puntuaciones en CGI y GAF. Además, los síntomas con las correlaciones más altas con puntuaciones en CGI —como el estado de ánimo deprimido, el retraso psíquico, la alteración de la concentración y la anhedonia— por lo general tuvieron las correlaciones más altas con las puntuaciones en GAF.

Casi todos los análisis de los problemas con escalas de depresión se han enfocado en sus limitaciones como medidas de variables^{69,82,83}. Sin embargo, diferentes aspectos de la medición de las variables pueden tener interés y estas diferencias podrían dar lugar a diferentes métodos para la construcción de escalas. Algunas medidas de la gravedad de la depresión se han concebido específicamente para ser sensibles a los efectos del tratamiento^{59,84}. Algunas medidas están vinculadas a los criterios de síntomas que se utilizan para diagnosticar depresión^{71,79,85,86}, mientras que otras evalúan una amplia gama de manifestaciones que los pacientes indican son más importantes para medir el descenso⁸⁰ o evaluar una gama de síntomas diagnósticos y asociados de depresión⁸⁷. Las descripciones de la construcción de la escala suelen enfocarse en el contenido de la medida y raras veces describen el motivo para escoger el formato de la calificación. Por ejemplo, al desarrollar la Escala Multidimensional de la Evaluación de la Depresión, Cheung y Power⁶⁸ analizaron el contenido de quince escalas de depresión y cómo su escala abordaría una brecha de contenido. Sin embargo, no hubo un análisis de los formatos de calificación ni de porqué se escogió un formato de frecuencia de síntomas para su medida más que un formato de puntuación que evaluara la intensidad del síntoma.

Una de las medidas evaluadas por el profesional clínico que se suelen utilizar para la gravedad, la MADRS, fue concebida para ser especialmente sensible al cambio en los estudios de tratamiento⁵⁹. Se seleccionaron los apartados si prevalecían los pacientes al inicio del tratamiento (es decir, prevalencia mayor de 70%), mostraban el máximo cambio con respecto al inicio hasta la semana 4 del tratamiento, y cambio en las puntuaciones desde el inicio hasta la semana 4 en el síntoma mostró la máxima correlación con el cambio en las puntuaciones totales en la medida. Aunque no hay nada inherentemente incorrecto en construir una medida de esta manera para este fin, esta no debería ser la base para seleccionar apartados en una medida de gravedad de la depresión, ya que la escala resultante puede estar sesgada hacia la inclusión de apartados que son muy sensibles al cambio para la medicación estudiada. La construcción de la MADRS se basó en la respuesta a mianserina, maprotilina, amitriptilina y clomipramina, medicamentos que se suelen utilizar en la actualidad. Utilizando el mismo método para construir una medida hoy día, cuando se prescriben diferentes medicamentos, podría producir una escala que solo parcialmente se imbrica con los apartados incluidos en la MADRS. Del mismo tenor la HAMD, que fue publicada hace más de 50 años, ha sido criticada por incluir apartados que son los que más responden a los efectos de los medicamentos sedantes como los antidepresivos tricíclicos⁸⁸.

Así que, aunque hay muchas escalas de evaluación de la depresión, y varios estudios que las analizan, sigue habiendo dudas con respecto a cómo juzgar si una medida es un indicador más válido de la gravedad de la depresión que otra medida. ¿Debería basarse en análisis psicométricos que indiquen la unidimensionalidad? ¿Se correlacionaría más una “mejor” medida de la gravedad con los índices de alteración? Se correlacionaría considerablemente con la ideación suicida actual? ¿Sería más altamente predictora de conducta suicida futura? ¿Sería más altamente predictora de mortalidad futura en general? ¿Sería más altamente predictora de la evolución futura? ¿Sería mejor para distinguir a los pacientes deprimidos que necesitan y que no necesitan hospitalización? ¿Demuestra una mayor magnitud de efecto en un estudio de tratamiento? ¿Tiene mayor capacidad discriminativa entre la depresión y la ansiedad y por tanto es una medida “más pura” de depresión?

Un problema con las escalas de depresión: validez dudosa de umbrales para definir grupos de gravedad

Poner a un lado la interrogante de cómo conceptualizar mejor la gravedad y construir una escala, un problema con la literatura existente sobre la gravedad de la depresión es la incongruencia de las puntuaciones umbral en las escalas de síntomas utilizadas para delimitar los grados de gravedad, sobre todo la depresión grave. La utilización de varias puntuaciones umbral para definir grupos de gravedad dificulta comparar los estudios sobre las implicaciones de la gravedad para el tratamiento.

DeRubeis et al⁸⁹ llevaron a cabo un metanálisis de cuatro estudios que compararon la terapia cognitiva conductual y la medicación, y definieron la depresión grave como un umbral de 20 o más en la HAMD de 17 apartados. Así mismo, el mega-análisis reciente de estudios controlados con placebo sobre fluoxetina y venlafaxina utilizó un umbral de 20 para definir la depresión grave⁹⁰. Estos dos estudios citaron el estudio de referencia de Elkin et al⁹¹ para justificar su definición de la depresión grave. Sin embargo, Elkin et al no citaron evidencia empírica para este umbral, y de hecho, no hacen alusión a pacientes que tuvieron una puntuación por arriba de 20 en la HAMD en términos absolutos (es decir, que tenían depresión grave), sino más bien se refirieron a estos pacientes en términos relativos (es decir, que tenían depresión más grave que los pacientes con una puntuación de 20 y menos).

En el metanálisis de la repercusión de la gravedad sobre las diferencias de antidepresivo-placebo realizado por Kirsch et al⁹², los autores señalaron que la media de las puntuaciones iniciales en HAMD de los estudios de eficacia de antidepresivos eran del orden muy grave (es decir, > 23), con base en el Manual de Medidas Psiquiátricas de la American Psychiatric Association (APA)⁹³ para todos excepto dos de los 35 estudios incluidos en el análisis. En un análisis previo de estudios de eficacia de antidepresivos en la base de datos de Food and Drug Administration (FDA), Khan et al⁹⁴ dividieron los estudios en tres grupos con base en las puntuaciones en HAMD antes del tratamiento (<24, 25-27, >28) sin indicar las bases para utilizar estas puntuaciones umbral en la definición de los grupos. Fournier et al⁹⁵ utilizaron los umbrales recomendados en el Manual de Medidas Psiquiátricas de la APA⁹³ para definir grados de gravedad en la HAMD (leve a moderada: <18; grave; 19 a 22 y muy grave: >23). En contraste con estos estudios, y las guías de la APA, la mayor parte de los estudios de farmacoterapia han utilizado un umbral de 25 en la HAMD de 17 apartados para definir la depresión grave⁹⁶⁻¹⁰¹ y este umbral ha sido recomendado por varios expertos¹⁰²⁻¹⁰⁴. En consecuencia, no se ha definido de manera uniforme la depresión grave.

Es fundamental en los estudios de las implicaciones de los grados de gravedad para el tratamiento la validez de los umbrales en HAMD para definir las categorías de gravedad. En ninguna de las secciones de discusión de los metanálisis y análisis combinados de los estudios de gravedad y resultado del tratamiento se plantearon preguntas sobre los umbrales utilizados para definir los grados de gravedad. El Manual de Escalas de Evaluación Psiquiátrica de la APA⁹³ citó solo dos estudios a pequeña escala que apoyan las puntuaciones umbral para identificar subtipos de gravedad, y ninguno de los estudios proporcionó apoyo para las guías de la APA. Uno fue un estudio en que se analizó la validez de derivar una puntuación equivalente a HAMD en el Esquema para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia¹⁰⁵. En este estudio, no se intentó determinar las

puntuaciones umbral en HAMD indicando grados de gravedad. En el segundo estudio se analizó la relación entre las puntuaciones en HAMD y las calificaciones globales de gravedad en 59 pacientes internados deprimidos¹⁰⁶. Los autores no derivaron (o recomendaron) puntuaciones umbral que correspondiesen a los grados de gravedad. Por consiguiente, no está claro por qué un umbral de 19 fue recomendado en el manual de la APA para identificar la depresión grave. Las guías del K National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido recomiendan un umbral de 23 para identificar la depresión grave en la HAMD, aunque no se citó investigación que respaldara esta recomendación¹⁰⁷.

Dada la cantidad limitada de investigación empírica que establece puntuaciones umbral para grupos de gravedad en la HAMD, y la importancia acordada para la gravedad por las guías de tratamiento, nuestro grupo de investigación clínica también analizó esta cuestión en 627 pacientes ambulatorios psiquiátricos con MDD que se calificaron mediante el CGI¹⁰⁸. La puntuación umbral en la HAMD que maximizó la suma de sensibilidad y especificidad fue 17 para la comparación de depresión leve frente a moderada y 24 para la comparación de depresión moderada frente a grave. Con base en un análisis de la evidencia disponible, así como las recomendaciones de que se utilice un umbral de 7 para definir la remisión, recomendamos los siguientes rangos de gravedad para la HAMD de 17 apartados: ninguna depresión (0-7); depresión leve (8-16); depresión moderada (17-23); y depresión grave (>24).

En cada uno de los estudios antes señalados profesionales clínicos derivaron puntuaciones umbral basadas en los criterios globales de gravedad. Una limitación de estos estudios es que no se sabe en qué se basaron los criterios globales de gravedad. ¿Se consideraron algunos síntomas de depresión mejores indicadores de gravedad que otros síntomas? Por ejemplo, ¿Se les otorga a los síntomas característicos de depresión melancólica o endógena mayor peso en las puntuaciones en SGI por los profesionales clínicos? ¿Están las calificaciones globales por los profesionales clínicos desproporcionadamente influenciadas por el grado de tendencia suicida? ¿Consideran los profesionales clínicos la alteración psicosocial para realizar sus evaluaciones en SGI? Desconocemos algún estudio que haya intentado derivar rangos de gravedad basándose en la HAMD, o en cualquier otra escala de depresión para ello, con base en el grado de alteración o el grado de tendencia suicida.

Otro problema con las escalas de síntomas de depresión: diferentes escalas clasifican a los pacientes en diferentes grupos de gravedad

En la práctica clínica, los cuestionarios de autonotificación son preferibles a las escalas evaluadas por el profesional clínico debido a que tardan menos tiempo en administrarse. Si se van a utilizar escalas de autonotificación para clasificar a los pacientes en categorías de gravedad, y si las recomendaciones de tratamiento se van a basar, en parte, en la clasificación de la gravedad, entonces es importante que diferentes escalas clasifiquen de igual manera a los individuos. Sin embargo, debido a que el contenido de las medidas es diferente, no sería sorprendente si hubiese diferencias significativas entre las medidas.

Cameron et al¹⁰⁹ compararon las clasificaciones de gravedad del PHQ-9 y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) en una muestra de pacientes de atención primaria remitidos por sus médicos generales a un profesional de la salud mental en el Reino

Unido¹¹⁰. No se proporciona información con respecto a los diagnósticos psiquiátricos de los pacientes. Observaron que el PHQ-9 sobreclasificaba la gravedad en comparación con la HADS, y el doble de los pacientes se clasificaban en el rango de gravedad. Otros estudios que compararon el PHQ-9 y la HADS en pacientes con trastornos médicos demostraron resultados similares^{111,112}. Sin embargo, estos estudios carecen de un validador externo y por tanto no está claro si el PHQ-9 sobreclasifica, o la HADS infraclasifica la gravedad. Un segundo estudio por Cameron et al¹⁰⁷ incluyó la segunda edición del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)¹¹³ junto con el PHQ-9 y la HADS, y también evaluó a los pacientes con la HAMD. Los participantes eran pacientes de atención primaria a los que su médico general les había diagnosticado depresión. Tanto el PHQ-9 como el BDI-II sobreclasificaron la gravedad en comparación con la HAMD, mientras que la HADS infraclasificó la gravedad.

Sabemos de un solo estudio en que se compara las escalas de autonotificación de una muestra de pacientes ambulatorios psiquiátricos con MDD¹¹⁴. Nuestro grupo de investigación clínica comparó la clasificación de la gravedad en tres medidas que evalúan los criterios de síntomas del DSM-IV/DSM-5 para el MDD: la Escala de Resultados de la Depresión Clínicamente Útiles (CUDOS)⁷⁹, el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS)⁸⁵ y el PHQ-9⁷¹. Los pacientes también son evaluados en la HAMD de 17 apartados. En un estudio de pacientes ambulatorios deprimidos, encontramos que las correlaciones entre la HAMD y las tres puntuaciones en la escala de autonotificación eran casi idénticas, y la correlación promedio entre las tres escalas de autonotificación era 0,73. Sin embargo, las escalas tuvieron diferencias significativas en su distribución de pacientes en las categorías de gravedad. Aproximadamente un tercio de los pacientes tuvieron una puntuación en el rango leve de la HAMD y CUDOS, mientras que aproximadamente 10% de los pacientes tenían depresión leve de acuerdo con el PHQ-9 y el QIDS. En la CUDOS y la HAMD, la depresión moderada fue la categoría de gravedad más frecuente, mientras que en el PHQ-9 y la QIDS la mayoría de los pacientes se clasificaron como graves. La mayoría de los pacientes en el rango moderado en la HAMD se hallaban en el rango grave del PHQ-9 y el QIDS. Un número significativamente menor de pacientes se clasificó como gravemente deprimidos en la CUDOS en comparación con el PHQ-9 y el QIDS.

Dado que las tres medidas de autonotificación se correlacionan entre sí en alto grado, y se correlacionaron igualmente con la HAMD, ¿Qué, entonces, pudiera explicar las diferencias notables entre las escalas de contenido similar en la distribución de pacientes en grupos de gravedad?

Los umbrales en las tres escalas para definir los grupos de gravedad se derivaron de tres maneras diferentes, y esto probablemente fue la causa de las diferencias entre las escalas en cuanto a la clasificación de gravedad. Por ejemplo, Kroenke et al⁷¹ indicaron que las puntuaciones umbral en el PHQ-9 se escogieron por el motivo pragmático de hacerlas más fáciles de recordar por los profesionales clínicos. También señalaron que los umbrales alternativos no aumentaban la relación entre la gravedad creciente entre el PHQ-9 y los índices de validez del constructo. Al seleccionar los puntos umbral para definir los rangos de gravedad en el PHQ-9, quienes crearon este cuestionario no tomaron en cuenta el impacto potencial de la amplitud con la cual se definieron los rangos de gravedad y de qué manera esto podría repercutir en las recomendaciones de tratamiento de las guías de tratamiento oficiales.

Kroenke et al⁷¹ indicaron que, cuando los agrupamientos de gravedad basados en diferentes umbrales se asocian igualmente con variables externas, entonces pueden escogerse los umbrales con base en su facilidad para recordarlos. No estamos de acuerdo con este razonamiento. Para todas las escalas que miden la gravedad de los síntomas depresivos, los umbrales que distinguen a los pacientes con depresión leve, moderada y grave no representan líneas bien delimitadas que separen los subtipos de gravedad. Al igual que en otros campos de la psicopatología, la gravedad de la depresión se corresponde mejor con un modelo de clasificación dimensional más que categórico¹¹⁵. En consecuencia, los umbrales alternativos para clasificar los agrupamientos de gravedad probablemente también son válidos cuando se comparan los agrupamientos en una variable externa como el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, no se debería desdeñar la selección de los umbrales, pues repercuten en la amplitud relativa de cada una de las categorías de la enfermedad.

Para que los profesionales clínicos se apeguen a las recomendaciones de las guías oficiales y basen la selección del tratamiento inicial en la gravedad de la depresión, es importante tener un método congruente para determinar la gravedad de la depresión. La discrepancia notable entre las escalas autoadministradas estandarizadas en la clasificación de pacientes ambulatorios deprimidos en grupos de gravedad indica que existe un problema con el uso de tales instrumentos para clasificar la gravedad de la depresión. Si se observaran las recomendaciones de la guía de tratamiento oficial, entonces el uso de medidas como el QIDS y el PHQ-9, que definen ampliamente la categoría de gravedad, daría lugar a una mayor confianza en la medicación como preferencia a la psicoterapia como la opción de tratamiento de primera línea para el MDD. En consecuencia, es preciso tener cautela al utilizar estas escalas como guía para la selección del tratamiento hasta que se hayan establecido mejor empíricamente los umbrales que definan los rangos de gravedad.

La importancia de la gravedad de la depresión en el tratamiento: recomendaciones de las guías oficiales

No obstante los problemas antes señalados con conceptuar la gravedad de la depresión, y definir umbrales en las escalas para los grados de gravedad, la gravedad de la depresión es una consideración importante en la toma de decisiones de tratamiento. La gravedad de la depresión ha influido en las recomendaciones de tratamiento en las guías oficiales. La tercera edición de las guías para el tratamiento del MDD de la APA recomienda psicoterapia y farmacoterapia por igual como terapias para la depresión de gravedad leve y moderada, y farmacoterapia (con o sin psicoterapia) para la depresión grave¹. Las guías actualizadas de NICE para el tratamiento y el control de la depresión no recomiendan el uso de medicación antidepressiva como la opción de tratamiento inicial para la opción de depresión leve, y recomiendan la medicación junto con psicoterapia empíricamente de apoyo para la depresión moderada y grave². Como lo comunicaron van der Lem et al¹¹⁶, las guías de tratamiento en los Países Bajos también recomiendan la farmacoterapia como la primera opción de tratamiento para los pacientes con depresión grave, y farmacoterapia o psicoterapia para los pacientes con depresión leve y moderada. Aunque las recomendaciones en estas guías no son del todo congruentes, son unánimes para recomendar la medicación como el tratamiento de elección para la depresión grave.

Se ha estudiado la significancia de la gravedad para el tratamiento de diferentes maneras. Existen estudios controlados, estu-

dios de eficacia, análisis combinados y metanálisis que analizan la repercusión de la gravedad en tratamientos específicos¹¹⁷⁻¹²², que comparan los tratamientos en una gama de gravedad^{99,123-127}, que comparan la medicación y el placebo en una gama de gravedad^{128,129}, que comparan la psicoterapia y grupos de control en una gama de gravedad^{130,131}, que comparan tratamiento entre pacientes con depresión grave^{96,101,102,132}, y que analizan si la gravedad pronostica el desenlace a corto plazo^{32,133-135}, resistencia al tratamiento¹³⁶, pronóstico a más largo plazo^{40,137-139} y recaídas¹³⁸.

Gravedad de la depresión y farmacoterapia

En la última década, se han planteado interrogantes con respecto a si los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y otros antidepresivos de nueva generación son eficaces en la depresión no grave. Khan et al⁹⁴ analizaron 45 estudios clínicos en la base de datos de la FDA y con una media de puntuación inicial de 24 o menos en la HAMD de 17 apartados había escasa evidencia de que la medicación antidepresiva fuera superior al placebo, mientras que en los estudios con una puntuación media inicial de la HAMD de 28 o más hubo evidencia clara de que la medicación era superior al placebo. Kirsch et al⁹² también analizaron la base de datos de la FDA, y también evaluaron la eficacia de los antidepresivos como una función de la puntuación media inicial en la HAMD en el estudio. Sus resultados en gran parte reprodujeron sus hallazgos de Khan et al⁹⁴ de que las diferencias de fármaco y placebo fueron mayores en los estudios con la máxima gravedad inicial (es decir, HAMD >28). Kirsch et al⁹² encontraron que los antidepresivos eran significativamente más eficaces que el placebo en las cohortes menos graves, pero consideraron que la diferencia en la respuesta era moderada y clínicamente no significativa.

En contraste con los análisis de la base de datos de FDA por Kirsch et al⁹² y Khan et al⁹⁴, Fournier et al⁹⁵ combinaron datos de pacientes individuales de seis estudios publicados. Kirsch et al y Khan et al utilizaron puntuaciones medias combinadas para un estudio completo como la unidad de análisis. Es decir, compararon estudios con diferentes puntuaciones de gravedad medias al inicio. El problema con este enfoque es que un grupo de pacientes con una puntuación media en el rango grave también incluirá algunos pacientes en los rangos de gravedad leve a moderada. Así mismo, un grupo de pacientes con una puntuación media en el rango de gravedad leve o moderada incluirá a algunos pacientes que tienen puntuaciones en el rango grave. Combinar los datos de pacientes individuales evita el problema de la clasificación incorrecta del grupo de gravedad al nivel del paciente individual. Fournier et al⁹⁵ reprodujeron el hallazgo de que las diferencias entre fármaco y placebo eran clínicamente significativas solo para pacientes con depresión grave, y observaron solo una magnitud de efecto pequeña para los pacientes con depresión leve y moderada.

En tiempos más recientes, se han llevado a cabo otros análisis combinados de datos a nivel de pacientes (más que datos agregados de un estudio). Utilizando bases de datos de compañías farmacéuticas, estos análisis incluyeron todos los estudios de un producto, evitando de esta manera el sesgo inherente a analizar únicamente los estudios publicados¹⁴⁰. Los resultados de tres análisis combinados extensos de estudios publicados y no publicados, que incluyeron entre 4.000 y 10.000 sujetos cada uno, indicaron que los antidepresivos son eficaces en un rango de gravedad^{90,129,141}. Estos análisis, y la controversia que se ha desencadenado con respecto

a la eficacia de los antidepresivos, resaltan la repercusión que las consideraciones de gravedad podrían tener en la práctica clínica.

Gravedad de la depresión y medicación o psicoterapia como tratamiento de primera línea

Una segunda pregunta importante en torno al tratamiento relacionado con la gravedad es si la gravedad de la depresión debería utilizarse como la base para recomendar medicación o psicoterapia como tratamiento de primera línea. En términos más específicos, la pregunta es si los pacientes con depresión grave deberían tratarse preferentemente con medicación. Una interrogante relacionada es si la psicoterapia es beneficiosa para los pacientes con depresión grave.

La gravedad de los síntomas como un moderador de la respuesta al tratamiento ha sido el tema de un debate continuado desde la publicación de resultados del Programa de Investigación Colaborativa para el Tratamiento de la Depresión del US National Institute of Mental Health (TDCRP), que parece indicar que la psicoterapia no fue eficaz como medicación en el tratamiento agudo de la depresión grave^{91,142}. El primer metanálisis de estudios que comparó directamente las intervenciones de psicoterapia y farmacológicas incluyó 30 estudios publicados de más de 3.000 pacientes¹⁴³. Un análisis de metarregresión en que se evaluó si las magnitudes de efecto se relacionaban con puntuaciones medias iniciales en la HAMD o el BDI no mostró evidencia de que la gravedad inicial se relacionara con un desenlace diferencial en el tratamiento. Una comparación de las magnitudes de efecto en los estudios con puntuaciones iniciales en la HAMD por debajo de 20 frente a 20 y más tampoco encontró diferencias.

Un metanálisis de 132 estudios de psicoterapia controlados de más de 10.000 pacientes demostró que la mayor gravedad de los síntomas iniciales medios no predecía una respuesta a más insatisfactoria¹³⁰. En tiempos más recientes, Weitz et al¹⁴⁴ combinaron datos de pacientes individuales de 16 estudios que compararon antidepresivos y terapia cognitiva conductual. Definieron el grupo grave de acuerdo con las recomendaciones de la APA (HAMD ≥19) y NICE (HAMD >23). La mayor gravedad se relacionó con tasas de remisión significativamente más bajas (pero no tasas de respuestas) en las condiciones de tratamiento medicamentoso y de psicoterapia por igual. La gravedad no se relacionó con un desenlace del tratamiento diferencial, lo que confirma los resultados de un análisis combinado previo basado en un número más pequeño de estudios⁸⁹. En un estudio de seguimiento, los autores llevaron a cabo un análisis combinado enfocado en los cinco estudios que utilizaron placebo como la condición de control¹³¹. Los resultados fueron congruentes con el análisis combinado más extenso: la gravedad inicial de los síntomas no se asoció a cambios en las puntuaciones de gravedad de los síntomas desde el inicio hasta el final del estudio entre la psicoterapia cognitiva conductual y los grupos con placebo.

Los resultados de estos metanálisis más recientes, basados en la clasificación de la gravedad de acuerdo con la escala de evaluación de síntomas, son por tanto no compatibles con las guías de tratamiento oficiales que recomiendan la medicación como el tratamiento de primera línea para la depresión grave.

GRAVEDAD DE LOS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La gravedad tiene clara importancia para los trastornos de la personalidad (PD), aunque los sistemas diagnósticos actuales no

incluyen alguna calificación formal de la gravedad. Los pacientes con trastornos de la personalidad identificados como “graves” tienen más probabilidades de mostrar alta comorbilidad con otros diagnósticos psiquiátricos, sobre todo del estado de ánimo, ansiedad, uso de sustancias¹⁴⁵ y otros PD¹⁴⁶. Los llamados casos “graves” suelen hallarse en tratamiento por periodos prolongados¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, muestran tasas más altas de hospitalización e intento de suicidio¹⁵⁰ y se autolesionan con más frecuencia¹⁵¹. Es probable que estén encarcelados, que no puedan conservar un trabajo y que hayan fracasado en las relaciones¹⁵². En general se está de acuerdo en que pueden presentar una carga para la salud pública y por tanto deberían identificarse en una etapa temprana y tratarse a menudo^{3,4,153}.

No obstante, persiste la pregunta: ¿Qué se quiere decir con “PD grave”? Se ha evaluado la gravedad contando el número de diagnósticos de trastornos de la personalidad concomitantes en general, de manera que la mayor comorbilidad indica mayor gravedad^{152,154-156}. Sin embargo, esto puede reflejar mejor la gravedad de los trastornos de la personalidad en general más que la gravedad de un trastorno de la personalidad específico. Es posible identificar casos más graves de trastornos de la personalidad por la complejidad del caso y los patrones de comorbilidad específicos. La sección principal del DSM-5 (es decir, sección II) identifica a los trastornos de la personalidad como los que ocurren en uno de tres grupos. Tyrer y Johnson¹⁵⁷ propusieron que los individuos con PD comórbidos de más de un grupo están más graves que aquellos con trastorno de la personalidad comórbidos del mismo grupo. Los autores identificaron además el PD antisocial como el PD más grave basado en el riesgo para otros. Por consiguiente, en los casos más graves debe diagnosticarse PD antisocial además de PD de otros grupos. Utilizando este modelo, la gravedad del PD se asoció a un trastorno de la conducta, conducta delictiva, desamparo, institucionalización, desempleo y conducta delincuente en la infancia.

La gravedad de un trastorno de la personalidad específico puede medirse contando el número de criterios que se cumplan. Por ejemplo, los casos de trastorno límite de la personalidad para los cuales se han aprobado nueve criterios se considerarían como más graves que los pacientes que admiten solo cinco criterios¹⁴⁷. Sin embargo, los resultados de nuestro grupo de investigación clínica no apoyaron esta hipótesis, no encontrando diferencias en la comorbilidad o en el funcionamiento psicosocial con base en las cuentas de criterios para pacientes con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad¹⁵⁸. Como alternativa, la gravedad puede definirse por la frecuencia de los síntomas. Por ejemplo, los pacientes con trastorno límite de la personalidad que incurrían en autolesión en múltiples ocasiones al día estarían más graves que los que comunican solo autolesión cada mes¹⁵¹.

Se han incluso identificado trastornos de la personalidad específicos como más o menos graves que otros. Kemberg y Caligor¹⁵⁹ organizaron los PD en una jerarquía que fluctúa desde “más graves” (por ejemplo, PD limítrofe) a menos grave (por ejemplo, PD obsesivo compulsivo, PD dependiente). También ha habido un impulso importante para la conceptualización de los PD utilizando rasgos de personalidad patológica. Desde esta perspectiva, un síntoma o rasgo de PD “grave” puede definirse como aquel que es estadísticamente extremo o existe solo en una muy pequeña proporción de la población¹⁶⁰.

La investigación sobre el tratamiento de trastornos de la personalidad “grave” resalta principalmente características de síntomas (frecuencia, persistencia, intensidad) y alteración funcional (socia-

les/laborales o desenlaces como encarcelamiento)^{161,163}. Maden y Tyrer¹⁶² identifican una categoría de PD “peligroso y grave” que se caracteriza por un alto riesgo de producir daño irrecuperable a otros. Confusamente, el primer criterio para tener un PD “peligroso y grave” ya se está diagnosticando como un “trastorno grave de la personalidad” que sigue sin definirse por sí mismo. Los autores no aclaran que significa gravedad a nivel de criterio, aunque parece que esta definición es de origen legal y designa principalmente psicopatía y no PD como se definen tradicionalmente.

Gravedad de trastornos de la personalidad y funcionamiento

Aunque se ha definido la gravedad en diversas formas en la literatura sobre el PD, al parecer ha surgido un consenso general de que la gravedad del PD esta inherentemente vinculada al nivel de funcionamiento inadecuado¹⁶⁴⁻¹⁶⁹. Se reconoce ampliamente que la variación extrema de rasgos o síntomas es insuficiente para diagnosticar trastornos de la personalidad o para determinar la gravedad del diagnóstico. En cambio, se ha hecho hincapié en tener rasgos de personalidad extremos y alteraciones relacionadas con esos rasgos. A diferencia de las enfermedades físicas, o incluso la depresión, que están más enfocadas en la presentación de síntomas, los diagnósticos de la personalidad están entrelazados con funcionamiento adaptativo. Al igual que la depresión, los trastornos de la personalidad por definición deben dar lugar a “angustia o alteración” para su diagnóstico³³. Sin embargo, en contraste con la depresión, los criterios de síntomas para el diagnóstico de trastornos de la personalidad comprenden componentes afectivos/cognitivos/emocionales y funcionales. Por ejemplo, el funcionamiento laboral y económico empobrecido se incluye en los criterios de síntomas para el PD antisocial, y la falta de participación en actividades sociales y recreativas es parte de los criterios del trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad.

La interrelación entre la alteración funcional y la personalidad da lugar a que muchos concluyan que la gravedad del trastorno de la personalidad es una combinación de alteración extrema de la personalidad y funcionamiento inadecuado asociado a esa alteración^{165,169}. De hecho, el funcionamiento es tan fundamental para determinar la presentación de trastorno de la personalidad y su gravedad que algunos autores plantean que es innecesario evaluar rasgos/síntomas extremos¹⁷⁰⁻¹⁷³. Por consiguiente, no es necesario demostrar gravedad de los síntomas si se juzga que hay una alteración suficiente. Sin embargo, debe determinarse que la disfunción se debe a la presencia de características de la personalidad, aun cuando no sean extremas. Por ejemplo, utilizando el DSM-IV multiaxial, Liveslye¹⁷⁴ propuso definir el PD como un diagnóstico presente en el eje I, y codificar los rasgos de personalidad por separado en el eje II. Widiger y Trull¹⁶⁹ propusieron un modelo similar, utilizando solo la puntuación en el GAF en el eje V como un sustitutivo de gravedad.

En conjunto, estos modelos convergen para definir la gravedad como el fracaso adaptativo generalizado de un sistema intrapsíquico necesario para cumplir las tareas de la vida cotidiana¹⁶⁶. Aunque son diferentes campos específicos de la alteración, hay una convergencia en la alteración en tres áreas amplias: formación de identidad, autocontrol (o dirección) y relaciones interpersonales¹⁶⁴. Sin embargo, alguna investigación indica que los rasgos y el funcionamiento de personalidad patológica están íntimamente entrelazados de manera que pueden no representar dominios diferentes¹⁷⁵.

Gravedad de los trastornos de la personalidad según se describe en el DSM-5 y la ICD-10

No hay una mención clara de la gravedad con respecto a los PD en la principal sección II del DSM-5³³. Sin embargo, la descripción general de los PD comprende indicadores de gravedad comunes a otros trastornos. Por ejemplo, se observa que los PD son específicamente inflexibles, inadaptativos, penetrantes y se asocian a alteración funcional “clínicamente significativa” o sufrimiento subjetivo. La alteración funcional es un indicador de gravedad en muchos trastornos físicos y psiquiátricos; la ubicuidad es un indicador de gravedad para la depresión; y el sufrimiento subjetivo se identifica como indicador de un “caso grave” para trastornos afectivos y de la función sexual. Actualmente, no hay método oficial que indique la gravedad del trastorno de la personalidad en el DSM-5.

La sección III (Medidas Emergentes y Modelos) del DSM-5 incluye un modelo alternativo para diagnosticar PD. El diagnóstico se define a través de una combinación de grados de gravedad de disfunción y rasgos de personalidad elevada, y la gravedad está determinada principalmente por la disfunción relacionada con los rasgos elevados³³. Este modelo no designa una medida de la gravedad general, pero se requiere “alteración moderada o mayor” para el diagnóstico. La alteración es operacionalizada en uno de cinco niveles, en los que el extremo es indicativo de trastorno grave de la personalidad. Se propone la Escala del Nivel del Funcionamiento de la Personalidad (LPFS) para evaluar las alteraciones en el funcionamiento, y por tanto también la gravedad del PD. Las calificaciones se realizan para el yo (identidad y autodirección) y el funcionamiento interpersonal (empatía e intimidad). Los niveles comprenden: 0 (escasa o ninguna alteración), 1 (alguna alteración), 2 (alteración moderada), 3 (alteración grave), 4 (alteración extrema). Se describe que los individuos con alteración extrema tienen una identidad empobrecida, no clara y una autodirección con un autoconcepto inadaptado, y carecen por completo de la capacidad para comprometerse en relaciones interpersonales.

Resulta interesante que la sección III del DSM-5 también incluye una descripción de una medida adicional de rasgos de la personalidad, el Inventario de la Personalidad para el DSM-5¹⁷⁶. Los apartados claramente están relacionados con el contenido del rasgo; sin embargo, la medida proporciona una puntuación sumaria general identificada como aquella que mide “la disfunción de la personalidad general”. La identificación de rasgos extremos como indicativos de disfunción es curioso, pero no incompatible con la imbricación significativa entre el funcionamiento y los rasgos/síntomas del trastorno de la personalidad que se encuentran en otra parte en la literatura¹⁷⁵. No obstante, esto indica que los rasgos extremos son al menos indicativos de disfunción extrema, que es el principal índice de gravedad en este modelo.

De un modo similar al DSM-5, la ICD-10 no hace mención de la gravedad en las clasificaciones del PD. Sin embargo, se han publicado varios artículos sobre cambios propuestos para la ICD-11, que son sustanciales. Muy notablemente, la clasificación principal de los PD se modificará a una basada en la gravedad de la alteración de la personalidad. La descripción de rasgos o manifestaciones del trastorno de la personalidad es opcional pero no será necesaria para el diagnóstico^{3,4}.

En congruencia con la literatura más amplia, los cambios propuestos a la ICD-11 conceptúan la gravedad principalmente como una disfunción, o los problemas relacionados con la personalidad

que experimenta el individuo. De nuevo, se proponen cinco niveles de gravedad, aunque varían un poco con respecto a los del DSM. Sumados en conjunto, los niveles de gravedad están determinados primero por la ubicuidad de la alteración (en situaciones o limitados) y en segundo lugar por el número de rasgos de la personalidad problemáticos (múltiples o únicos). En el nivel máximo de gravedad, también se evalúa el riesgo para sí mismo y para otros. Por consiguiente, se identifican los casos más graves por el funcionamiento más que por otra cosa. Los síntomas/rasgos y riesgo de daño son secundarios, pero también se consideran. A diferencia de la propuesta del modelo alternativo del DSM-5 del modelo alternativo, la disfunción por sí sola y la identidad no se incluyeron en las evaluaciones de gravedad^{3,4}. Cuando se redactó este artículo, todavía no se había publicado la ICD-11 y por tanto estas definiciones deberían considerarse provisionales. No obstante, el énfasis en el funcionamiento a través de puntuaciones de gravedad se ha criticado porque es insuficiente la investigación que establece su fiabilidad y validez¹⁷⁷.

Medidas de gravedad de la personalidad

Ya desde 1996, Tyrer y Johnson¹⁵⁷ desarrollaron una escala de cinco puntos para evaluar la gravedad del trastorno de un modo similar a la que se presenta en la propuesta de la ICD-11. Las calificaciones se hicieron con base en información derivada de una medida de rasgo de personalidad, el Esquema de Evaluación de la Personalidad (PAS)¹⁵³. Así, a la gravedad se le confirió más peso hacia lo extremo de los rasgos que del funcionamiento. También se ha utilizado la PAS para clasificar a individuos en cuatro categorías de trastorno de la personalidad propuestas por Tyrer y Johnson¹⁵⁷: no PD, dificultad de la personalidad, PD simple, PD complejo. Las designaciones de gravedad del PAS se basan principalmente en la frecuencia de categorías del DSM-IV y la ICD-10, y se han utilizado en estudios para predecir los desenlaces del tratamiento, aunque con hallazgos contradictorios¹⁷⁸. La Evaluación General de Trastornos de la Personalidad¹⁷⁹ se ha utilizado como un índice de gravedad en múltiples estudios, y proporciona dos escalas principales de gravedad —trastorno del yo y problemas interpersonales— los cuales reflejan la alteración funcional según la define el DSM-5^{164,180,181}. Así mismo, los índices de gravedad de los problemas de personalidad¹⁷³ definen la gravedad como una combinación de yo y funcionamiento interpersonal empobrecidos.

Existen relativamente pocas medidas de la gravedad para los PD individuales, y estos en gran parte se enfocan en el trastorno límite de la personalidad. Por ejemplo, el Índice de Gravedad del Trastorno Límite de la Personalidad (BPDSI)^{151,182} es una entrevista clínica semiestructurada que operacionaliza la gravedad principalmente por la frecuencia de conductas sintomáticas de PD límite en los 3 meses precedentes. La frecuencia de los síntomas se califica desde 0 (nunca) hasta 10 (diariamente). La gravedad corresponde a un promedio en estas puntuaciones, generando puntuaciones de gravedad para criterios individuales del trastorno límite de la personalidad así como el diagnóstico general. En consecuencia, el BPDSI en gran parte mide la gravedad como una función de la frecuencia de síntomas, aunque muchos de los apartados también hacen preguntas sobre conductas que han implicado consecuencias funcionales (por ejemplo, salir en vez de trabajar).

En congruencia con la gravedad del trastorno de la personalidad a menudo vinculado con alteraciones en el funcionamiento, la investigación sobre resultados del tratamiento del PD a menudo se

ha enfocado en el grado del cual diversos métodos de tratamiento (por ejemplo, terapia conductual dialéctica, tratamientos basados en mentalización, psicoterapia centrada en la transferencia) mejoran el funcionamiento cotidiano y reducen las conductas inadaptadas específicas y concretas^{147,183,184}. Por ejemplo, en la literatura amplia sobre el tratamiento del trastorno límite de la personalidad, el cambio en el trastorno de la personalidad suele evaluarse utilizando medidas como la Escala de Evaluación del Trastorno Límite de la Personalidad de Zanarini¹⁸⁵ y la Escala de Impasibilidad de Barrat¹⁸⁶. Sin embargo, la reducción de los intentos de suicidio, la conducta de auto daño y la dependencia en los servicios de tratamiento de urgencia psiquiátricos suelen ser criterios principales de valoración del tratamiento, lo mismo que las mejoras en mantener las relaciones significativas y mejorar el funcionamiento en el trabajo^{147,183,184,187,188}.

Aunque la literatura del tratamiento del trastorno de la personalidad se ha enfocado principalmente en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad otros trastornos de la personalidad también han recibido alguna atención, identificándose la alteración funcional como un aspecto central de los resultados del tratamiento. Por ejemplo, la psicoterapia centrada en la transferencia ha demostrado ciertas ventajas para los pacientes con trastorno narcisista y límite de la personalidad comórbido, y este enfoque de tratamiento resalta el funcionamiento interpersonal en relaciones personales y de trabajo al evaluar el resultado¹⁸⁹. La investigación del tratamiento en el trastorno antisocial de la personalidad se ha enfocado en el uso subsiguiente de sustancias y arrestos¹⁹⁰. Así, en el tratamiento de diversos trastornos de la personalidad, el resultado del tratamiento y una reducción de la “gravedad” se comprenden no solo como una reducción de síntomas, sino también disminución de conductas nocivas específicas (por ejemplo, auto daño) y la promoción del funcionamiento interpersonal y conductas prosociales específicas (por ejemplo, mantener empleo).

MODELOS TRANSDIAGNÓSTICOS Y GRAVEDAD: EL SURGIMIENTO DE ESPECTROS PSICOPATOLÓGICOS

Muchas de las interrogantes planteadas antes respecto a cómo comparar la validez de las escalas de depresión para medir la gravedad también son aplicables a determinar si los diagnósticos diferenciales confieren niveles diferenciales de gravedad. La probabilidad de cumplir criterios para diagnósticos diferentes confiere ubicación en susceptibilidades genéticas subyacentes^{191,192}. Esto es importante de tomar en cuenta pues los individuos que cumplen criterios para un diagnóstico tienen muchas probabilidades de cumplir los criterios para otros múltiples diagnósticos¹⁹³, ya que puede considerarse que los diversos diagnósticos son manifestaciones de espectros subyacentes (por ejemplo, trastorno antisocial de la personalidad, trastorno narcisista de la personalidad y abuso de sustancias reflejan un espectro exteriorizante subyacente).

Investigación que analiza las relaciones entre diversos diagnósticos interiorizantes caracterizados por angustia subjetiva y temor indica que puede ser “más fácil” que los individuos cumplan criterios para diagnósticos como MDD que para trastornos “graves” como trastornos por ansiedad generalizada y por pánico¹⁹⁴. Planteándolo de manera diferente, cumplir los criterios para ansiedad generalizada o por pánico refleja una mayor ubicación en la dimensión interiorizante que implicaría simplemente cumplir los criterios para MDD. Resulta interesante que Krueger y Finger¹⁹⁴

también observaron que una gran ubicación en la dimensión interiorizante se vinculaba sólidamente a un número de hospitalizaciones de por vida y funcionamiento psicosocial en el mes previo.

Otra investigación más reciente también ha vinculado la “gravedad” en el espectro interiorizante para desenlaces clave. Por ejemplo, Eaton et al¹⁹⁵ observaron que la probabilidad de cumplir criterios para diversos trastornos depresivos, trastornos por ansiedad y trastornos bipolares puede ser representada por un proceso continuo subyacente. Los individuos con altas puntuaciones en esta dimensión, que se caracterizarían por tener niveles más “graves” de trastornos mentales interiorizantes, probablemente cumplirían entonces criterios para muchos diagnósticos y para informar una amplia gama de síntomas (por ejemplo, depresión del estado de ánimo, preocupación, dificultades para concentrarse, irritabilidad) que caracterizan a los diversos diagnósticos del DSM que definen esta dimensión.

Eaton et al¹⁹⁵ presentaron evidencia que indica que las puntuaciones en el espectro interiorizante predecían desenlaces como la presentación futura de síntomas interiorizantes (por ejemplo, depresión del estado de ánimo, preocupación), intentos de suicidios, angina/dolor torácico y úlceras. Así mismo, la ubicación en este espectro interiorizante basado en dimensiones subyacentes pronosticaba estos desenlaces con mucha más fuerza que las concepciones basadas en el DSM de diversos trastornos interiorizantes (por ejemplo, MDD, trastorno por ansiedad generalizada), proporcionando con ello evidencia para la utilidad de este enfoque en captar la gravedad y su relación con desenlaces importantes como tendencias suicidas y problemas de salud física¹⁹⁵.

Por lo que respecta a otras formas de trastorno mental, Krueger et al¹⁹⁶ presentaron evidencia que indica que síntomas y conductas que definen los trastornos de la personalidad y por consumo de sustancias pueden ser captados mediante una dimensión exteriorizante subyacente. Otra investigación también respalda la presencia de esta dimensión exteriorizante latente subyacente, lo que explica por qué conductas antisociales (por ejemplo, diversas conductas ilegales) y rasgos (por ejemplo, impulsividad, crueldad) y problemas de abuso de sustancias probablemente se presentan simultáneamente^{191,197}. Carragher et al¹⁹⁷ presentaron hallazgos que indican que cumplir los criterios de algunos trastornos (por ejemplo, dependencia de cocaína) confiere mayor ubicación y gravedad en esta dimensión exteriorizante subyacente que otros trastornos “menos graves” (por ejemplo, dependencia de nicotina y alcohol). Así mismo, la imbricación de trastornos como esquizofrenia y trastorno esquizotípico de la personalidad parece reflejarse mediante un espectro de trastorno cognitivo^{191,198}. La ubicación en este espectro se ha vinculado a alteración funcional y evolución de la enfermedad¹⁹⁸.

En lo sucesivo, seguirá siendo importante para la investigación futura explicar con más detalle cómo el grado de gravedad (es decir, que tan probable es que un individuo cumpla los criterios para diferentes trastornos y cumpla los criterios para trastornos “difíciles” como la dependencia a la cocaína en el caso del espectro exteriorizante) captado por amplias dimensiones de trastornos interiorizante, exteriorizante y cognitivo predice la evolución de la enfermedad y otros desenlaces clave relacionados con la morbilidad y la mortalidad. Estas dimensiones contribuyen a la comorbilidad diagnóstica entre diversos trastornos y se ha demostrado que predicen diversos desenlaces con más fuerza que la categoría diagnóstica en diversos trastornos del DSM, lo que señala los méritos importantes de este enfoque^{191,195}. En este sentido, la Taxonomía Jerárquica de los Trastornos Mentales

(HiTOP) ha surgido como una alternativa al DSM-5 basada en dimensiones^{191,199}. En consecuencia, será importante determinar el grado en el cual este modelo capta adecuadamente la “gravedad” de los trastornos mentales, no importa cómo se defina la gravedad, y es útil para investigadores y médicos clínicos.

CONCLUSIONES

La cuestión de la gravedad tiene gran importancia clínica. La gravedad influye en las decisiones sobre el nivel de atención y afecta a las decisiones para buscar ayuda gubernamental a consecuencia de la discapacidad psiquiátrica. Contextos ambulatorios, la importancia de la gravedad se refleja en la controversia sobre la eficacia de los antidepresivos en el espectro de la gravedad de la depresión, y si los pacientes con depresión grave debieran tratarse preferentemente con medicación en vez de psicoterapia.

Comenzamos este artículo con una serie de preguntas relacionadas con la forma en que la gravedad de los trastornos mentales debiera conceptuarse. Algunos autores han señalado que el indicador central de la enfermedad mental es la discapacidad funcional²⁰⁰. El DSM-5 ha definido la gravedad de diferentes trastornos de diferentes maneras. Nuestro análisis de la literatura sobre la depresión y los trastornos de la personalidad demostró que los investigadores han adoptado infinidad de formas para definir la gravedad. La gravedad de la depresión se ha definido predominantemente de acuerdo con puntuaciones en las escalas de calificación de síntomas. A ciencia cierta, hay cierta variabilidad en cómo se califican los apartados (es decir, intensidad de los síntomas frente a frecuencia de síntomas frente a persistencia de los síntomas), así como alguna variabilidad en el rango de síntomas evaluados por diferentes medidas de depresión. Independientemente de la manera exacta en la cual se determine la gravedad de los síntomas, la mayor parte de la literatura sobre la gravedad de la depresión se basa en los parámetros de síntomas. En cambio, el núcleo de los trastornos de la personalidad está entrelazado con su repercusión en el funcionamiento. Distinguir variantes extremas de los rasgos de personalidad y el funcionamiento ha sido difícil, y por tanto la alteración funcional ha sido fundamental para conceptualizar la gravedad de los trastornos de la personalidad.

Puesto que la repercusión funcional de los trastornos definidos por los síntomas como el MDD depende de factores no relacionados con el trastorno como autoeficacia, resiliencia, capacidad para adaptarse, apoyo social, expectativas culturales y sociales, así como las responsabilidades relacionadas con la función de rol primario de la persona y la disponibilidad de otros para asumir tales responsabilidades, aduciríamos que la gravedad de tales trastornos debería definirse de manera independiente de la alteración funcional. Para quienes no estuvieran de acuerdo, considérese el siguiente escenario: dos individuos tienen una infección de las vías respiratorias altas. Tienen la misma elevación en la temperatura corporal, estornudos y tos con la misma frecuencia, tienen el mismo grado de producción de moco y secreción nasal y la misma densidad viral. Y los síntomas duran el mismo número de días. En suma, tienen la misma intensidad, frecuencia y persistencia de los síntomas. Sin embargo, una persona falta al trabajo durante una semana y la otra no falta al trabajo. ¿Tiene la persona que faltó al trabajo una infección de las vías respiratorias altas más grave?

Se podría hacer una diferenciación entre definir la gravedad a nivel de un trastorno frente a la gravedad global de la enfermedad en general. Como se señaló a nivel del trastorno, la gravedad ha

de determinarse por los factores que son intrínsecos al trastorno. En consecuencia, la gravedad de la depresión se determinaría por la intensidad, la frecuencia y la persistencia de los síntomas depresivos. Y lo mismo es aplicable a otros trastornos como el trastorno por ansiedad generalizada, el trastorno por estrés postraumático, manía/hipomanía y trastorno por tics. La gravedad del trastorno por pánico debería basarse en la intensidad y la frecuencia de los ataques de pánico. La gravedad de la eyaculación prematura debería basarse en el tiempo transcurrido hasta la eyaculación, la gravedad del deseo sexual hipoactivo basarse (en la intensidad o falta del mismo) del deseo, la gravedad del trastorno por alimentación compulsiva en la frecuencia y la intensidad de los atracones, etc.

La naturaleza episódica de algunos trastornos y síntomas psiquiátricos plantea algunas dificultades en la medición. Puede haber una variabilidad día a día en la intensidad de los síntomas lo mismo que en la persistencia de los síntomas en el curso del día. La frecuencia de los síntomas varía según el trastorno. En pocas investigaciones se ha comparado la validez de las evaluaciones de la intensidad, la frecuencia y la persistencia de los síntomas.

Sin embargo, la gravedad puede considerarse desde otra perspectiva: a nivel de la enfermedad global. Un paciente con depresión, trastorno límite de la personalidad, algunos trastornos por ansiedad, trastorno por abuso de sustancias y un trastorno de la conducta alimentaria tiene una enfermedad grave. Probablemente sería difícil dividir los niveles de alteración funcional para los diferentes trastornos. La gravedad de los síntomas de depresión puede no ser considerable, pero el paciente no obstante estar gravemente enfermo. No está claro cómo tomar en cuenta la comorbilidad al determinar la gravedad de los trastornos individuales. En el DSM-III hasta el DSM-IV se incluyó una calificación global de gravedad de la enfermedad en general, pero se excluyó del DSM-5. La clasificación global de la gravedad de la enfermedad puede considerarse algo similar a las medidas compuestas de gravedad de la enfermedad física, descritas en la introducción, que se han utilizado para pronosticar la mortalidad en pacientes en las salas de urgencia y en los hospitales. El problema con la GAF fue que era una calificación simple que requería considerar múltiples constructos, entre ellos, frecuencia de síntomas, tipo de síntomas, grado de alteración, tendencia suicida, capacidad para cuidarse a sí mismo y psicosis. Debido a su complejidad, hubo problemas con la fiabilidad de sus calificaciones²⁰¹. Tal vez las medidas psicopatológicas basadas en la dimensionalidad articuladas en HiTOP generarán enfoques clínicamente significativos y útiles para caracterizar la gravedad global.

En el futuro, la investigación sobre gravedad debe ser clara con respecto a qué esperar de las correlaciones de una medida. Señalamos antes que en demasiada escasa investigación se ha comparado la validez de las evaluaciones de la intensidad de los síntomas, la frecuencia y la persistencia de los mismos. La pregunta es ¿Cómo evaluar la validez? ¿Debería ser la gravedad predictora del resultado? ¿Debería ayudar a equiparar pacientes con tratamientos apropiados o niveles adecuados de atención? ¿Debería predecir la mortalidad? ¿Debería reflejar la fisiopatología subyacente? ¿Debería conferir riesgo genético? ¿Debería utilizarse como guía para la asignación de recursos limitados en las compañías de seguro o a nivel de agencias de financiación gubernamental?

Hay una gran cantidad de estudios en la literatura psiquiátrica, médica y epidemiológica que hacen referencia a la gravedad de la depresión en el título y analizan las correlaciones de una medida de síntomas depresivos. Sin embargo no se ha estudiado cómo

medir mejor la gravedad. Se han desarrollado múltiples escalas con el fin de medir la gravedad de la depresión. Cuando los autores de estas escalas describen el motivo inherente al desarrollo de su medida, la explicación suele enfocarse en el contenido del apartado y raras veces analiza el motivo para escoger un enfoque de calificación específico. Tal vez no hace una diferencia significativa cómo se califican los apartados. Tal vez el contenido exacto de una escala tampoco hace una diferencia significativa. Quizá la simplicidad y la utilidad clínica debieran vencer a cualquier validez creciente menor que una medida muestre con respecto a otra.

Sin embargo, alguna investigación sugiere lo contrario. La capacidad para detectar diferencias entre medicación y placebo puede estar relacionada con el contenido de la medida utilizada²⁰². Las escalas difieren en la clasificación de la gravedad^{111,112,114}, y las guías de tratamiento indican que se utilice la gravedad para seleccionar entre alternativas de tratamiento^{1,2}. En consecuencia, la gravedad tiene verdaderas implicaciones mundiales tanto en las comunidades de investigación como clínicas. Es nuestra esperanza que este artículo estimule más consideración e investigación del aspecto de cómo conceptualizar y medir mejor la gravedad de los trastornos psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the treatment and management of depression in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
- Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. Reclassifying personality disorders. *Lancet* 2011;377:1814-5.
- Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. The rationale for the reclassification of personality disorder in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Personal Ment Health* 2011;5:246-59.
- Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2016;83:625-30.
- Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE et al. Relationship between retinopathy severity, visual impairment and depression in persons with long-term type 1 diabetes. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19:196-203.
- Greco A, Steca P, Pozzi R et al. Predicting depression from illness severity in cardiovascular disease patients: self-efficacy beliefs, illness perception, and perceived social support as mediators. *Int J Behav Med* 2014;21:221-9.
- Steca P, Greco A, Monzani D et al. How does illness severity influence depression, health satisfaction and life satisfaction in patients with cardiovascular disease? The mediating role of illness perception and self-efficacy beliefs. *Psychol Health* 2013;28:765-83.
- Pelletier R, Lavoie KL, Bacon SL et al. Depression and disease severity in patients with premature acute coronary syndrome. *Am J Med* 2014;127:87-93.
- Carels RA. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. *Qual Life Res* 2004;13:63-72.
- Snell C, Fernandes S, Bujoreanu IS et al. Depression, illness severity, and healthcare utilization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1177-81.
- Detering K, Gruner N, Buggisch P et al. Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with acute hepatitis C and are not associated with disease severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:187-92.
- Euesden J, Matcham F, Hotopf M et al. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis. *Psychosom Med* 2017;79:638-45.
- Reynolds JC, Rittenberger JC, Toma C et al. Risk-adjusted outcome prediction with initial post-cardiac arrest illness severity: implications for cardiac arrest survivors being considered for early invasive strategy. *Resuscitation* 2014;85:1232-9.
- Coppler PJ, Elmer J, Calderon L et al. Validation of the Pittsburgh Cardiac Arrest Category illness severity score. *Resuscitation* 2015;89:86-92.
- Schaeffer JJ, Gil KM, Burchinal M et al. Depression, disease severity, and sickle cell disease. *J Behav Med* 1999;22:115-26.
- Kim KU, Park HK, Jung HY et al. Association of depression with disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014;192:243-9.
- van Dijk JP, Havlikova E, Rosenberger J et al. Influence of disease severity on fatigue in patients with Parkinson's disease is mainly mediated by symptoms of depression. *Eur Neurol* 2013;70:201-9.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDSUPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-70.
- Bennett JA, Riegel B, Bittner V et al. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31:262-70.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
- de Groot B, de Deckere ER, Flameling R et al. Performance of illness severity scores to guide disposition of emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Eur J Emerg Med* 2012;19:316-22.
- Schneider AG, Lipcsey M, Bailey M et al. Simple translational equations to compare illness severity scores in intensive care trials. *J Crit Care* 2013;28:e881-8.
- Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2017;197:S189-97.
- Folmer RL, Shi YB. SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity. *Ear Nose Throat J* 2004;83:107-8.
- Gros DF, Antony MM, McCabe RE et al. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *J Anxiety Disord* 2009;23:290-6.
- Stewart WF, Lipton RB, Simon D et al. Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 1999;79:291-301.
- Baker GA, Smith DF, Jacoby A et al. Liverpool Seizure Severity Scale revisited. *Seizure* 1998;7:201-5.
- Clark JA, Spiro A, Miller DR et al. Patient-based measures of illness severity in the Veterans Health Study. *J Ambul Care Manage* 2005;28:274-85.
- Slade M, Powell R, Strathdee G. Current approaches to identifying the severely mentally ill. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997;32:177-84.
- Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G et al. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry* 2000;177:149-55.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- Fattori A, Neri L, Bellomo A et al. Depression severity and concentration difficulties are independently associated with HRQOL in patients with unipolar depressive disorders. *Qual Life Res* 2017;26:2459-69.

35. Goethe JW, Fischer EH, Wright JS. Severity as a key construct in depression. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:718-24.
36. Luty SE, Joyce PR, Mulder RT et al. Social adjustment in depression: the impact of depression severity, personality, and clinic versus community sampling. *J Affect Disord* 2002;70:143-54.
37. Bradvik L, Mattisson C, Bogren M et al. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997 – severity and gender. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:185-91.
38. Kessing LV. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-6.
39. Wang YY, Jiang NZ, Cheung EF et al. Role of depression severity and impulsivity in the relationship between hopelessness and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;183:83-9.
40. Katon W, Unutzer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety* 2010;27:19-26.
41. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-16.
42. Meyers BS, Sirey JA, BruceMet al. Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community-based clinics: an observational study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:729-35.
43. Melartin T, Ryttsala H, Leskela U et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:810-9.
44. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A et al. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol Biol Rep* 2014;41:2419-25.
45. de Diego-Adelino J, Pires P, Gomez-Anson B et al. Microstructural white matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol Med* 2014;44:1171-82.
46. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B. The validity of the dexamethasone suppression test as a marker for endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:347-55.
47. Lux V, Aggen SH, Kendler KS. The DSM-IV definition of severity of major depression: inter-relationship and validity. *Psychol Med* 2010;40:1691-701.
48. Faravelli C, Servi P, Arends J et al. Number of symptoms, quantification, and qualification of depression. *Compr Psychiatry* 1996;37:307-15.
49. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: National Institute of Mental Health, 1976.
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
51. Kitamura T, Nakagawa Y, Machizawa S. Grading depression severity by symptom scores: is it a valid method for subclassifying depressive disorders? *Compr Psychiatry* 1993;34:280-3.
52. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG et al. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997;45:19-30.
53. Wakefield JC, Schmitz MF. Severity of complicated versus uncomplicated subthreshold depression: new evidence on the “monotonicity thesis” from the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 2017;212:101-9.
54. Wakefield JC, Schmitz MF. Symptom quality versus quantity in judging prognosis: using NESARC predictive validators to locate uncomplicated major depression on the number-of-symptoms severity continuum. *J Affect Disord* 2017;208:325-9.
55. World Health Organization. International classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 2016.
56. Hiller W, Dichtl G, Hecht H et al. Evaluating the new ICD-10 categories of depressive episode and recurrent depressive disorder. *J Affect Disord* 1994;31:49-60.
57. Montgomery S. Are the ICD-10 or DSM-5 diagnostic systems able to define those who will benefit from treatment for depression? *CNS Spectr* 2016;21:283-8.
58. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
59. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
60. Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res* 2007;41:189-206.
61. Sonawalla SB, Fava M. Severe depression: is there a best approach? *CNS Drugs* 2001;15:765-76.
62. Williams JB, Kobak KA, Bech P et al. The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:120-9.
63. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Sengoz A et al. A brief self-report depression measure assessing mood state and social impairment. *J Affect Disord* 1994;30:133-42.
64. Pilkonis PA, Choi SW, Reise SP et al. Item banks for measuring emotional distress from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): depression, anxiety, and anger. *Assessment* 2011;18:263-83.
65. Balsamo M, Giampaglia G, Saggino A. Building a new Rasch-based self-report inventory of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:153-65.
66. Vaccarino AL, Evans KR, Kalali AH et al. The Depression Inventory Development Workgroup: a collaborative, empirically driven initiative to develop a new assessment tool for major depressive disorder. *Innov Clin Neurosci* 2016;13:20-31.
67. Zimmerman M, Posternak M, Friedman Met al. Which factors influence psychiatrists’ selection of an antidepressant? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285-9.
68. Cheung HN, Power MJ. The development of a new multidimensional depression assessment scale: preliminary results. *Clin Psychol Psychother* 2012;19:170-8.
69. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P et al. Validation of the Bech-Rafaelson Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:144-9.
70. Santor D, Coyne J. Examining symptom expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychol Assess* 2001;13:127-39.
71. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Int Med* 2001;16:606-13.
72. Downey L, Hayduk LA, Curtis JR et al. Measuring depression-severity in critically ill patients’ families with the Patient Health Questionnaire (PHQ): tests for unidimensionality and longitudinal measurement invariance, with implications for CONSORT. *J Pain Sympt Manage* 2016;51:938-46.
73. Fischer HF, Tritt K, Klapp BF et al. How to compare scores from different depression scales: equating the Patient Health Questionnaire (PHQ) and the ICD-10-Symptom Rating (ISR) using item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:203-14.
74. Adler M, Hetta J, Isacson G et al. An item response theory evaluation of three depression assessment instruments in a clinical sample. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:84.
75. Barthel D, Barkmann C, Ehrhardt S et al. Screening for depression in pregnant women from Cote d’Ivoire and Ghana: psychometric properties of the Patient Health Questionnaire-9. *J Affect Disord* 2015;187:232-40.
76. Pedersen SS, Mathiasen K, Christensen KB et al. Psychometric analysis of the Patient Health Questionnaire in Danish patients with an implantable cardioverter defibrillator (The DEFIB-WOMEN study). *J Psychosom Res* 2016;90:105-12.

77. Umegaki Y, Todo N. Psychometric properties of the Japanese CES-D, SDS, and PHQ-9 depression scales in university students. *Psychol Assess* 2017;29:354-9.
78. Zhong Q, Gelaye B, Fann JR et al. Cross-cultural validity of the Spanish version of PHQ-9 among pregnant Peruvian women: a Rasch item response theory analysis. *J Affect Disord* 2014;158:148-53.
79. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB et al. A clinically useful depression outcome scale. *Compr Psychiatry* 2008;49:131-40.
80. Zimmerman M, Galione J, Attiullah N et al. Depressed patients perspectives of two measures of outcome: the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) and the Remission from Depression Questionnaire (RDQ). *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:208-12.
81. Bentley KH, Gallagher MW, Carl JR et al. Development and validation of the Overall Depression Severity and Impairment Scale. *Psychol Assess* 2014;26:815-30.
82. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR et al. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-77.
83. Zimmerman M, Posternak M, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:105-10.
84. Tiplady B. A self-rating scale for depression designed to be sensitive to change. *Neuropharmacology* 1980;19:1211-2.
85. Rush A, Trivedi M, Ibrahim H et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
86. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V et al. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003;33:351-6.
87. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS). *Psychol Med* 1996;26:477-86.
88. Moller HJ. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl. 2):13-20.
89. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156:1007-13.
90. Gibbons R, Hur K, Brown C et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.
91. Elkin I, Gibbons R, Shea M et al. Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:841-7.
92. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-8.
93. Rush AJ, First MB, Blacker D. *Handbook of psychiatric measures*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008.
94. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
95. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
96. Dunner D, Lipschitz A, Pitts C et al. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clin Ther* 2005;27:1901-11.
97. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(Suppl. 1):19S-28S.
98. Montgomery S, Ferguson J, Schwartz G. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:45-50.
99. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:329-39.
100. Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH et al. Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *Int J Clin Pract* 2007;61:1337-48.
101. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel C et al. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005;19:137-46.
102. Hirschfeld R. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:326-35.
103. Montgomery S, Lecrubier Y. Is severe depression a separate indication? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:259-64.
104. Schatzberg AF. Antidepressant effectiveness in severe depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 4):14-21.
105. Endicott J, Cohen J, Nee J et al. Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:98-103.
106. Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ et al. A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry* 1982;141:45-9.
107. Cameron IM, Cardy A, Crawford JR et al. Measuring depression severity in general practice: discriminatory performance of the PHQ-9, HADS-D, and BDI-II. *Br J Gen Pract* 2011;61:e419-26.
108. Zimmerman M, Martinez JH, Young D et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-8.
109. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
110. Cameron IM, Crawford JR, Lawton K et al. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *Br J Gen Pract* 2008;58:32-6.
111. Hansson M, Chotai J, Nordstrom A et al. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract* 2009;59:e283-8.
112. Reddy P, Philpot B, Ford D et al. Identification of depression in diabetes: the efficacy of PHQ-9 and HADS-D. *Br J Gen Pract* 2010;60:e239-45.
113. Beck A, Steer R, Brown G. *The Beck Depression Inventory*, 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.
114. Zimmerman M, Martinez J, Friedman M et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 2012;73:1287-91.
115. Ruscio J, Zimmerman M, McGlinchey JB et al. Diagnosing major depressive disorder XI: a taxometric investigation of the structure underlying DSM-IV symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:10-9.
116. van der Lem R, van der Wee NJ, van Veen T et al. The generalizability of antidepressant efficacy trials to routine psychiatric out-patient practice. *Psychol Med* 2011;41:1353-63.
117. Bielski RJ, Friedel RO. Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1479-89.
118. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC et al. Severity of depression predicts remission rates using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry* 2015;6:114.
119. Jones NP, Siegle GJ, Thase ME. Effects of rumination and initial severity on remission to cognitive therapy for depression. *Cogn Ther Res* 2008;32:591-604.
120. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
121. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2013;346:f540.

122. Sugawara Y, Higuchi H, Yoshida K et al. Response rate obtained using milnacipran depending on the severity of depression in the treatment of major depressive patients. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:6-9.
123. Friedman ES, Davis LL, Zisook S et al. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:183-99.
124. Kennedy S, Andersen H, Lam R. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine SR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
125. Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:16S-23S.
126. Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ et al. Severity of depression and response to antidepressants: GENPOD randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;200:130-6.
127. Kilts CD, Wade AG, Andersen HF et al. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. *Exp Opin Pharmacother* 2009;10:927-36.
128. Khan A, Sambunaris A, Edwards J et al. Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:86-92.
129. Mosca D, Zhang M, Prieto R et al. Efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in major depressive disorder patients by age group and severity of depression at baseline. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:182-92.
130. Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD et al. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:668-80.
131. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: individual-participant datametaanalysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry* 2017;210:190-6.
132. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L et al. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:425-31.
133. Henkel V, Seemuller F, Obermeier M et al. Relationship between baseline severity of depression and antidepressant treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:27-32.
134. Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL et al. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:669-75.
135. Madhoo M, Levine SZ. Initial severity effects on residual symptoms in response and remission: a STAR*D study during and after failed citalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:450-3.
136. Souery D, Oswald P, Massat I et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-70.
137. Brown C, Schulberg HC, Prigerson HG. Factors associated with symptomatic improvement and recovery from major depression in primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:242-50.
138. Enns MW, Cox BJ. Psychosocial and clinical predictors of symptom persistence vs. remission in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2005;50:769-77.
139. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP et al. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:519-26.
140. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
141. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS et al. Initial depression severity and response to antidepressants vs. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427-8.
142. Elkin I, Shea M, Watkins J et al. NIMH treatment of depression collaborative research program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
143. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
144. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
145. Links PS, Eynan R. The relationship between personality disorders and Axis I psychopathology: deconstructing comorbidity. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:529-54.
146. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW et al. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;62:553-64.
147. Bateman AW, Fonagy P. The effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder – a randomised controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
148. National Collaborating Centre for Mental Health. Borderline personality disorder: recognition and management. London: Department of Health, 2009.
149. Blum N, St John D, Pfohl B et al. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS) for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial and 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2008;165:468-78.
150. Zanarini MC, Yong L, Frankenburg FR et al. Severity of childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:381-7.
151. Giesen-Bloo JH, Wachters LM, Schouten E et al. The borderline personality disorder severity index-IV: psychometric evaluation and dimensional structure. *Pers Ind Diff* 2010;49:136-41.
152. Yang M, Coid J, Tyrer P. Personality pathology recorded by severity: national survey. *Br J Psychiatry* 2010;197:193-9.
153. Tyrer P, Alexander MS, Cicchetti D et al. Reliability of a schedule for rating personality disorders. *Br J Psychiatry* 1979;135:168-74.
154. Dolan B, Evans C, Norton K. Multiple axis-II diagnoses of personality disorder. *Br J Psychiatry* 1995;166:107-12.
155. Oldham JM, Skodol AE, Kellman HD et al. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity. *Am J Psychiatry* 1992;149:213-20.
156. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I et al. Does the diagnosis of multiple Axis II disorders have clinical significance? *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24:195-201.
157. Tyrer P, Johnson T. Establishing the severity of personality disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1593-7.
158. Asnaani A, Chelminski I, Young D et al. Heterogeneity of borderline personality disorder: do the number of criteria met make a difference? *J Pers Disord* 2007;21:615-25.
159. Kernberg OF, Caligor E. A psychoanalytic theory of personality disorders. In: Clarkin JF, Lenzenweger MF (eds). *Major theories of personality disorder*. New York: Guilford, 2005:114-56.
160. Paris J. Dimensional diagnosis and the DSM-5. *J Clin Psychiatry* 2005;72:1340.
161. Moran P. Dangerous severe personality disorder – bad tidings from the UK. *Int J Soc Psychiatry* 2001;48:6-10.
162. Maden A, Tyrer P. Dangerous and severe personality disorders: a new personality concept from the United Kingdom. *J Pers Disord* 2003;17:489-96.
163. Tyrer P, Cooper S, Rutter D et al. The assessment of dangerous and severe personality disorder: lessons from a randomised controlled trial linked to qualitative analysis. *Forensic Psychol Psychiatry* 2009;20:132-46.

164. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R. Specific personality traits and general personality dysfunction as predictors of the presence and severity of personality disorders in a clinical sample. *J Pers Assess* 2014;96:410-6.
165. Crawford MJ, Koldobsky N, Mulder R et al. Classifying personality disorder according to severity. *J Pers Disord* 2011;25:321-30.
166. Livesley WJ. Practical management of personality disorders. New York: Guilford, 2003.
167. Widiger TA, Costa PT, McCrae RR. A proposal for Axis II: diagnosing personality disorders using the five factor model. In: Costa PT, Widiger TA (eds). *Personality disorders and the five factor model of personality*. Washington: American Psychological Association, 2002:431-52.
168. Widiger TA, Mullins-Sweatt SN. Five-factor model of personality disorder: a proposal for DSM-V. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:197-220.
169. Widiger TA, Trull TJ. Plate tectonics in the classification of personality disorder: shifting to a dimensional model. *Am Psychol* 2007;62:71-83.
170. Livesley W, Schroeder M, Jackson D et al. Categorical distinctions in the study of personality disorder: implications for classification. *J Abnorm Psychol* 1994;103:6-17.
171. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Both L et al. Measuring disordered personality functioning: to love and to work revisited. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:230-9.
172. Trull TJ. Dimensional models of personality disorder: coverage and cutoffs. *J Pers Disord* 2005;19:262-82.
173. Verheul R, Andrea H, Berghout CC et al. Severity Indices of Personality Problems (SIPP-118): development, factor structure, reliability, and validity. *Psychol Assess* 2008;20:23-34.
174. Livesley WJ. Suggestions for a framework for an empirically based classification of personality disorder. *Can J Psychiatry* 1998;43:137-47.
175. Ro E, Clark LA. Interrelations between psychosocial functioning and adaptive- and maladaptive-range personality traits. *J Abnorm Psychol* 2013;122:822-35.
176. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
177. Gunderson J, Zanarini MC. Commentary: deceptively simple – or radical shift? *Pers Ment Health* 2011;5:260-2.
178. Kelly BD, Nur UA, Tyrer P et al. Impact of severity of personality disorder on the outcome of depression. *Eur Psychiatry* 2009;24:322-6.
179. Livesley WJ. *General Assessment of Personality Disorder (GAPD)*. Vancouver: University of British Columbia, 2006.
180. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R. Core features of personality disorder: differentiating general personality dysfunctioning from personality traits. *J Pers Disord* 2012;26:704-16.
181. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R et al. The General Assessment of Personality Disorder (GAPD) as an instrument for assessing the core features of personality disorders. *Clin Psychol Psychother* 2013;20:544-57.
182. Arntz A, van den Hoorn M, Cornelis J et al. Reliability and validity of the borderline personality disorder severity index. *J Pers Disord* 2003;17:45-59.
183. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF et al. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007;164:922-8.
184. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:757-66.
185. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA et al. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-42.
186. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768-74.
187. Doering S, Horz S, Rentrop M et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;196:389-95.
188. McMMain SF, Links PS, Gnam WH et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1365-74.
189. Diamond D, Yeomans FE, Stern B et al. Transference focused psychotherapy for patients with comorbid narcissistic and borderline personality disorder. *Psychoanal Inq* 2013;33:527-51.
190. Messina NP, Wish ED, Hoffman JA et al. Antisocial personality disorder and treatment outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2002;28:197-212.
191. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
192. Stanton K, Rozek DC, Stasik-O'Brien SM et al. A transdiagnostic approach to examining the incremental predictive power of emotion regulation and basic personality dimensions. *J Abnorm Psychol* 2016;125:960-75.
193. Zimmerman M. A review of 20 years of research on overdiagnosis and underdiagnosis in the Rhode Island Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services (MIDAS) project. *Can J Psychiatry* 2016;61:71-9.
194. Krueger RF, Finger MS. Using item response theory to understand comorbidity among anxiety and unipolar mood disorders. *Psychol Assess* 2001;13:140-51.
195. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
196. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:537-50.
197. Carragher N, Krueger RF, Eaton NR et al. ADHD and the externalizing spectrum: direct comparison of categorical, continuous, and hybrid models of liability in a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1307-17.
198. Kotov R, Chang SW, Fochtmann LJ et al. Schizophrenia in the internalizing-externalizing framework: a third dimension? *Schizophr Bull* 2011; 37:1168-78.
199. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
200. Gaebel W, Zasko H, Baumann AE. The relationship between mental illness severity and stigma. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113 (Suppl. 429): 41-5.
201. Grootenboer EM, Giltay EJ, van der Lem R et al. Reliability and validity of the Global Assessment of Functioning Scale in clinical outpatients with depressive disorders. *J Eval Clin Pract* 2012;18:502-7.
202. Bech P, Boyer P, Germain JM et al. HAM-D17 and HAM-D6 sensitivity to change in relation to desvenlafaxine dose and baseline depression severity in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:271-6.

DOI:10.1002/wps.20569

Fenotipificación digital: una herramienta global para psiquiatría

En el 2050, cuando los psiquiatras echen un vistazo retrospectivo a las primeras dos décadas del Siglo XXI, ¿qué reconocerán como aquello que tuvo el máximo impacto? Sin duda la revolución en genómica, que nos ha esclarecido nuevos aspectos de la estructura de riesgo de las enfermedades mentales, y la revolución en la neurociencia, que nos ha brindado una nueva perspectiva de las enfermedades mentales como trastornos de circuitos, se considerarán importantes. Pero tal vez la revolución en la tecnología y la ciencia informática resultarán más trascendentales para la salud mental global.

Si esto suena como una hipérbole, considérense dos datos que lo apoyan. En primer lugar, en la última década los teléfonos inteligentes se han vuelto casi ubicuos. Hay más de tres mil millones de suscripciones por Internet a teléfonos inteligentes, cada dispositivo con la información que procesa la capacidad de las súper computadoras de la década de 1990¹. En muchas partes del mundo que carecen de tarjetas de crédito, los teléfonos se han convertido en la forma principal de llevar a cabo actividades comerciales. En segundo lugar, el acceso de banda ancha a los medios sociales y las plataformas de búsqueda se está globalizando. En el 2016, 3.300 millones de personas tenían acceso a Internet, un tercio de las cuales estaban en India y China². Incluso en regiones sin fácil acceso a agua limpia, tener un teléfono inteligente y acceso rápido a información se ha convertido en símbolo de modernidad.

El teléfono inteligente y la Internet pueden resolver problemas específicos que enfrentamos en psiquiatría, pero su aplicación clínica también plantea nuevas dificultades éticas.

¿Qué problemas específicos se pueden abordar mediante el teléfono inteligente? Nuestra falta de medición objetiva ha dificultado el diagnóstico y el tratamiento en psiquiatría. Tan solo como un ejemplo, nuestra evaluación de depresión depende en gran parte de autonotificaciones de sueño, apetito y estado emocional, aunque reconocemos que las personas con depresión tienen prejuicio en sus evaluaciones. El teléfono inteligente nos ofrece una fuente de medición objetiva y ecológica. Este enfoque, ahora llamado fenotipificación digital, está basado en sensores (actividad y ubicación), voz y lenguaje (sentimiento y prosodia), y, tal vez lo que es más importante, interacción de humanos con computadoras³.

La interacción humano-computadora mide no lo que escribes con el teclado sino cómo lo escribes. Aspectos sutiles de la función del teclado y la búsqueda, como la latencia entre el espacio y los caracteres o el intervalo entre la búsqueda y dar click son sustitutos sorprendentemente satisfactorios de rasgos cognitivos y estados afectivos⁴. Si esto parece improbable, recuérdese que muchas de nuestras pruebas neuropsicológicas, como las pruebas de trazos A y B o la sustitución de símbolos por dígitos, no son sustancialmente diferentes de los requisitos psicomotores de operar un teléfono inteligente. En un sentido, estas pruebas de referencia del control cognitivo y el procesamiento de información están tratando de evaluar cómo funcionamos. En un mundo en el que invertimos tanto tiempo de nuestras vidas en nuestros teléfonos inteligentes, ¿podría ser factible evaluar de manera

directa y continua cómo funcionamos en vez de utilizar medidas de laboratorio en un solo momento del tiempo?

La promesa de la fenotipificación digital es que esta medida objetiva ocurre en el contexto de la experiencia vivida por un paciente, que refleja cómo funciona en su mundo, no en nuestra clínica. Las señales de una nueva madre que tiene dificultades con la depresión pueden ser muy diferentes durante una teta a las tres de la mañana en comparación a lo que informa a su clínico al día siguiente. Esta clase de medición ecológica y continua aborda algunos de los aspectos centrales que representan un reto en nuestro campo. Sabemos que la mayoría de las personas con una enfermedad mental no busca ayuda, y quienes lo hacen por lo general llegan después de considerable retraso. Para las poblaciones con riesgo, como las mujeres puérperas o las víctimas de trauma, ¿podría la fenotipificación digital señalar la transición del riesgo a la necesidad de tratamiento? Para las personas que reciben atención, con mucha frecuencia no logramos prevenir la recaída. Para los pacientes con tratamiento, ¿podría la fenotipificación digital ser una “alarma de humo” que proporcione señales tempranas de recaída o recuperación?

La fenotipificación digital todavía se está desarrollando como una herramienta clínica. Parece claro a partir de los resultados tempranos que, aunque la actividad y los datos de ubicación geográfica son inespecíficos y ruidosos, para algunas personas los cambios en la actividad pueden ser un signo temprano de manía o depresión⁵. El lenguaje y la voz también pueden generar señales clínicamente relevantes. Durante décadas hemos sabido que cuando las personas están deprimidas, los pronombres se cambian al singular en primera persona⁶. Pero de nuevo, la sensibilidad y la especificidad de estos hallazgos tendrán todavía que definirse. Integrar datos de sensores, datos del lenguaje y la voz y la interacción humano-computadora podría proporcionar un fenotipo digital que podría ser para la psiquiatría lo que la glucohemoglobina o el colesterol sérico han hecho posible en otros campos de la medicina, dando precisión al diagnóstico y exactitud a los resultados.

La oportunidad de este nuevo enfoque en la medición lleva de la mano un reto ético. ¿Cuándo la medición se vuelve vigilancia? ¿Es demasiado intrusivo rastrear la ubicación geográfica o recopilar el lenguaje? ¿Cómo pueden los pacientes confiar en que se protegerán los datos derivados de fenotipificación digital? Y aun cuando los pacientes consientan que se les monitoree su teléfono inteligente, ¿existe transparencia completa y una comprensión profunda de cuáles datos se recolectarán y cómo se utilizarán estos datos? ¿Quién es propietario de los datos? Para la psiquiatría, una de las señales de teléfono más informativas podría residir en el “agotamiento digital”, tales como el historial de búsqueda o las publicaciones en medios sociales. Estas señales podrían confesar intento de suicidio o signos tempranos de psicosis. ¿Supera el valor de esta información la intrusión de la privacidad necesaria para obtenerla?

Todos estos problemas son parte de un debate activo, como lo justifica cualquier nueva tecnología promisoría. Para ser claros, la fenotipificación digital todavía es un proyecto de investigación realizado en números pequeños de voluntarios con consentimiento

to. Aunque los investigadores esperan que esta estrategia resuelva problemas de salud mental globales, es necesario resolver problemas científicos y éticos antes que la fenotipificación digital se convierta en una herramienta para la salud de la población.

Algunos de los problemas más complejos pueden tener soluciones técnicas. Por ejemplo, la interacción humano-computadora está “libre de contenido”. Este enfoque recoge cómo se escribe en el teclado, no lo que se escribe, y por tanto, podría ser menos intrusivo que la monitorización de la ubicación geográfica y el historial o la búsqueda del historial. Las herramientas que pueden analizar las señales de teléfono inteligente en el teléfono más que enviar datos a la nube tienen la ventaja de mantener locales y privados datos brutos. Y otras estrategias, como la extracción de Google, que faculta a los usuarios a monitorizar sus propios datos, pueden evitar la sensación de vigilancia.

Algunos han afirmado que el teléfono inteligente es más la fuente que la solución de los trastornos mentales⁷. Dado que los teléfonos secuestran nuestra atención y nos apartan de la interacción en la vida real, esta preocupación parece cada vez más urgente, sobre todo en personas jóvenes que son los usuarios más intensivos de teléfonos inteligentes. Por otra parte, el teléfono inteligente puede

ser una oportunidad sin precedente para medir el funcionamiento en la vida real y potencialmente ofrecer intervenciones justo a tiempo.

Todas las nuevas tecnologías afrontan este dilema de uso dual entre riesgo y beneficio. Para la fenotipificación digital, este es el momento en que pacientes, familias, médicos e investigadores definan en conjunto el equilibrio entre la utilidad clínica y la confianza del público.

Thomas R. Insel

Mindstrong Health, Palo Alto, CA, USA

1. Ericsson. <https://www.ericsson.com/en/news/2018/2/5.2-billion-mobilebroadband-subscriptions>.
2. International Telecommunication Union. <https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Pages/stat/treemap.aspx>.
3. Insel TR. JAMA 2017;318:1215-6.
4. Dagum P. npj Digital Medicine 2018;1:10.
5. Reinertsen E, Clifford GD. Physiol Meas 2018;39:05TR01.
6. Pennybaker JW, Mehl MR, Niederhoffer KG. Annu Rev Psychol 2003;54:547-77.
7. Twenge JM, Martin GN, Campbell WK. Emotion (in press).

DOI:10.1002/wps.20550

Telesalud mental: por qué no ha llegado la revolución

Las enfermedades mentales se suelen ser objeto de infradiagnóstico e infratratamiento. Varios obstáculos ayudan a explicar este problema de salud pública, tales como la escasez de profesionales, la dificultad de tener acceso a tratamiento, costo, estigma y diversos problemas específicos de diagnóstico. Al prometer ampliar el acceso, aumentar la eficiencia, disminuir los costos y eliminar el estigma, se ha considerado la telesalud mental como una solución¹.

Sin embargo, pese a tres décadas de investigaciones a menudo alentadoras en diversas plataformas tecnológicas (terapia computarizada, tratamiento basado en video o en charla a través de Internet, terapia móvil, “juegos serios” y terapia de realidad virtual, retos importantes siguen limitando la amplia adopción de intervenciones de telesalud mental. Estos comprenden: el estado actual de la investigación; el auge del “coaching”; las tasas de deserción; los problemas de seguridad; la confusión legal; la guía insuficiente de organizaciones profesionales; las comparaciones con el juego; y los obstáculos todavía relevantes del costo de la infraestructura y el conocimiento práctico técnico.

La mayor parte de los estudios de telepsiquiatría son demasiado pequeños y no representativos, y carecen del control del tratamiento en persona. En consecuencia, limitan las recomendaciones amplias a favor de la adopción. La discrepancia entre el ritmo lento de la investigación (proceso de financiar procuración, diseño del protocolo, aprobación por la junta de análisis institucional, reclutamiento, pruebas, análisis de datos, revisión por especialistas y publicación) y el ritmo vertiginoso de la tecnología también limita la utilidad de los estudios existentes. Para el tiempo en que un estudio bien diseñado genera datos, la plataforma puede estar desfasada o ser menos atractiva, dado que para entonces se dispone de alternativas más refinadas. Esto puede significar que las recomendaciones basadas en investigación a menudo quedan rezagadas con respecto a los ofrecimientos disponibles. También puede significar que la comercialización por compañías de tecnología de salud bien financiadas pueda

divorciarse de la base de evidencia, con consecuencias reguladoras graves².

Resulta paradójico que el incremento del “coaching” pueda también haber limitado la adopción de la telesalud mental. Se han establecido muchos estudios para demostrar que la psicoterapia adecuada puede implementarse con escaso o nulo apoyo de proveedores profesionalmente capacitados³. Esto refleja la tendencia en la psicoterapia en general desde el terapeuta interpretativo a uno que sigue el modelo de terapia cognitiva conductual (CBT) estandarizado. Menos confianza en los terapeutas sería encomiable si democratizara el tratamiento. Sin embargo, una consecuencia puede haber sido depender de “mentores” que no necesitan capacitación o licencia específica, y que proporcionan apoyo mientras omiten el “tratamiento” directo. Como resultado, los profesionales médicos ahora pueden omitirse del todo: muchos pacientes ya se autodiagnostican a través de “Dr. Google” y, ahora, pueden autotratarse utilizando herramientas de telepsiquiatría, con o sin la ayuda de un “mentor”. Esto puede dar lugar a que los profesionales de la salud mental vean la telepsiquiatría como un competidor potencial que pretende suplantarlos con individuos menos capacitados (o plataformas independientes). En consecuencia, pueden vacilar en recomendar servicios de telesalud mental.

El apego al tratamiento representa otra dificultad, y los estudios han señalado mayores tasas de deserción en comparación con el tratamiento habitual¹. Aunque analizar la relación paciente-terapeuta ya no es la piedra angular del tratamiento, el no tener una relación (por ejemplo, CBT computarizada independiente) o una muy limitada (por ejemplo, módulos de CBT en línea con mínimo contacto con el terapeuta) puede impedir una “alianza terapéutica”, disminuyendo tal vez la motivación para involucrarse en el tratamiento. Los hábitos en línea integrados, en los que la “terminación” de la relación es tan fácil como dar un clic en un botón (por ejemplo, “no amigable” o “bloqueo”), también puede contribuir al cumplimiento deficiente

a un proveedor de telepsiquiatría y a las intervenciones de telepsiquiatría.

Con las noticias frecuentes de accesos ilegales a redes supuestamente seguras, surgen dudas en torno a la posibilidad de salvaguardar plataformas digitales, lo que representa otro reto para el ejercicio de la psiquiatría. La investigación en telesalud mental no ha priorizado límites en pruebas, expectativas y perspectivas en torno a la seguridad. Sin embargo, este es un factor crucial de adopción tanto para pacientes como para proveedores. Simplemente afirmar que una plataforma está encriptada es insuficiente y hacer de la seguridad de la plataforma una prioridad del diseño e investigación puede ayudar a tranquilizar a los usuarios renuentes.

Otra dificultad es el confuso panorama jurídico en el cual ocurre la práctica de la telepsiquiatría. Dependiendo del país, esto puede implicar apegarse a una red compleja de legislación federal y regional. En Estados Unidos, por ejemplo, el tratamiento debe apegarse a leyes federales que anteceden a las herramientas de telesalud mental actuales (por ejemplo, la Health Insurance Portability and Accountability Act de 1996). El resultado puede ser que preguntas cruciales en la práctica de la telepsiquiatría siguen sin respuesta, por ejemplo, si herramientas ubicuas como FaceTime y Skype cumplen los requisitos de la legislación en tecnología de atención a la salud. Asimismo, en Estados Unidos, donde las leyes de licencias son regionales y consideran que la atención ocurre en el estado donde reside el paciente, el tratamiento interestatal está gravemente limitado, una realidad que neutraliza una proposición de valor clave de la telemedicina: corregir las deficiencias en el acceso al tratamiento.

La escasez de guías de organizaciones profesionales también ha limitado la adopción de la telesalud mental. Las primeras iniciativas de telesalud mental importantes por la American Psychiatric Association y la American Psychological Association, por ejemplo, datan apenas de 2015 y 2011, respectivamente. Esto ha contribuido a la confusión de los médicos respecto a «mejores prácticas» de tratamiento, manejo de urgencias a distancia, reembolso, cobertura de seguro, protección contra malpraxis, documentación, escrutinio de producto y seguridad. Se requiere más guía para que los proveedores acepten los nuevos tratamientos promisorios que pueden surgir con mayores riesgos.

Asimismo, determinadas herramientas de telesalud mental no han escapado a las comparaciones automáticas con videojuegos u

otro entretenimiento en Internet o habilitado mediante tecnología. Este es el caso sobre todo en el campo de los “juegos serios”, definidos como los juegos de video con objetivos educativos o terapéuticos⁴, y la terapia de realidad virtual. Especialmente cuando la inversión en infraestructura puede ser significativa, las intervenciones que se perciben como entretenimiento pero no necesariamente terapéuticas tendrán dificultades para posicionarse.

De hecho, la infraestructura, aunque es significativamente menos costosa ahora, según se pone de evidencia por la disminución del costo del equipo de realidad virtual⁵, todavía no es en general asequible. Esto representa una dificultad persistente para una adopción más amplia; una que refleje el conocimiento práctico técnico, lo que —aunque ya no fue el obstáculo que era, debido al alfabetismo tecnológico e incluso más modelos de “conectarse y jugar”— sigue representando una dificultad en determinadas poblaciones.

Las necesidades no satisfechas en el tratamiento psiquiátrico son demasiado amplias para abordarse sin el apalancamiento de las innovaciones tecnológicas. La atención psiquiátrica está especialmente bien adaptada para beneficiarse de los avances en telemedicina, pero varios obstáculos han hecho que la revolución de la telesalud mental, con sus soluciones prometidas, aún no haya llegado. Se necesitan esfuerzos concertados por agencias financiadoras, investigadores, ingenieros, autoridades de salud pública, organizaciones profesionales y cuerpos legislativos para que la esperanza se traduzca en una mejora en la vida real.

Elias Aboujaoude

Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

1. Aboujaoude E, Salame W, Naim L. *World Psychiatry* 2015;14:223-30.
2. Federal Trade Commission Bureau of Consumer Protection. Lumosity to pay \$2 million to settle FTC deceptive advertising charges for its “brain training” program. <https://www.ftc.gov/news-events/press-releases>.
3. Aboujaoude E. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2017;14:65-70.
4. Djaouti D, Alvarez J, Jessel JP. In: Felicia P (ed). *Handbook of research on improving learning and motivation through educational games: multidisciplinary approaches*. Hershey: IGI Global, 2011:118-36.
5. Fink C. Behind those high end VR price cuts. www.forbes.com.

DOI:10.1002/wps.20551

El centro de la gravedad del cerebro: cómo la red en modo por defecto nos ayuda a comprender el self

El yo es un concepto elusivo. Tenemos un sentido intuitivo de a qué se refiere, pero desafía la definición simple. Hay algún consenso en que el yo puede separarse ampliamente en lo que W. James designa como el “yo” y el “mi” —el yo que experimenta, el yo que se extiende hacia fuera en el espacio y en el tiempo, permitiendo ser percibido como un objeto¹. Esto incluye el yo como un objeto físico (el cuerpo) y como un objeto abstracto con creencias y actitudes. Divisiones del yo similar a las de James han sido sugeridas por Damasio (el yo central y el autobiográfico)² y Gallagher (el yo mínimo y el narrativo)³.

El filósofo D. Dennett ha definido el yo como “el centro de la gravedad descriptiva”⁴. Esta definición encapsula la idea del

yo como el centro de la experiencia y uno que está situado en una descripción más amplia y constante. Al utilizar el centro de gravedad como una metáfora para el yo, Dennett quería resaltar que ella —al igual que el yo— es una abstracción, sin propiedades físicas. El centro de gravedad existe únicamente como un concepto, pero uno que es útil para predecir las características de un objeto (¿en qué momento se inclinará su vértice?). Así que se puede visualizar el yo: como una abstracción útil que todos podemos acordar que existe en un sentido amplio, pero que no puede definirse con precisión en términos físicos.

Dennett adujo que “es un error de categoría comenzar a buscar el yo en el cerebro”; y que no podía imaginarnos nunca

diciendo “esa célula allí, justo en el medio del hipocampo (o donde sea): ese es el yo”⁴. Está en lo correcto en el sentido que describe: no podemos ubicar el yo en una región específica del cerebro. Pero las técnicas de neuroimágenes moderna han podido revelar cuáles aspectos del yo se asocian a una actividad coordinada dinámica de una red cerebral a gran escala. A esta red se le designa como red en modo por defecto (DMN).

La DMN consta principalmente de la corteza prefrontal medial (MPFC) y la corteza cingulada posterior (PCC), ambas situadas en la línea media del cerebro, junto con las regiones parietal inferior y temporal medial. La red se observó inicialmente en estudios por imágenes nucleares, en los que se observó que las regiones constantemente mostraban reducción de los niveles de actividad cuando los participantes realizaban diversas tareas dirigidas a metas⁵. Se describió que las regiones comprendían un “modo por defecto” en virtud de que se consideraba que el patrón de actividad era lo que el cerebro hacía por defecto ante la falta de exigencia de tareas específicas⁶. Desde entonces esta hipótesis ha sido confirmada por otras observaciones, incluidos los estudios que han analizado la actividad funcional de la DMN en estado de reposo.

La idea de que la función de la DMN subyace a procesos relacionados con el yo se ha demostrado mediante tareas experimentales y también mediante estudios de participantes que muestran reducción de la percepción del yo (por ejemplo, a medida que entran en estado de sueño o bajo el influjo de la anestesia). Regiones superpuestas de la DMN por lo general son activadas por tareas que estimulan la autorreflexión, con evidencia de patrones diferentes de activación para los componentes de la tarea.

La DMN anterior, y especialmente la MPFC dorsal, es activada más ampliamente por pensamientos autodirigidos: por ejemplo, mediante la apreciación esforzada de los atributos de uno, o pensar en el yo en los contextos pasado y futuro. La DMN posterior, por otra parte, es más ampliamente activa durante condiciones en estado de reposo pasivo. Integra representaciones espaciales e interoceptivas del cuerpo, junto con la vigilancia de bajo nivel en los entornos de una persona.

Hemos analizado recientemente cómo la MPFC y la PCC actúan en conjunto durante el procesamiento autorreferencial, demostrando que la PCC al parecer coordina la generación de autorrepresentaciones relevantes, mientras que la MPFC actúa seleccionando y controlando las representaciones en la percepción consciente⁷.

Enfoques “conectómicos” de las imágenes, que exploran cómo regiones del cerebro interactúan entre sí desde una perspectiva cerebral integral dinámica, han demostrado que la MPFC y la PCC tienen entre los grados más altos de conectividad global, sirviendo como nodos en la organización de la red general del cerebro⁸. Las regiones actúan como la intersección de redes a gran escala, donde integran información de diferentes fuentes, incluso de fuentes autorrelevantes como la memoria autobiográfica y los procesos interoceptivos. Evidencia derivada de estudios conectómicos indica que la DMN es singular en su capacidad de integrar el procesamiento de información en el cerebro, permitiéndole apoyar la generación de actividad mental de orden superior relacionada con el yo.

Las redes del cerebro deben afectar a los impulsos motores eferentes para influir en la conducta. La MPFC tiene ricas co-

nexiones con el hipotálamo y los centros de control automático en el mesencéfalo, influyendo de esta manera en las respuestas afectivas, viscerales y conductuales a los sucesos⁹. El hipotálamo impulsa las tendencias para combatir, huir, alimentar y fornicar (las famosas “4 F” en inglés), y también influye en el sueño, los niveles de energía y otros procesos neuroendocrinos. Por medio de estos sistemas, la DMN influye en el estado del cuerpo y la forma en que es representado por los procesos internos, los que postulamos se reintegran dinámicamente con las autorrepresentaciones de la DMN de nivel superior. Por consiguiente, la DMN coordina un sentido del yo que abarca abstracciones cognitivas sobre el yo con una percepción más cimentada del estado del cuerpo en el aquí y el ahora.

El centro de gravedad es un concepto introducido por Dennett como una metáfora para expresar cómo podríamos comprender el yo; como una abstracción útil que no podemos definir en términos relacionados con sus propiedades físicas. Aquí, proponemos extender la metáfora para ilustrar el rol que desempeña la DMN.

El centro de gravedad es una propiedad dinámica de objetos de movimiento complejo, como el cuerpo humano. Es creado por la suma de variables relacionadas con masa, forma, aceleración y rotación de las partes interactivas del objeto, y cambia con el movimiento. En el acto de la marcha bípeda, por ejemplo, el centro de gravedad es impulsado hacia adelante con la generación de movimiento, y debe ajustarse constantemente de manera que nuestros cuerpos permanezcan verticales incluso sobre terreno irregular.

Es en este sentido que podemos reconocer el rol que desempeña la red en modo por defecto: como una entidad dinámica que suma la actividad e interacción entre otros sistemas a gran escala en el cerebro. La DMN actúa coordinando la integración de la red para influir en la respuesta del cuerpo a los sucesos, respaldando de esta manera una conducta flexible y adaptativa en los entornos complejos. Es a partir de esta actividad —que crea “un centro de gravedad descriptiva”— que surge nuestro sentido de nosotros mismos.

Christopher G. Davey^{1,2}, Ben J. Harrison³

¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, VIC, Australia; ²Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ³Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia

1. James W. The principles of psychology. New York: Holt & Co., 1890.
2. Damasio A. Self comes to mind: constructing the conscious brain. New York: Pantheon, 2010.
3. Gallagher S. Trends Cogn Sci 2000;4:14-21.
4. Dennett D. In: Kessel F, Cole P, Johnson D (eds). Self and consciousness: multiple perspectives. Hillsdale: Erlbaum, 1992.
5. Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL et al. J Cogn Neurosci 1997;9:648-63.
6. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:676-82.
7. Davey CG, Pujol J, Harrison BJ. Neuroimage 2016;132:390-7.
8. van den Heuvel MP, Sporns O. J Neurosci 2011;31:15775-86.
9. Price JL, Drevets WC. Trends Cogn Sci 2012;16:61-71.

DOI:10.1002/wps.20553

¿Por qué las habilidades eruditas y los talentos especiales se asocian al autismo?

Representaciones del trastorno del espectro autista en películas, televisión y literatura a menudo muestran habilidades especiales o “eruditas”: un niño de corta edad que puede descifrar códigos avanzados con asombrosa memoria, o un músico que puede ejecutar cualquier melodía de oído tras escucharla una sola vez. ¿Son estos retratos realistas o útiles?

Las habilidades especiales son más frecuentes en el autismo que en otros grupos, y en un estudio¹ se descubrió que un tercio de adultos autistas mostraban habilidades superiores en uno o más dominios según informes de los padres y en las pruebas psicométricas. Algunas habilidades bien documentadas son tan asombrosas como cualquiera de ficción, como la capacidad del renombrado artista S. Wiltshire de dibujar con exquisito detalle el paisaje urbano de Tokio de memoria después de una sola vuelta en helicóptero sobre la ciudad.

Las habilidades especiales típicamente caen en una gama estrecha de áreas. En un estudio reciente² se señaló que más del 70% de niños y adultos autistas tenían una habilidad aislada especial en la memoria (52% de la muestra), capacidades visuoespaciales (32%), cálculo, dibujo o música (aproximadamente 17% para cada área).

Los padres a menudo comprensiblemente se sienten asombrados por el énfasis en las habilidades eruditas en los medios: “Cuando los vecinos me preguntan qué talento especial tiene mi hijo autista, les digo que está teniendo una crisis en la tienda a causa del destello de las luces fluorescentes”, me dijo una madre. Por otra parte, identificar y fomentar intereses y capacidades especiales puede aumentar la autoestima, las oportunidades para la interacción y el reconocimiento, y las opciones de trabajo para quienes tienen un trastorno del espectro autista.

¿Qué puede decirnos el estudio de habilidades especiales en torno al autismo, y qué nos enseña su aumentada incidencia en este grupo sobre la naturaleza de talentos extremos en términos más generales? Mi primera experiencia en la investigación del autismo fue evaluar habilidades de la memoria en mnemonistas para N. O’Connor y B. Hermelin, los pioneros de la investigación cognitiva en el autismo, quienes demostraron por primera vez que ningún niño era no educable o no evaluable. Su estudiante y colega U. Frith continuó esta tradición, demostrando que más se podía aprender sobre el autismo a través de la exploración de las ventajas que de las deficiencias. Su teoría de la “coherencia central débil” se basó en demostraciones de habilidades superiores de disociación similares a un rompecabezas en el autismo. Esta “visión del detalle” —la tendencia a procesar información local más que global— puede ser un acelerador importante en el talento.

En un estudio³ de más de 6.000 gemelos de 8 años, los talentos referidos por los padres en música, matemáticas, arte o memoria se relacionaron positivamente con rasgos similares al autismo comunicados por los progenitores, y específicamente al interés y las actividades rígidas y repetitivas. Se dijo que los niños con talentos especiales informados mostraban más rasgos autistas, y en particular notaban y recordaban detalles que otros pasaban por alto. El modelado de gemelos (que compara las

correlaciones de rasgo cruzado entre gemelos monocigóticos y dicigóticos) señaló efectos genéticos en gran parte imbricados sobre estas dos variables: gran parte de la influencia genética sobre los talentos también estaba afectando a las diferencias individuales en los rasgos rígidos/repetitivos y de visión del detalle de una manera parecida al autista.

El que —diciéndolo crudamente— los genes “para” el talento se imbriquen a los genes “para” el autismo es congruente con evidencia reciente que señala que alelos comunes asociados al autismo se han seleccionado positivamente durante la evolución humana, y se correlacionan con la inteligencia en la infancia y el logro educacional en la población general⁴.

El proceso enfocado en el detalle puede yacer en la raíz del talento musical y artístico del autista. Todos los sabios musicales evaluados hasta la fecha han mostrado oído absoluto, pero los niños autistas aun sin entrenamiento o eficiencia musical tienen mucha mejor capacidad que niños neurotípicos para mantener en la mente información exacta del tono durante días y semanas. Aunque en el desarrollo típico los niños se mueven de una atención a notas exactas a tonos (que pueden reconocerse en diferentes transcripciones), en el autismo al parecer está conservada la capacidad para mantener representaciones exactas. Un hombre autista con múltiples talentos podría no sólo nombrar notas musicales, sino también identificar el tono de palabras habladas o sonidos ambientales⁵.

Muchos artistas autistas tienen un estilo exquisitamente detallado, y algunos dibujan de una parte a la parte circunvecina, más que esbozar primero el bosquejo. La visión del detalle, y una relativa preferencia por el procesamiento local frente al global, es característica del autismo, pero desde luego puede observarse en personas neurotípicas. Las diferentes facetas cognitivas del autismo parecen “fraccionarse”, con fundamentos genéticos y neurales subyacentes diferentes. Esto significa que las personas muy talentosas pueden compartir un estilo cognitivo con el autismo, pero pueden no compartir las dificultades en la comunicación social.

La visión del detalle es parte del fenotipo cognitivo del autismo, pero no explica todo. Las dificultades sociales en la comunicación del autista parecen deberse a la alteración de la “teoría de la mente”: aunque niños neurotípicos de manera espontánea e inconsciente interpretan la conducta de otros como signos de estados mentales invisibles (“está buscando en la gaveta porque quiere algo que piensa que está ahí”), niños y adultos autistas no lo hacen de manera automática. Para ellos, “leer la mente” es un cálculo consciente difícil, tan agotador como podría ser para los neurotípicos hacer una larga división. La falta de “mentalización” intuitiva e incluso obligatoria en el autismo también puede contribuir al talento. Las personas con autismo pueden estar menos sujetas al pensamiento gregario, y tener más capacidad para adoptar perspectivas originales. Ciertamente, nueva evidencia que indica mayor capacidad perceptual (tanto visual como auditiva) en el autismo proporciona un nuevo camino para comprender y explorar el talento, y posibles vínculos con hipersensibilidad, distracción y aversión sensorial⁶.

Además de la visión del detalle y la reducción de la mentalización, el autismo también se caracteriza por disfunción ejecutiva, que es más evidente cuando se tiene que lidiar con el cambio y la novedad. La “insistencia en la similitud” del autista puede reflejar dificultad en las habilidades ejecutivas basadas en el lóbulo frontal como planear por anticipado, vigilar, cambiar flexiblemente de contexto e inhibir respuestas habituales. ¿Podría la disfunción ejecutiva contribuir también al talento en el autismo? La repetición ciertamente no es enemiga de la creatividad, como se pone en evidencia en los pajaros o los nenúfares de Monet. Más allá de esto, estudios sobre la demencia frontotemporal —de manera controvertible— señalaron una liberación del talento con disminución de las funciones frontales⁷. Esta idea fue evaluada de manera muy extrema por A. Snyder, que ha afirmado liberar habilidades eruditas (mejor dibujo, cálculo) en adultos sanos mediante la inducción de una lesión temporal en el lóbulo temporal anterior izquierdo utilizando estimulación magnética transcraneal⁸. Aunque tales iniciativas aprendidas no se han reproducido hasta el momento, existe considerable interés en los aspectos positivos del control cognitivo reducido para la creatividad⁹.

Evidencia genética creciente respalda una perspectiva dimensional del autismo, con influencias genéticas similares en el autismo diagnosticado en los rasgos autistas en la población gene-

ral¹⁰. Por consiguiente, la investigación adicional en habilidades y talentos especiales en el autismo, tiene la promesa de encontrar caminos para incrementar el talento más allá de aquellos con autismo, y de esclarecer nuevos aspectos que ayuden a reconocer, respetar y liberar la “hermosa otredad de la mente autista”.

Francesca Happé

Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King’s College London, London, UK

1. Howlin P, Goode S, Hutton J et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:1359-67.
2. Meilleur AAS, Jelenic P, Mottron L. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1354-67.
3. Happé F, Vital P. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:1369-75.
4. Polimanti R, Gelernter J. *PLoS Genet* 2017;13:e1006618.
5. Heaton P, Davis RE, Happé F. *Neuropsychologia* 2008;46:2095-8.
6. Remington A, Fairnie J. *Cognition* 2017;166:459-65.
7. Miller BL, Hou CE. *Arch Neurol* 2004;61:842-4.
8. Snyder A. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:1399-405.
9. Amer T, Campbell KL, Hasher L. *Trends Cogn Sci* 2016;20:905-15.
10. Colvert E, Tick B, McEwen F et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:415-23.

DOI:10.1002/wps.20552

Progresos en el logro de la clasificación cuantitativa de los trastornos mentales

ROBERT F. KRUEGER¹, ROMAN KOTOV², DAVID WATSON³, MIRIAM K. FORBES⁴, NICHOLAS R. EATON⁵, CAMILO J. RUGGERO⁶, LEONARD J. SIMMS⁷, THOMAS A. WIDIGER⁸, THOMAS M. ACHENBACH⁹, BO BACH¹⁰, R. MICHAEL BAGBY¹¹, MARINA A. BORNOVALOVA¹², WILLIAM T. CARPENTER¹³, MICHAEL CHMIELEWSKI¹⁴, DAVID C. CICERO¹⁵, LEE ANNA CLARK³, CHRISTOPHER CONWAY¹⁶, BARBARA DECLERCQ¹⁷, COLIN G. DEYOUNG¹, ANNA R. DOCHERTY¹⁸, LAURA E. DRISLANE¹⁹, MICHAEL B. FIRST²⁰, KELSIE T. FORBUSH²¹, MICHAEL HALLQUIST²², JOHN D. HALTIGAN¹¹, CHRISTOPHER J. HOPWOOD²³, MASHA Y. IVANOVA⁹, KATHERINE G. JONAS², ROBERT D. LATZMAN²⁴, KRISTIAN E. MARKON²⁵, JOSHUA D. MILLER²⁶, LESLIE C. MOREY²⁷, STEPHANIE N. MULLINS-SWEATT²⁸, JOHAN ORMEL²⁹, PRAVEETHA PATALAY³⁰, CHRISTOPHER J. PATRICK³¹, AARON L. PINCUS²², DARREL A. REGIER³², ULRICH REININGHAUS³³, LESLIE A. RESCORLA³⁴, DOUGLAS B. SAMUEL³⁵, MARTIN SELLBOM³⁶, ALEXANDER J. SHACKMAN³⁷, ANDREW SKODOL³⁸, TIM SLADE³⁹, SUSAN C. SOUTH³⁵, MATTHEW SUNDERLAND³⁹, JENNIFER L. TACKETT⁴⁰, NOAH C. VENABLES¹, IRWIN D. WALDMAN⁴¹, MONIKA A. WASZCZUK², MARK H. WAUGH⁴², AIDAN G.C. WRIGHT⁴³, DAVID H. ZALD⁴⁴, JOHANNES ZIMMERMANN⁴⁵

¹Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ²Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ³Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA; ⁴Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ⁵Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ⁶Department of Psychology, University of North Texas, Denton, TX, USA; ⁷Department of Psychology, University at Buffalo, State University of New York, New York, NY, USA; ⁸Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA; ⁹Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA; ¹⁰Psychiatric Research Unit, Slagelse Psychiatric Hospital, Slagelse, Denmark; ¹¹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹²Department of Psychology, University of South Florida, Tampa, FL, USA; ¹³Department of Psychiatry, University of Maryland, Baltimore, MD, USA; ¹⁴Department of Psychology, Southern Methodist University, Dallas, TX, USA; ¹⁵Department of Psychology, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA; ¹⁶Department of Psychology, College of William and Mary, Williamsburg, VA, USA; ¹⁷Department of Developmental, Personality, and Social Psychology, Ghent University, Ghent, Belgium; ¹⁸Department of Psychiatry, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ¹⁹Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ²⁰Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; ²¹Department of Psychology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; ²²Department of Psychology, Pennsylvania State University, State College, PA, USA; ²³Department of Psychology, University of California at Davis, Davis, CA, USA; ²⁴Department of Psychology, Georgia State University, Atlanta, GA, USA; ²⁵Department of Psychology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA; ²⁶Department of Psychology, University of Georgia, Athens, GA, USA; ²⁷Department of Psychology, Texas A&M University, College Station, TX, USA; ²⁸Department of Psychology, Oklahoma State University, Stillwater, OK, USA; ²⁹Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ³⁰Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, Liverpool, UK; ³¹Department of Psychology, Florida State University, Tallahassee, FL, USA; ³²Department of Psychiatry, Uniformed Services University, Bethesda, MD, USA; ³³School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ³⁴Department of Psychology, Bryn Mawr College, Bryn Mawr, PA, USA; ³⁵Department of Psychology, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; ³⁶Department of Psychology, University of Otago, Dunedin, New Zealand; ³⁷Department of Psychology, University of Maryland, College Park, MD, USA; ³⁸Department of Psychiatry, University of Arizona, Tucson, AZ, USA; ³⁹National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia; ⁴⁰Department of Psychology, Northwestern University, Evanston, IL, USA; ⁴¹Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁴²Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee, Oak Ridge, TN, USA; ⁴³Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁴⁴Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; ⁴⁵Psychologische Hochschule Berlin, Berlin, Germany

Las deficiencias de los enfoques para clasificar los trastornos mentales con base en el consenso de expertos han dado lugar a iniciativas contemporáneas para clasificar cuantitativamente los trastornos mentales. En este artículo, analizamos los progresos en lograr una clasificación cuantitativa y empírica de los trastornos mentales. Una literatura empírica sustancial indica que los trastornos mentales por lo general son más dimensionales que categóricos. Cuando la separación frente a la continuidad de los trastornos mentales se trata como una interrogante para investigación, por contraposición a decidirse como una cuestión de tradición, la evidencia claramente respalda la hipótesis de la continuidad. Además, un conjunto relacionado de literatura muestra cómo las dimensiones psicopatológicas pueden disponerse en una jerarquía que fluctúa desde las dimensiones “a nivel de espectro” muy amplias a grupos específicos y reducidos de síntomas. De esta manera, un enfoque cuantitativo resuelve el “problema de la comorbilidad” al modelar explícitamente patrones de presentación simultánea entre signos y síntomas dentro de una jerarquía detallada y abigarrada de conceptos dimensionales con utilidad clínica directa. De hecho, la evidencia amplia relacionada con la estructura dimensional y jerárquica de los trastornos mentales ha dado lugar a la formación del Consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP). Este es un grupo de 70 investigadores que colaboran para estudiar la clasificación empírica de los trastornos mentales. En este artículo, describimos los objetivos y los intereses actuales del consorcio HiTOP. Esos objetivos corresponden a la investigación continuada de la organización empírica de los trastornos mentales; la conexión entre la personalidad y la psicopatología; la utilidad de los constructos psicopatológicos con base empírica tanto en investigación como en el ámbito clínico; y el desarrollo de modelos nuevos y exhaustivos e instrumentos de evaluación correspondiente para los constructos psicopatológicos derivados de un enfoque empírico.

Palabras clave: Psicopatología, trastorno mental, personalidad, nosología, clasificación, dimensiones, utilidad clínica, taxonomía jerárquica de la Psicopatología, ICD, DSM, ReOC.

(World Psychiatry 2018;17:282–293)

En toda la historia de la clasificación psiquiátrica, se han adoptado dos enfoques para delimitar la naturaleza de los trastornos mentales específicos¹. El primero podría denominarse autoritativo: los expertos

se reúnen bajo los auspicios de organismos oficiales y delimitan rubros clasificatorios a través de debates de grupo y procesos políticos asociados. Este enfoque caracteriza a las nosologías oficiales, como el

DSM y la ICD. También a menudo caracteriza a las iniciativas oficiales para influir en constructos y concepciones que enmarcan las perspectivas de los organismos financiadores. Por ejemplo, la iniciativa

de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) del US National Institute of Mental Health implicó la delimitación de constructos que fueron conformados y organizados por paneles de expertos².

Un segundo enfoque podría llamarse empírico. En este, se recopilan datos sobre los elementos psicopatológicos fundamentales. Esos datos luego son analizados para abordar preguntas de investigación específicas. Por ejemplo, ¿delimita una lista específica de síntomas una sola entidad psicopatológica o, por el contrario, delimitan estos síntomas múltiples entidades? Este enfoque a veces se caracteriza como más “ascendente”, en comparación con el enfoque más “descendente” de las nosologías oficiales. Esto se debe a que el enfoque por lo general comienza con observaciones básicas y trata de organizarlas en rubros clasificatorios, más que trabajar a partir de una serie de rubros supuestos para llenar las características detalladas de tales rubros.

Desde luego, estos enfoques aunque distinguibles no son del todo separables. Los enfoques de clasificación autoritativa se han basado en tipos específicos de empirismo como parte de su proceso de construcción, y un método empírico comienza con el conocimiento necesario para reunir y evaluar componentes psicopatológicos específicos (por ejemplo, signos y síntomas). No obstante, está claro que los enfoques autoritativos tienden a ponderar en alto grado el conocimiento putativo, el trasfondo disciplinario y la tradición.

Para seleccionar un ejemplo específico, la construcción del DSM-5 fue principalmente una iniciativa psiquiátrica, en virtud del trasfondo disciplinario de la mayoría de los participantes y por la naturaleza de la organización que sirvió para generar y publicar el manual (es decir, la American Psychiatric Association). Como parte del proceso de construcción del DSM-5, se llevaron a cabo estudios de campo para evaluar la fiabilidad de los diagnósticos de trastornos mentales específicos. Resulta interesante que estos estudios produjeron una amplia gama de estimaciones de la fiabilidad, abarcando evidencia de fiabilidad débil para muchas entidades diagnósticas comunes, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno por ansiedad generalizada³. Pese a la fiabilidad cuestionable, estos constructos permanecieron consagrados en el DSM-5 y constituyen los “criterios y códigos diagnósticos” oficiales en la Sección II del manual.

Debido a estos tipos de dinámica sociopolítica (por ejemplo, afirmar la existencia de categorías psicopatológicas específicas ex cathedra pese a evidencia cuestionable), los enfoques autoritativos han llegado a someterse a un mayor escrutinio. Muchos tipos y fuentes de escrutinio convergen en torno a los desacuerdos científicos que han acompañado a la investigación sobre las categorías diagnósticas. En términos simples, las categorías de nosología oficiales no han proporcionado guía convincente en la búsqueda de la etiología y la fisiopatología. En consecuencia, el enfoque empírico para la clasificación está ahora atrayendo gran interés como una alternativa potencial al diagnóstico por supuesta autoridad y decreto.

En el presente artículo, resumimos algunos tipos clave de evidencia que han surgido de la literatura creciente sobre los métodos empíricos para la clasificación psiquiátrica. Nos enfocamos en particular en: a) evidencia perteneciente a la naturaleza continua frente a separada de los constructos psicopatológicos; b) evidencia para la estructura organizacional jerárquica de los constructos psicopatológicos; y c) evidencia para los rubros organizacionales con base empírica específica.

En nuestra descripción de los rubros organizacionales específicos de base empírica, nos enfocamos en un consorcio que recientemente se formó para organizar y catalizar la investigación empírica sobre los trastornos mentales el Consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP). Conforme describimos el trabajo de este consorcio, consideramos problemas importantes que confronta un enfoque empírico para la clasificación, a medida que continúa evolucionando. Estos aspectos se corresponden con grupos de trabajo existentes en el consorcio, y por tanto, utilizamos el enfoque de estos grupos de trabajo para organizar nuestra descripción.

Específicamente, estos grupos de trabajo y nuestra descripción están organizadas en torno a: a) investigación continuada sobre la organización de espectros de psicopatología amplios; b) la conexión entre la personalidad y el trastorno mental; c) la utilidad de constructos derivados de un enfoque empírico (por ejemplo, la capacidad de estos constructos para organizar la investigación sobre los trastornos mentales); d) traducción de la investigación empírica en la práctica clínica; e) el desarrollo de modelos nuevos y exhaustivos e instrumentos de

evaluación correspondientes para los constructos derivados de un enfoque empírico.

LA NATURALEZA CONTINUA FRENTE A SEPARADA DE LOS FENOTIPOS PSICOPATOLÓGICOS

Tal vez la diferencia más fundamental entre las nosologías psiquiátricas autoritativas actuales y la investigación empírica sobre la clasificación de los trastornos mentales tienen que ver con la naturaleza continua frente a separada de los constructos. Por tradición y autoridad putativa, las nosologías autoritativas sostienen que los trastornos mentales están organizados en entidades diagnósticas separadas. En cambio, un enfoque empírico para la clasificación trata la naturaleza separada frente a continua de los trastornos mentales como una interrogante para la investigación⁴. Cuando se trata como una interrogante para la investigación, la evidencia apunta hacia la naturaleza generalmente continua de la variación psicopatológica.

Evidencia taxométrica

Los métodos taxométricos se originan en los escritos de P. Meehl, y evalúan la posibilidad de que una serie de síntomas (u otros indicadores de trastornos mentales) delimiten un grupo separado. Estos métodos se han utilizado ampliamente, de manera que en la actualidad hay considerable literatura sobre su aplicación. Esta literatura fue resumida cuantitativamente por Haslam et al⁵. Con base en los hallazgos de 177 artículos, que abarcan datos de más de medio millón de participantes en la investigación, la variación psicopatológica resultó continua por contraposición a separada, es decir, hubo escasa evidencia congruente para los taxones.

Los informes taxométricos subsiguientes en diversos campos también tienden a revelar más evidencia para la continuidad por contraposición a la separación. Por ejemplo, investigaciones taxométricas recientes han proporcionado evidencia para la continuidad de paranoia sintomática y delirios paranoides⁶, uso de sustancias por adolescentes⁷ y depresión en los jóvenes⁸. También se comunica evidencia esporádica de separación potencial^{9,10}, lo que resalta la importancia de los resúmenes cuantitativos persistentes de esta literatura.

Los estudios psicométricos de taxones putativos son importantes para establecer su validez, por ejemplo, evaluar la estabi-

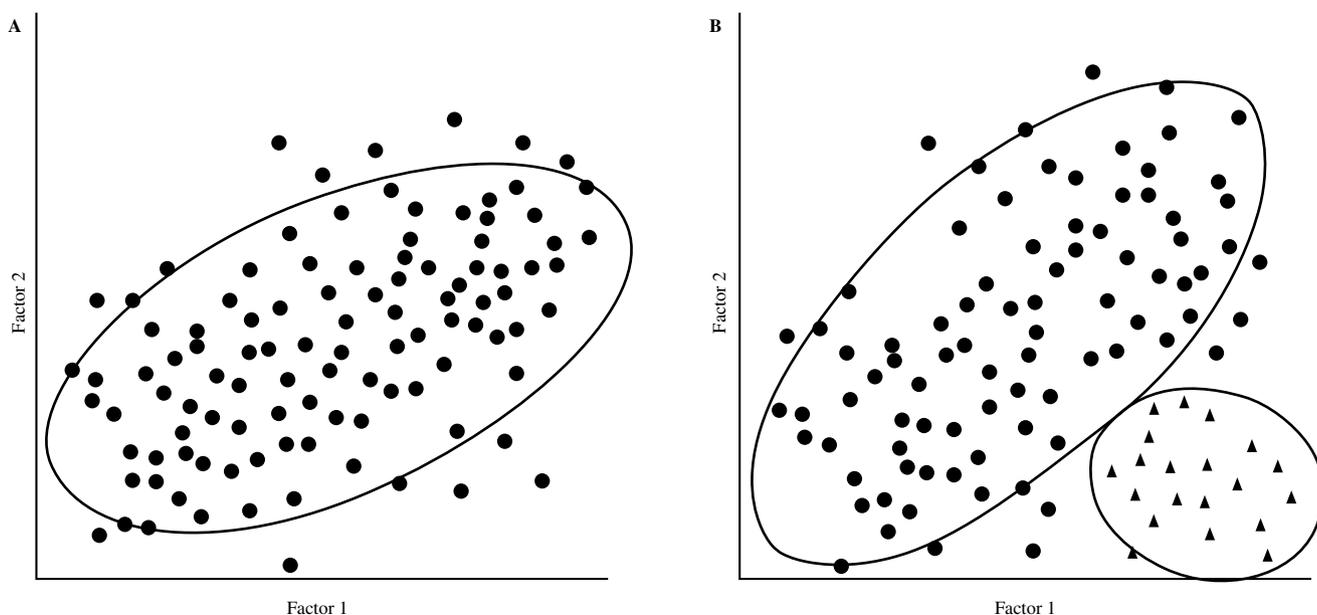


Figura 1. Ilustración de datos hipotéticos compatibles con los modelos completamente continuo y parcialmente separado de la variación psicopatológica. En el Panel A, los puntos de datos por lo general son bien captados al plantear un solo grupo, en el cual el Factor 1 y el Factor 2 están correlacionados positivamente. En el Panel B, los datos se captan mejor planteando dos grupos, uno en el cual el Factor 1 y el Factor 2 se correlacionan positivamente (los círculos) y un segundo grupo más pequeño en el cual el Factor 1 y el Factor 2 se correlacionan negativamente en grado débil (los triángulos).

alidad en el curso del tiempo. Es decir, la estabilidad longitudinal de la pertenencia a taxones putativos también es un medio clave de evaluar una conjetura taxónica, por cuanto la pertenencia a un taxón psicopatológico se conceptúa como una propiedad estable en intervalos de tiempo moderados (por ejemplo, semanas o meses). Por ejemplo, Waller y Ross¹¹ informaron evidencia de que la disociación patológica podría ser taxónica. Watson¹² investigó este taxón putativo y observó que la pertenencia al taxón no era estable en un intervalo de dos meses, mientras que los indicadores continuos de la disociación eran muy estables.

En resumen, considerable evidencia indica que la probabilidad de identificar grupos psicopatológicos separados en forma empírica a través de la taxometría no es alta. En cambio, la literatura sobre taxometría por lo general apunta a la continuidad de la variación psicopatológica, resaltando la mayor utilidad relativa y precisión empírica de las conceptualizaciones continuas frente a separadas de los trastornos mentales.

Evidencia basada en modelo

Los procedimientos taxométricos originalmente evolucionaron en cierta medida fuera de la literatura estadística tradicional. Dentro de la literatura más tradicional, han

surgido enfoques que se basan en la capacidad para ajustar modelos a datos brutos sobre patrones de síntomas, y utilizar toda la información amplia sobre estos datos para adjudicar entre descripciones continuas, separadas e híbridas de los constructos psicopatológicos. Estos enfoques a menudo se denominan basados en modelo, pues se basan en modelos estadísticos formales que describen la forma distributiva de los constructos que subyacen a los síntomas.

Por lo general, la comparación directa de los modelos continuos y separados a través de estos enfoques ha indicado que los constructos psicopatológicos tienden a ser más continuos que separados¹³⁻¹⁹. No obstante, también esporádicamente hay planteamientos de discontinuidades potencialmente significativas, sobre todo según se conceptúan en modelos que tienen características continuas y separadas por igual²⁰⁻²².

Por ejemplo, en la Figura 1 se ilustra una distribución bivariable similar a los resultados encontrados en Forbes et al²⁰. El cuadro A presenta una muestra en la que dos factores continuos se correlacionan moderadamente para todos los participantes (es decir, todos los participantes son extraídos de una sola población subyacente, de forma similar a los resultados que Forbes et al encontraron para las relaciones entre depresión, ansiedad y disfunciones sexuales

en mujeres). En cambio, el cuadro B muestra una discontinuidad en los datos donde surgen los dos grupos: la mayor parte de la muestra tiene una correlación positiva fuerte entre los factores, pero un subgrupo de la muestra tiene una correlación negativa débil (es decir, los participantes son extraídos de dos poblaciones fundamentales diferentes, de modo similar a los resultados que Forbes et al identificaron para varones). En términos generales, el desarrollo y la comparación de modelos de estructura latente siguen siendo un campo de investigación redituable y activo, pues este enfoque proporciona un medio empírico para comparar de manera directa y posiblemente integrar concepciones categóricas y continuas de los trastornos mentales^{23,24}.

Sin embargo, de modo similar a la situación con los taxones potenciales, las discontinuidades necesitan registrar verdaderamente características distintivas de los trastornos mentales (es decir, ser fiables y reproducibles) para que sean significativas. Considérese, por ejemplo, cómo estos requisitos se despliegan en un proyecto comunicado por Eaton et al²⁵. En este proyecto, se utilizó el agrupamiento basado en modelo para distinguir posibles grupos de trastornos de la personalidad separados. Este enfoque funciona bien en diversos campos científicos, donde hay disconti-

nidades reales que se han de detectar (por ejemplo, reconocimiento de carácter, segmentación de tejidos; véase <http://www.stat.washington.edu/mclust/>). Por consiguiente, Eaton et al aplicaron este enfoque a grandes series de datos (N = 8690) que contienen muestras de cuatro poblaciones distinguibles (participantes de clínicas, universidades de la población y militares). Las discontinuidades potenciales observadas en cada muestra no se reprodujeron entre las muestras. En cambio, un modelo dimensional de los datos se reprodujo fácilmente a través de las muestras. Los autores interpretaron estos hallazgos como indicativos de que las manifestaciones del trastorno de la personalidad no delimitan discontinuidades reproducibles, sino más bien representaban continuidades reproducibles.

En suma, los esfuerzos por identificar discontinuidades potenciales sobre la base de datos son iniciativas importantes, pues continúan exponiendo conjeturas dimensionales a pruebas riesgosas directas. No obstante, de modo similar a lo que se ha aprendido tras décadas de investigación taxométrica, la mayor parte de la evidencia existente basada en modelos apunta a la naturaleza dimensional de los trastornos mentales.

Implicaciones de dimensionalidad

La evidencia hasta la fecha, que deriva de múltiples enfoques empíricos, por lo general apunta a la continuidad de los fenotipos psicopatológicos. Como resultado, los enfoques empíricos contemporáneos a menudo conceptúan constructos psicopatológicos como dimensionales, lo cual tiene una serie de implicaciones. Por ejemplo, resalta el grado en el cual las categorías de nosologías oficiales están fuera de sincronía con los datos sobre la naturaleza dimensional de los trastornos mentales. Esta discrepancia es bien reconocida, y además, muy difícil de navegar en un sentido sociopolítico, pues muchas actividades profesionales están firmemente incrustadas en las designaciones categóricas consagradas en las nosologías oficiales²⁶. En este artículo no detallamos eventos específicos que recientemente se han desplegado en torno a este reto (por ejemplo, en relación con el DSM-5 y la ICD-11), pero hacemos notar que la dificultad debe afrontarse directamente si se quiere que las nosologías oficiales pretendan fundamentarse en una base empírica sólida²⁷.

También hacemos notar aquí otra implicación clave de la naturaleza dimensio-

nal de los trastornos mentales, perteneciente a las relaciones entre la psicopatología manifiesta y sus correlaciones. En concreto, la naturaleza continua de la variación psicopatológica proporciona un marco para la comprensión de la forma y naturaleza de las relaciones entre los factores de riesgo acumulados, los trastornos mentales manifiestos y los desenlaces importantes²⁸. Considérense las correlaciones distales y putativamente etiológicas, como los factores de riesgo genético y ambientales específicos. La variación fenotípica continua señala (pero no demuestra) que los elementos etiológicos relevantes probablemente son múltiples y numerosos. Causas múltiples relativamente independientes dan lugar a variación fenotípica continua, según se observa con muchos fenotipos humanos, por ejemplo, estatura^{29,30}. De manera parecida a los fenotipos físicos, los fenotipos psicopatológicos probablemente son resultado de mezclas específicas de numerosas influencias etiológicas, en las que las proporciones de influencia y los fenotipos resultantes varían continuamente entre las personas³¹.

En suma, el concepto de la variación entre personas en la mezcla etiológica coincide bien con la observación de la variación fenotípica continua y proporciona estrategias generativas para la investigación etiológica. Por ejemplo, personas con valores fenotípicos similares pueden haber llegado a estos valores de maneras distintas. De ahí que, estrategias de investigación redituables pudieran enfocarse menos en “casos” y “controles”, y más en desarrollar modelos multivariados de la distribución articulada de observaciones etiológicas (por ejemplo, polimorfismos genómicos) y fenotípicas continuas en muestras más numerosas³².

Pasar de las causas a las consecuencias, pensando en la variación continua y las consecuencias para la salud pública de los trastornos mentales, también puede esclarecer aspectos nuevos. Aunque la psicopatología parece ser un predictor continuo, la naturaleza de su relación con las consecuencias para la salud pública podría adoptar numerosas formas, al menos en teoría. Pensar en esta situación podría esclarecer aspectos que van mucho más allá de una estrategia de investigación artificial de “casos frente a controles”. Por ejemplo, la psicopatología continua puede muy bien mostrar una relación monotónicamente creciente y generalmente lineal con la alteración^{33,34}. O bien, la relación podría tener características no lineales, por ejemplo,

aceleramiento en una determinada región de variación psicopatológica continua^{22,35}.

De nuevo, el punto clave aquí es que estas posibilidades son empíricamente rastreables cuando los trastornos mentales se modelan de manera dimensional, y sin embargo eclipsados a través de la dicotomización artificial que caracteriza a las nosologías psiquiátricas tradicionales. De una manera irónica, la medición continua de la psicopatología es esencial para evaluar la posibilidad de que haya umbrales significativos, más allá de los cuales la disfunción social y laboral se vuelve cada vez más probable.

ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL JERÁRQUICA DE LAS DIMENSIONES PSICOPATOLÓGICAS

Un aspecto perenne del desarrollo de un método dimensional derivado de evidencia empírica para los trastornos mentales tiene que ver con los principios de organización generales. En los métodos autoritativos y categóricos tradicionales, este aspecto tácitamente es abordado por la estructura organizativa de la iniciativa clasificatoria. Por ejemplo, la estructura específica de los grupos de trabajo de la iniciativa de construcción del DSM-5 implica una organización de los trastornos mentales en rubros que reflejan los nombres de los grupos de trabajo, y esta estructura se filtra en la estructura del capítulo de la clasificación impresa.

¿Pudieran los aspectos organizacionales abordarse también en forma empírica? La evidencia descrita en el apartado anterior se deriva de preguntar si una serie específica de signos y síntomas delimita una dimensión específica por contraposición a una categoría específica. Esta evidencia señala que los trastornos mentales por lo general son de naturaleza dimensional, pero ¿cuántas dimensiones hay ahí y cómo están organizadas estas dimensiones?

El trabajo en este campo por lo general ha progresado a partir de preguntarse “cuál es el número correcto de dimensiones” hasta percatarse de que esta pregunta es un poco engañosa, pues dimensiones de diferencias individuales (por ejemplo, diferencias individuales en la propensión a experimentar signos y síntomas psicopatológicos específicos) están organizados de manera jerárquica. Esta comprensión ha sido importante para resolver distintos acertijos clasificatorios, típicamente enfocados en campos en los que dos o más constructos

psicopatológicos contienen variación que es compartida lo mismo que singular.

Tal vez el ejemplo más característico es el de la ansiedad y la depresión³⁶. La tendencia a experimentar ansiedad patológica claramente se correlaciona con la tendencia a experimentar depresión patológica, sin embargo, estas tendencias también son distinguibles. Las nosologías categóricas tienen dificultades para manejar esas situaciones, porque tienden a conducir a proposiciones de “categorías mixtas” (por ejemplo, una categoría de ansiedad y de presión mixta que es putativamente distinguible de una categoría de solo ansiedad y una categoría de solo depresión). Si la ansiedad y depresión son más dimensionales que categóricas, así como correlacionadas pero no perfectamente correlacionadas, entonces la mayoría de los pacientes no encajarán muy bien en cualquiera de estas tres categorías. Esto tiende a originar dificultades para hacer determinaciones diagnósticas categóricas en la práctica. Por ejemplo, se propuso una categoría de ansiedad-depresión mixta para el DSM-5, pero no surgió de los estudios de campo como un diagnóstico fiable³⁷.

La clave para resolver este tipo de dilemas es percatarse de que la evidencia es más fácilmente compatible con conceptualizar los fenómenos de ansiedad y depresión (así como otros fenómenos dimensionales) según se abarca con las dimensiones jerárquicamente organizadas. Para ilustrar concretamente este punto, considérese un modelo desarrollado por Waszczuk et al³⁸, presentado en la Figura 2. Este modelo, que está basado en datos considerables, muestra cómo fenómenos de ansiedad y depresión específicos se asocian a grados continuos de similitud y diferenciación en cuatro niveles jerárquicamente dispuestos de generalidad frente a especificidad. Estos niveles jerárquicos reflejan el grado global de copresentación empírica frente a peculiaridad de los fenómenos abarcados por el modelo. Los conceptos más altos en la figura son más generales y amplios, mientras que los conceptos de abajo en la figura son más específicos y estrechos.

En el nivel más general, fenómenos de ansiedad y depresión diversos se entiende que son aspectos de un dominio general de trastornos mentales interiorizantes. Sin embargo, como resulta evidente, tanto en datos como en la investigación clínica en este campo, aunque los fenómenos de ansiedad y depresión realmente están correlacionados, no están perfectamente correlaciona-

dos y, por consiguiente, son diferenciables uno de otro. De ahí que, en un nivel más abajo, surgen distinciones entre fenómenos de ansiedad, temor y obsesivos-compulsivos (OCD)/maniáticos. Obsérvese que esta es una comprensión más refinada y empíricamente basada en comparación con los encabezamientos del capítulo de DSM porque, en vez de ser delimitado por comités individuales, este modelo utiliza datos para abarcar la amplitud de fenómenos que quedan dentro del dominio interiorizante.

Por consiguiente, en un tercer nivel de especificidad, surgen distinciones clave entre aspectos de los tres dominios de ansiedad, temor y OCD/manía. El OCD y la manía son distinguibles a este nivel, lo mismo que aspectos específicos de estos dominios más amplios, como los aspectos cognitivo y vegetativo de la depresión. De hecho, considerados en todos los niveles, estos patrones tienen implicaciones conceptuales y clínicas fundamentales. Por ejemplo, estos patrones resaltan la conexión entre OCD y fenómenos maniáticos, así como su peculiaridad con respecto a la ansiedad y temor. Esto puede ser rastreable a la conexión que los fenómenos de OCD y maniáticos comparten con el espectro amplio de la psicosis y cómo este aspecto psicótico impulsa la unión de OCD y manía, y los separa de otras partes del espectro interiorizante³⁹. Por último, en el nivel más bajo de la jerarquía yacen agrupamientos de síntomas específicos, como verificación, laxitud, etc.

En suma, el modelo de la Figura 2 resuelve el problema de la “comorbilidad entre ansiedad y depresión” al utilizar datos para modelar la organización empírica de fenómenos de trastorno emocional. Más que forzar estos fenómenos en categorías derivadas por comités, son modeladas como están en la naturaleza. En consecuencia, se manejan “presentaciones complejas” (por ejemplo, personas que presentan una mezcla de síntomas de trastorno emocional) debido a que estas presentaciones pueden ser fácilmente representadas mediante un perfil específico de problemas. Esta comprensión impulsa entonces la conceptualización de casos en el ámbito clínico⁴⁰ y estrategias para identificar correlaciones clave (por ejemplo, respuesta neural) en el laboratorio⁴¹.

Evidencia para las jerarquías dimensionales pueden encontrarse en todos los trastornos mentales, y no se limita a los fenómenos de ansiedad y estado de ánimo. De hecho, esta evidencia es tan exhaustiva que ha formado la base para la formación de

un consorcio de investigadores interesados en los enfoques empíricos en los trastornos mentales, el Consorcio HiTOP⁴². Volvamos ahora a describir las principales características del modelo que enmarca HiTOP, así como los problemas y temas que en la actualidad se están acometiendo en HiTOP.

EVIDENCIA PARA RUBROS ORGANIZATIVOS CON BASE EMPÍRICA ESPECÍFICA

Dada la evidencia de que los fenotipos fisiopatológicos son de carácter dimensional y que estas dimensiones están organizadas en forma jerárquica, ¿qué tipos de rubros clasificatorios surgen en una jerarquía empírica de dimensiones psicopatológicas? El Consorcio HiTOP se enfoca en estos problemas y otros relacionados.

El consorcio en la actualidad está integrado por 70 investigadores con formación en diversas disciplinas (por ejemplo, psicología, psiquiatría y filosofía), y este grupo ha propuesto un modelo de trabajo dimensional y jerárquico, derivado de la literatura sobre la clasificación empírica de los trastornos mentales. Este modelo se representa en la Figura 3.

El modelo no pretende ser la última palabra sobre la clasificación empírica de los trastornos mentales. De hecho, el propósito de articular este modelo fue proporcionar un primer boceto que pudiese enmarcar la investigación continuada y con ello alejar el discurso de los debates tendenciosos acerca de diversos esquemas de clasificación materializados. No obstante, el modelo resume una literatura sustancial, analizada por Kotov et al⁴³ como antecedente para la estructura jerárquica representada en la Figura 3. Aquí esbozaremos brevemente las principales características del modelo, y luego volvemos a hablar de diversos grupos de trabajo dentro del consorcio, que se formaron para abordar los principales aspectos en el campo de la clasificación empírica de los trastornos mentales.

Como se representa en la Figura 3, el modelo de trabajo de HiTOP es de carácter jerárquico. Los constructos superiores en la figura resumen la tendencia para los constructos inferiores en la figura que se presentan simultáneamente en patrones específicos. Por ejemplo, en congruencia con la Figura 2, el espectro interiorizante amplio en la Figura 3 abarca “subespectros” más específicos, como los espectros

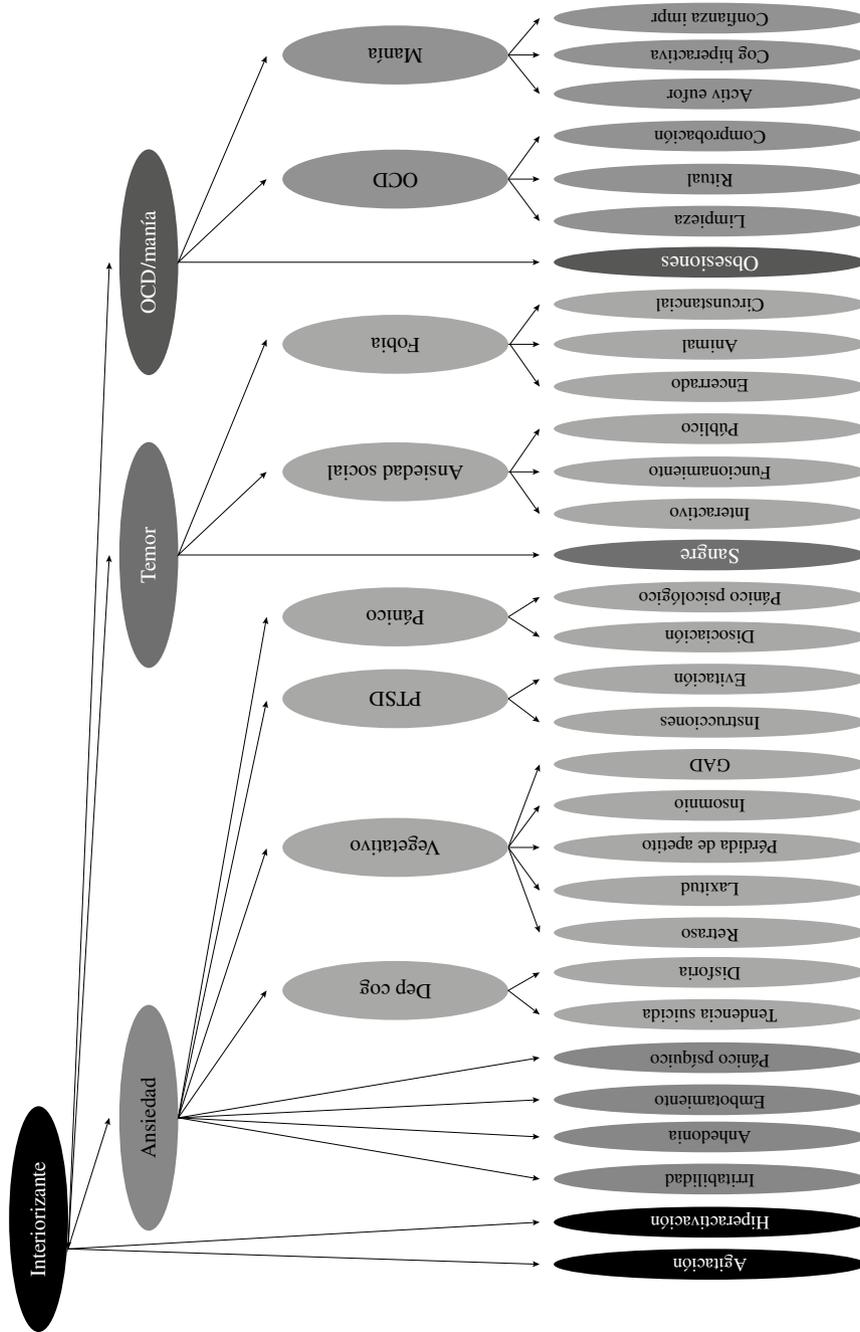


Figura 2. Ilustración de un modelo de base empírica del espectro interiorizante. Los constructos superiores en la figura son más amplios y más generales, mientras que los constructos más bajos en la figura son más reducidos y más específicos (adaptado de Waszczuk et al.38). PTSD, trastorno por estrés posttraumático; Ansiedad social, ansiedad social; OCD, trastorno obsesivo compulsivo; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; Dep cog, depresión psicótica; Pánico psic, pánico psicótico; Activ eufor, activación eufórica; Cog hiperactiva, cognición hiperactiva; Confianza impr, exceso de confianza imprudente.

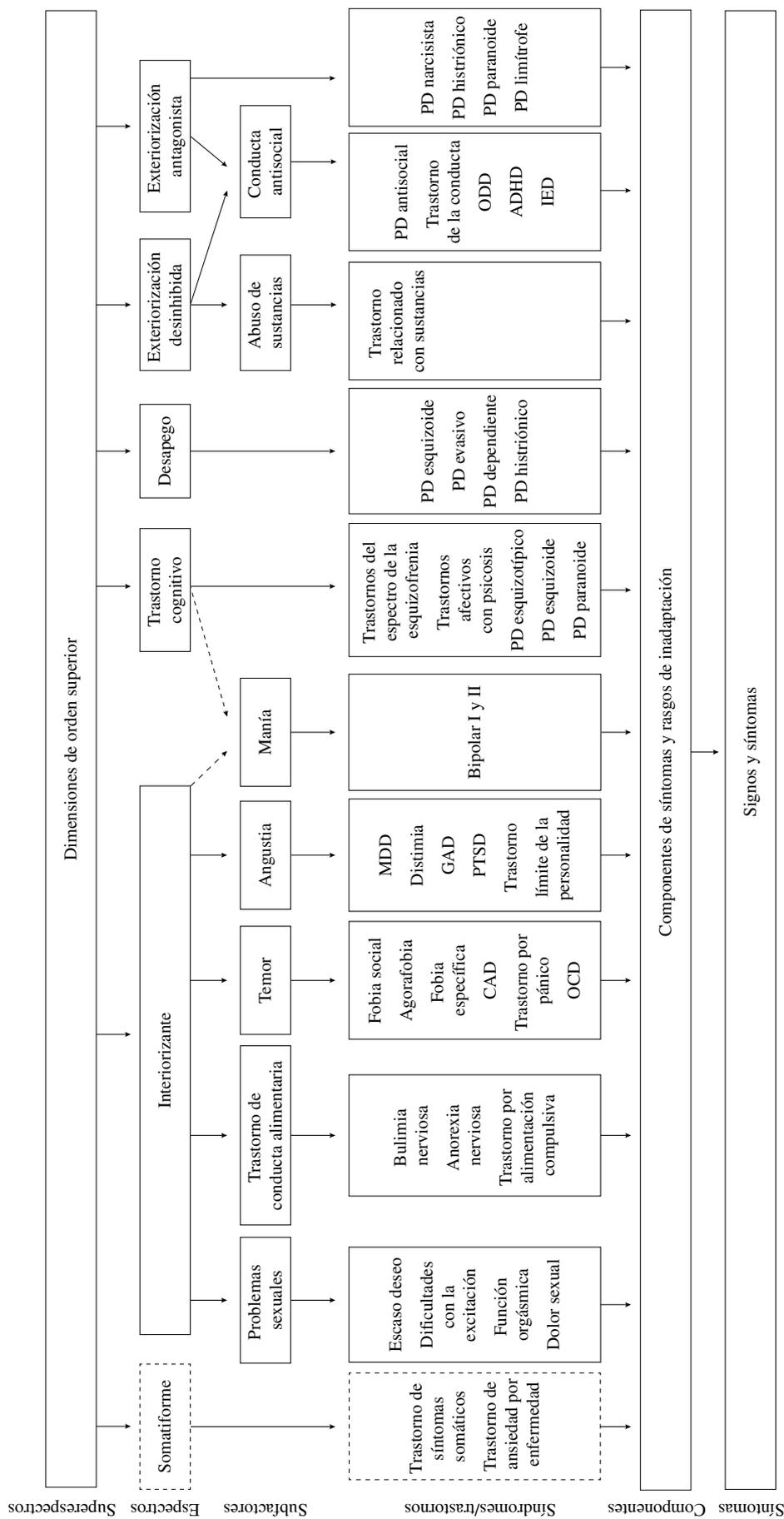


Figura 3. Modelo de trabajo del consorcio para Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP). Los constructos superiores en la figura son más amplios y más generales, mientras que los constructos más bajos en la figura son más reducidos y más específicos. (Adaptado de Kotov et al.43). SAD, trastorno por ansiedad y separación, OCD, trastorno obsesivo compulsivo, MDD, trastorno depresivo mayor; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; PTSD, trastorno por estrés posttraumático; PD, trastorno de personalidad, ODD, trastorno por oposición desafiante, ADHD, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, IED, trastorno explosivo intermitente.

de temor, ansiedad y manía. Sin embargo el modelo en la Figura 3 tuvo como propósito sintetizar toda la literatura disponible sobre la clasificación empírica y, como resultado, su alcance y amplitud son considerablemente mayores que el modelo de la Figura 2, que fue ideado específicamente para delinear el espectro interiorizante.

Considérense los espectros adyacentes a la interiorización en el modelo de la Figura 3. Además del espectro interiorizante, en el mismo nivel se representan otras cinco divisiones empíricas importantes de los trastornos mentales. En la actualidad, el modelo plantea espectros importantes designados somatiforme, trastorno de pensamiento, desapego, exteriorizantes desinhibidos y exteriorizantes antagónicos. Estos conceptos nos recuerdan, pero no necesariamente son equivalentes, a los constructos similares en las nosologías autoritativas existentes como el DSM y la ICD. Por ejemplo, el modelo HiTOP actual plantea la existencia de un espectro somatiforme que es separable de otros espectros psicopatológicos importantes, y más o menos similar en contenido a los diagnósticos somatiformes en el DSM-5.

Aunque la evidencia para el espectro somatiforme es limitada (según lo indican las líneas discontinuas en la Figura 3), este espectro ilustra un principio general de investigación de la clasificación empírica. Fenómenos que no están explícitamente considerados dentro de una perspectiva específica pueden considerarse expandiendo tal perspectiva en forma correspondiente. Por ejemplo, los constructos somatiformes no se investigan en tan alto grado como otros fenómenos en el nivel de los espectros mayores (por ejemplo, interiorizantes y exteriorizantes) y esto representa una importante oportunidad para la investigación dirigida y enfocada⁴⁴. Específicamente, ¿cuán cercanamente se alinean los conceptos somatiformes con otros conceptos de espectro, y cuáles son las características compartidas distintivas de estos conceptos?

En vez de ser manejado en literaturas relativamente insulares alineadas con rubros clasificatorios tradicionales, el modelo HiTOP proporciona nuevas oportunidades para la investigación más dirigida y sintética en cuestiones empíricas clave de la clasificación. Por ejemplo, ¿cómo covarían los fenómenos somatiformes con otros fenómenos en el modelo HiTOP? ¿Se comprenden mejor como un aspecto del espectro interiorizante más amplio o se distinguen lo suficiente para formar su propio espectro separado? Si tie-

nen características compartidas y distintivas por igual, ¿son los esfuerzos de intervención más eficaces si se enfocan en las características compartidas o en las características distintivas? Tales preguntas son planteadas y enmarcadas pensando acerca de los fenómenos somatiformes en el contexto psicopatológico general, en formas que van más allá de un enfoque más fragmentado para analizar y conceptualizar los trastornos mentales.

De modo similar a la situación con el espectro somatiforme, otros constructos a nivel de espectros tienen volúmenes variables de literatura relacionada, y también se asocian a disposiciones específicas representadas en la Figura 3. Reconocer estas disposiciones postuladas proporciona caminos generativos para la nueva investigación. Considérense ejemplos sobre cada uno de los espectros en la Figura 3. El espectro del trastorno cognitivo refleja las conexiones empíricas cercanas entre fenómenos psicóticos que históricamente se han dividido entre manifestaciones más resolutivas frente a más agudas^{45,46}. Esta diferenciación empírica se vuelve entonces un tema para la investigación empírica continua, y no un problema supuestamente resuelto por la tradición lamentable del estudio de la personalidad y los trastornos clínicos en literaturas diferentes⁴⁷.

Por ejemplo, la propuesta de la ICD-11 para los trastornos de la personalidad no marca un dominio de psicoticismo, no porque los fenómenos psicóticos estén fuera del fenómeno multivariable exhaustivo de la personalidad inadaptaada, sino más bien porque la tradición los coloca en un diferente capítulo dentro de la ICD (y en contraste con el DSM, se asigna el trastorno esquizotípico principalmente al capítulo de trastornos de la personalidad, con una asignación secundaria como parte del espectro de la esquizofrenia en el capítulo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos⁴⁸). Asimismo, el trastorno antisocial de la personalidad se asigna tanto al trastorno de la personalidad como al capítulo de trastornos de desorganización, del control de impulsos y de la conducta. En el enfoque HiTOP, este tipo de problemas fundamentales se vuelven temas para la investigación empírica.

Problemas similares son abordados por dos espectros exteriorizantes representados en la Figura 3. El modelo HiTOP actual refleja la distinción entre los dos aspectos principales de la exteriorización: antagonismo (dañar a otros intencionalmente) y desinhibición (actuar con base a impulsos o en respuesta a un estímulo actual, con escasa

consideración de las consecuencias⁴⁹). Por consiguiente, también refleja las formas en que estos aspectos separables están ambos presentes en las series de criterios diagnósticos del DSM tradicional. Por ejemplo, el DSM-4 definió el trastorno antisocial de la personalidad, y los conceptos diagnósticos similares del DSM representan una mezcla de manifestaciones antagonistas y desinhibidas⁵⁰. El modelo HiTOP plantea que separar estas manifestaciones con base empírica puede dar lugar a una mayor claridad en torno a la clasificación de fenómenos específicos. Por ejemplo, el modelo plantea una conexión más estrecha entre trastornos relacionados con sustancias y la desinhibición que entre los trastornos relacionados con sustancias y el antagonismo. Además, el modelo vincula fenómenos exteriorizantes estrechamente alineados que están dispersos en todos los capítulos del DSM y diversas literaturas (por ejemplo, manifestaciones de tendencias antagonistas básicas en niños y adultos, al igual que fenómenos como el trastorno explosivo intermitente).

Por último, considérese el espectro del desapego (evitación de compromiso socioemocional) representado en la Figura 3. De un modo similar a los fenómenos somatiformes, los fenómenos de desapego no se han estudiado tan intensamente como otros espectros importantes. Además, de forma similar a los fenómenos exteriorizantes, el desapego ha estado un poco difuso en las nosologías tradicionales, siendo captado dentro de las características de una serie de trastornos de la personalidad tradicionales. El modelo HiTOP reconoce la evidencia de que el desapego parece ser un espectro importante de la psicopatología del adulto. En consecuencia, el modelo subraya la importancia de comprender la importancia para la salud pública que tiene la evitación socioemocional patológica, por contraposición a difundir esta característica entre constructos que han atraído relativamente menos atención clínica e investigación, en comparación con manifestaciones más floridas de trastornos mentales.

Por debajo del nivel de espectros en la Figura 3 están los niveles que abarcan subfactores y trastornos. Estos conceptos reflejan una mezcla de rubros más tradicionales y con más base empírica. La presencia de designaciones diagnósticas tradicionales en la Figura 3 no es para cosificar estos conceptos (muchos de los cuales son muy heterogéneos, y por tanto necesitan refinamiento empírico), sino más bien, proporcionar una intercomunicación

con las designaciones tradicionales y familiares del estilo del DSM. Como lo implica el modelo, la heterogeneidad de estos fenómenos proporciona oportunidades importantes para aclarar las investigaciones.

Considérese por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad (BPD) que se enuncia por debajo de las categorías exteriorizantes de ansiedad y antagonistas en el modelo operativo HiTOP. El BPD abarca una serie de elementos distinguibles y, como resultado, tiende a asociarse a diversos espectros psicopatológicos^{51,52}. De hecho, la mayor parte de la varianza en el BPD es compartida con otras formas de trastorno mental (más que ser peculiar al mismo) resaltando la importancia de reducir el BPD y constructos similares a sus elementos componentes, y trabajar para reconstituir estos elementos de manera empírica.

Este tipo de conducta de refinamiento se ha estado esclareciendo en literaturas específicas donde se ha llevado a cabo. Por ejemplo, esfuerzos empíricos subyacen a grandes segmentos del modelo de trastorno de personalidad alternativo del DSM-5, y enmarcan la estructura esencial del enfoque del trastorno de personalidad de la ICD-11 en formas que fundamentalmente van más allá de los rubros tradicionales sobre trastorno de personalidad. En términos generales, el modelo HiTOP subraya la utilidad general de este tipo de iniciativa de refinamiento empírico continuada con respecto a los trastornos mentales en general.

EL CONSORCIO PARA LA TAXONOMÍA JERÁRQUICA DE LA PSICOPATOLOGÍA (HiTOP) COMO UN MODELO PARA EL PROGRESO CONTINUO

HiTOP pretende servir de consorcio para organizar y estimular el progreso en un enfoque empírico a la clasificación de los trastornos mentales. Para facilitar este progreso, el consorcio está organizado en una serie de grupos de trabajo. Los rubros del grupo de trabajo no agotan todos los aspectos importantes que se podrían abordar en la clasificación empírica de la psicopatología. No obstante, reflejan temas que han surgido para organizar los esfuerzos actuales de HiTOP. Lo que es importante, la membresía a HiTOP no es cerrada, y hay muchas oportunidades para participar en diversos aspectos de la iniciativa⁴².

Grupo de trabajo de dimensiones de orden superior

Una dificultad importante planteada por el modelo en la Figura 3 es su amplitud. Como lo indica la diferenciación entre la Figura 2 y la Figura 3 (es decir, la distinción entre el detalle y la amplitud), se han llevado a cabo muchos esfuerzos de clasificación empírica comprensiblemente enfocados en espectros específicos de los trastornos mentales. Por arriba del nivel de interiorización en la Figura 3 está el nivel de «súper espectros», que en la actualidad está abierto, en gran parte debido a que las relaciones entre los diversos espectros de la psicopatología siguen siendo un campo activo de investigación empírica. Por ejemplo, recientemente ha habido interés en una dimensión psicopatológica general, de modo similar a la dimensión general observada en la literatura sobre capacidades cognitivas^{53,54}.

Aunque hay pocas dudas de que la variación en los espectros psicopatológicos en general está correlacionada (es decir, a menudo se encuentra multimorbilidad), sigue habiendo aspectos importantes que abordar al contemplar la estructura organizacional de la psicopatología por arriba del nivel de espectro. Por ejemplo, para que un constructo jerárquico sea “verdaderamente general”, su influencia en los constructos por debajo del mismo en una jerarquía debiera ser relativamente uniforme. Contrario a su conceptualización, la magnitud de la influencia del factor de la psicopatología general sobre constructos específicos por debajo de la misma no necesariamente ha sido uniforme. Por ejemplo, Caspi et al⁵³ modelaron un factor general de psicopatología y encontraron que se asociaba principalmente a fenómenos psicóticos. Lahey et al⁵⁴ también modelaron un factor general de psicopatología, pero encontraron que se asociaba sobre todo a fenómenos que correspondían en general al subdominio de angustia de la interiorización (pese a que no estudiaron específicamente fenómenos psicóticos).

Estas diferenciaciones entre diversas representaciones del factor general de psicopatología pueden relacionarse con problemas técnicos importantes en torno al significado y la interpretación de un factor general. Por ejemplo, han surgido problemas técnicos en la literatura sobre diferencias individuales en el desempeño en las pruebas cognitivas. En esta literatura, ahora se entiende que formas de modelar

factores generales (por ejemplo, utilizar un modelo estructural bifactorial frente a uno jerárquico), y formas de comparar modelos (por ejemplo, basado en índices de ajuste), difieren en formas sutiles pero importantes de muchos enfoques tradicionales para el modelado estructural⁵⁵⁻⁵⁷. Estos problemas aún no se han abordado con detalle en la literatura sobre psicopatología y, por tanto, son el centro de interés de la actividad actual del grupo de trabajo de orden superior.

Asimismo, observamos que la amplitud de la psicopatología en diversos estudios de posibles factores generales es menor que la amplitud de la psicopatología abarcada en la Figura 3. Cómo evaluar de manera eficiente (y por tanto tener la oportunidad para modelar) toda la amplitud de la psicopatología cubierta por la Figura 3 plantea un reto importante, y abrumador. Además, el modelo actual no abarca el espectro del neurodesarrollo (por ejemplo, discapacidad intelectual, trastornos del espectro del autismo, trastornos de aprendizaje), los trastornos neurocognitivos y los trastornos parafilicos.

Grupo de trabajo para el desarrollo de medidas

Muchas medidas existentes evalúan diferentes aspectos del esquema HiTOP (véase <https://psychology.unt.edu/hitop>). No obstante, hasta la redacción de este artículo, no existe una medida exhaustiva diseñada para evaluar toda la amplitud de los trastornos mentales abordados en la Figura 3. El grupo de trabajo de desarrollo de medidas en HiTOP fue creado para abordar este problema en forma directa. Las metas relacionadas pero distintivas del grupo de trabajo en medición son: a) desarrollar simultáneamente medidas para todas las dimensiones de síntomas propuestas y rasgos de la personalidad abarcados por HiTOP en el servicio de refinar empíricamente el modelo durante el trabajo estructural riguroso desde el punto de vista psicométrico, y b) con base en este trabajo, desarrollar herramientas clínicas útiles concebidas para permitir a investigadores y psiquiatras practicantes evaluar de manera fiable, válida y eficiente todos los componentes del modelo HiTOP.

En el servicio de construir herramientas clínicamente útiles, lo cual es una meta transferible importante del HiTOP en forma más general, surge una serie de problemas de medición fundamentales. Enumeramos solo algunos aquí para dar una idea de algunas de las dificultades que se afrontan.

Por ejemplo, si la conceptualización de los trastornos mentales es dimensional, ¿deberían utilizarse omisiones excluyentes (u otras técnicas adaptativas) para mejorar la eficiencia de la evaluación (de un modo similar a las omisiones excluyentes concebidas sobre una base razonada para mejorar la eficiencia de la evaluación tradicional de categorías a través de entrevista estructurada)? Tradicionalmente, los enfoques dimensionales en la psicopatología se han relacionado más íntimamente con cuestionarios por contraposición a estrategias de evaluación mediante entrevistas (debido a las conexiones intelectuales e históricas cercanas entre la psicometría y el desarrollo de cuestionarios). ¿Cómo se pueden desarrollar enfoques y entrevistas —a menudo favorecidos en contextos de investigación clínica— que reflejen conceptualizaciones más dimensionales (por ejemplo, la Entrevista Estructurada para el Modelo de Cinco Factores⁵⁸ y la Entrevista para los Síntomas Afectivos y la Ansiedad³⁸)? Además, la evaluación de las categorías tradicionales a través de entrevista suele modularizarse; solo se utilizan módulos específicos en muchas evaluaciones, lo cual es congruente con los constructos elegidos como objetivo. ¿Puede o debiera la evaluación dimensional modularizarse del mismo modo? ¿Es esto incluso posible o conveniente, dada la evidencia representada en la Figura 3, de que todas las variedades de psicopatología están correlacionadas positivamente? Por último, ¿cómo pueden las manifestaciones sintomáticas transitorias y las características de rasgo de inadaptación crónica integrarse continuamente en un solo instrumento?

Grupo de trabajo sobre personalidad normal

La semejanza entre el modelo presentado en la Figura 3 y modelos bien establecidos de variación en la personalidad humana, sobre todo en el prominente Modelo de Cinco Factores⁵⁹, está clara. Esta semejanza no es accidental, sino más bien refleja las formas en las cuales la personalidad forma la infraestructura empírica para el desarrollo de variedades específicas de síntomas de trastornos mentales⁵⁹. No obstante, surge una serie de aspectos interesantes e importantes al reconocer la naturaleza entrelazada de la variación en la personalidad y la psicopatología.

Por ejemplo, como se observó antes, el modelo en la Figura 3 refleja conexiones

empíricas basadas en la literatura existente que fueron enmarcadas por constructos que varían en su supuesta periodicidad asociada. Por tradición, el DSM enmarca algunos trastornos como más episódicos (por ejemplo, trastornos afectivos) y otros trastornos son más del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos de la personalidad). Apartándonos de este acto de decreto histórico, ¿cuáles en realidad son las diferencias entre constructos de personalidad más de estado de ánimo, y constructos más de síntomas agudos? Ambos parecen importantes en la conceptualización exhaustiva de casos, pero, en la práctica y de manera empírica, ¿cuáles estrategias podrían ayudar a separar las similitudes y diferencias, y a la vez unificarlas también en un modelo más exhaustivo? Estas son las clases de problemas que caen en el ámbito del grupo de trabajo en personalidad normal de HiTOP.

Grupo de trabajo sobre utilidad

Implícita en la articulación del tipo de modelo representado en la Figura 3 es que este modelo tiene utilidad, es decir, que puede hacer algún trabajo útil en el mundo que ayude a impulsar la investigación y la práctica clínica. La función del grupo de trabajo en utilidad es realizar este potencial de manera explícita. Podría mencionarse una serie de ejemplos, pero los que parecen particularmente destacados implican conexiones de fenotipos psicopatológicos empíricos con mecanismos neurales y variantes genómicas, dadas las prioridades de financiamiento contemporáneas. La iniciativa de investigación biomédica (por ejemplo, las organizaciones de financiación que enmarcan el paradigma básico como el US National Institutes of Health) prioriza el rol de procesos biológicos fundamentales para abordar los problemas en salud pública. Esta priorización refleja el éxito de este paradigma para abordar muchos problemas de salud durante el Siglo XX. Por consiguiente, hay un sustancial interés en inversión económica y en comprender las bases neurales de los trastornos mentales manifiestos.

Los constructos de HiTOP tienen un papel clave que desempeñar para avanzar esta iniciativa. Por ejemplo, la iniciativa RDoC a veces se ha criticado porque proporciona una guía limitada en la conceptualización de los trastornos mentales clínicos en sí. Esto de alguna manera puede reflejar una disyuntiva entre lo que el RDoC pretende lograr, y lo que los investigadores están buscando. Según nuestra inter-

pretación, el RDoC pretendía enfocar la atención y el esfuerzo a constructos neurobiológicos más fundamentales como temas promisorios para la investigación. La intención no era necesariamente reconceptuar la psicopatología fenotípica⁶⁰. De esta manera, HiTOP representa una contraparte necesaria y conveniente a la RDoC. La interfaz entre los constructos neurobiológicos del RDoC y los constructos más fenotípicos de HiTOP representa un medio clave de conectar la estructura y el proceso para la comprensión de los trastornos mentales.

Grupo de trabajo sobre transferencia clínica

Aunque las nosologías tradicionales están enmarcadas por designaciones categóricas, los enfoques dimensionales en psicopatología también son claramente parte integrante de la práctica clínica. Las estrategias de intervención psicosocial y farmacológica suelen ser eficaces porque rastrean agrupamientos clínicamente destacados de dimensiones de síntomas⁶¹. De hecho, la conceptualización dimensional y las estrategias de intervención correspondiente supuestamente (aunque no de manera explícita) son la esencia de la práctica clínica⁶². El cribado suele ser una cuestión de igualar la intensidad de la presentación con la intensidad de la intervención. En la práctica clínica sistemática, la decisión clave no es típicamente “tratar o no tratar”. Más bien, la decisión clave es “¿qué nivel de intervención se adapta mejor a este nivel de necesidad?”

Para considerar un ejemplo específico, las personas que presentan problemas por uso de sustancias no son clínicamente homogéneas en su nivel de problemas y necesidad correspondiente para un enfoque de tratamiento específico (de hecho, la conceptualización más dimensional del DSM-5 respecto al trastorno por uso de sustancias refleja esta realidad). En cambio, presentaciones más leves a menudo pueden tratarse efectivamente a través de la destoxicación ambulatoria (presuponiendo estabilización médica); presentaciones más graves a menudo se benefician de enfoques más estructurados (por ejemplo, hospitalización parcial); y presentaciones muy graves a menudo precisan por lo menos una hospitalización inicial (por ejemplo, para fines de estabilización médica. Como este ejemplo lo pone en claro, conceptualizar las presentaciones de uso de sustancias como “presentes frente a ausentes”, fundamentalmente se contrapondría

a la práctica clínica sistemática y responsable⁶³. El grupo de trabajo en transferencia clínica funciona para hacer más explícitos estos tipos de consideraciones dimensionales, y para ayudar a difundir enfoques orientados a dimensiones específicas a los profesionales clínicos de la línea del frente.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Recientemente ha habido un considerable interés en los enfoques empíricos para la clasificación de los trastornos mentales. Este interés ha surgido por diversos motivos, pero supuestamente, la consideración global y motivo global es ubicar la clasificación en un campo de juego empírico, por contraposición a basarse más en consideraciones políticas que influyan en iniciativas nosológicas tradicionales, como el proceso de revisión del DSM.

Este movimiento de clasificación empírica es bien intencionado, pero persisten muchas dificultades. Por ejemplo, ¿será el progreso resultado de un enfoque distribuido, o de un enfoque más centralmente organizado? En muchas ciencias, un enfoque distribuido facilita el progreso. Los laboratorios compiten por recursos, y buscan reproducir el trabajo de otros laboratorios. Sin embargo, la clasificación de los trastornos mentales presenta diferentes clases de dificultades científicas y prácticas. Por ejemplo, existe una necesidad de conceptualizar toda la amplitud de la materia temática. Esta necesidad probablemente es más precisa que muchas más iniciativas científicas focales. Es decir, una clasificación fragmentada tendría utilidad limitada para representar todo el panorama, y representar todo el panorama es una meta clave en abordar las limitaciones de los esquemas existentes (por ejemplo, la naturaleza generalmente fragmentada de los esfuerzos de investigación basados en categorías).

El Consorcio HiTOP se formó como una forma de abordar esta necesidad de amplitud y coherencia, íntimamente basada en datos. Sin embargo, HiTOP, al igual que las iniciativas anteriores al mismo, es un consorcio de profesionales clínicos humanos, científicos y académicos, cada uno con sus propias perspectivas singulares, además de sus metas compartidas. Aunque enfocado escuetamente en el rol de los datos para adjudicar controversias nosológicas a través de sus principios⁴², ¿cómo navegará HiTOP en la nueva evidencia que, después de todo, no es au-

tointerpretada? Somos optimistas de que estas dificultades pueden (y de hecho deben) superarse, pues moverse hacia un enfoque más empírico es decisivo para la salud intelectual y credibilidad del campo en última instancia.

La siguiente fase en el desarrollo de HiTOP y el campo más amplio de la clasificación psicopatológica empírica puede probar ser un parte aguas para llegar a un enfoque basado en datos para las preguntas antiguas sobre clasificación, y por tanto, un sistema que integre y unifique tanto la investigación como la práctica clínica en salud mental.

AGRADECIMIENTOS

R.F. Krueger es respaldado por el US National Institutes of Health, NIH (R01AG053217, U19AG051426), y la Templeton Foundation; A.J. Shackman por la US NIH (DA040717 y MH107444) y la University of Maryland, College Park; A. Wright por el US National Institute of Mental Health, NIMH (L30MH101760); N.C. Venables por el US National Institute of Drug Abuse (T32DA037183); U. Reininghaus por la Netherlands Organization for Scientific Research (451 - 13-022). Las opiniones expresadas en este artículo son de los autores y no necesariamente reflejan las de las fuentes de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blashfield R. The classification of psychopathology: neo-kraepelinian and quantitative approaches. Berlin: Springer, 1984.
2. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
3. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
4. Lubke GH, Miller PJ. Does nature have joints worth carving? A discussion of taxometrics, model-based clustering and latent variable mixture modeling. *Psychol Med* 2015;45:705-15.
5. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Categories versus dimensions in personality and psychopathology: a quantitative review of taxometric research. *Psychol Med* 2012;42:903-20.
6. Elahi A, Perez Algorta G, Varese F et al. Do paranoid delusions exist on a continuum with subclinical paranoia? A mul-

ti-method taxometric study. *Schizophr Res* 2017;190:77-81.

7. Liu RT. Substance use disorders in adolescence exist along continua: taxometric evidence in an epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol* 2017;45:1577-86.
8. Liu RT. Taxometric evidence of a dimensional latent structure for depression in an epidemiological sample of children and adolescents. *Psychol Med* 2016;46:1265-75.
9. Morton SE, O'Hare KJM, Maha JLK et al. Testing the validity of taxonomic schizotypy using genetic and environmental risk variables. *Schizophr Bull* 2017;43:633-43.
10. Witte T, Holm-Denoma J, Zuromski K et al. Individuals at high risk for suicide are categorically distinct from those at low risk. *Psychol Assess* 2017;29:382-93.
11. Waller NG, Ross CA. The prevalence and biometric structure of pathological dissociation in the general population: taxometric and behavior genetic findings. *J Abnorm Psychol* 1997;106:499-510.
12. Watson D. Investigating the construct validity of the dissociative taxon: stability analyses of normal and pathological dissociation. *J Abnorm Psychol* 2003;112:298-305.
13. Carragher N, Krueger RF, Eaton NR et al. ADHD and the externalizing spectrum: direct comparison of categorical, continuous, and hybrid models of liability in a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1307-17.
14. Conway C, Hammen C, Brennan PA. A comparison of latent class, latent trait, and factor mixture models of DSM-IV borderline personality disorder criteria in a community setting: implications for DSM-5. *J Pers Disord* 2012;26:793-803.
15. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:537-50.
16. Vrieze SI, Perlman G, Krueger RF et al. Is the continuity of externalizing psychopathology the same in adolescents and middle-aged adults? A test of the externalizing spectrum's developmental coherence. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:459-70.
17. Walton KE, Ormel J, Krueger RF. The dimensional nature of externalizing behaviors in adolescence: evidence from a direct comparison of categorical, dimensional, and hybrid models. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:553-61.
18. Wright AGC, Krueger RF, Hobbs MJ et al. The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol* 2013;122:281-94.
19. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
20. Forbes MK, Baillie AJ, Schniering CA. Where do sexual dysfunctions fit into the

- meta-structure of psychopathology? A factor mixture analysis. *Arch Sex Behav* 2016;45:1883-96.
21. Kramer MD, Arbisi PA, Thuras PD et al. The class-dimensional structure of PTSD before and after deployment to Iraq: evidence from direct comparison of dimensional, categorical, and hybrid models. *J Anxiety Disord* 2016;39:1-9.
 22. Klein DN, Kotov R. Course of depression in a 10-year prospective study: evidence for qualitatively distinct subgroups. *J Abnorm Psychol* 2016;125:337-48.
 23. Lubke GH, Luningham J. Fitting latent variable mixture models. *Behav Res Ther* 2017;98:91-102.
 24. Masyn KE, Henderson CE, Greenbaum PE. Exploring the latent structures of psychological constructs in social development using the dimensional-categorical spectrum. *Soc Dev* 2018;12:82-6.
 25. Eaton NR, Krueger RF, South SC et al. Contrasting prototypes and dimensions in the classification of personality pathology: evidence that dimensions, but not prototypes, are robust. *Psychol Med* 2011;41:1151-63.
 26. Zachar P, Krueger R, Kendler K. Personality disorder in DSM-5: an oral history. *Psychol Med* 2015;46:1-10.
 27. Hopwood CJ, Kotov R, Krueger RF et al. The time has come for dimensional personality disorder diagnosis. *Personal Ment Health* 2018;12:82-6.
 28. Forbes M, Tackett J, Markon K et al. Beyond comorbidity: toward a dimensional and hierarchical approach to understanding psychopathology across the life span. *Dev Psychopathol* 2016;28:971-86.
 29. Lello L, Avery SG, Tellier L et al. Accurate genomic prediction of human height. *bioRxiv* (in press).
 30. von Eye A, DeShon RP. Directional dependence in developmental research. *Int J Behav Dev* 2012;36:303-12.
 31. Kendler KS. A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;20:77-83.
 32. Okbay A, Baselmans B, De Neve J et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 2016;48:624-33.
 33. Markon KE. How things fall apart: understanding the nature of internalizing through its relationship with impairment. *J Abnorm Psychol* 2010;119:447-58.
 34. Jonas K, Markon K. A model of psychosis and its relationship with impairment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:1367-75.
 35. Wakschlag LS, Estabrook R, Petittlerc A et al. Clinical implications of a dimensional approach: the normal: abnormal spectrum of early irritability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:626-34.
 36. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100:316-36.
 37. Möller HJ, Bandelow B, Volz HP et al. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:725-36.
 38. Waszczuk M, Kotov R, Ruggero C et al. Hierarchical structure of emotional disorders: from individual symptoms to the spectrum. *J Abnorm Psychol* 2017;126:613-34.
 39. Chmielewski M, Watson D. The heterogeneous structure of schizotypal personality disorder: item-level factors of the schizotypal personality questionnaire and their associations with obsessive-compulsive disorder symptoms, dissociative tendencies, and normal personality. *J Abnorm Psychol* 2008;117:364-76.
 40. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:875-84.
 41. Venables NC, Yancey JR, Kramer MD et al. Psychoneurometric assessment of dispositional liabilities for suicidal behavior: phenotypic and etiological associations. *Psychol Med* 2018;48:463-72.
 42. Stony Brook School of Medicine. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP). <https://medicine.stonybrook-medicine.edu/HITOP>
 43. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (Hi-TOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
 44. Forbes M, Kotov R, Ruggero C et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
 45. Carpenter WT, Bustillo JR, Thaker GK et al. The psychoses: cluster 3 of the proposed metastructure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2025-42.
 46. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
 47. Kotov R, Watson D, Krueger RF et al. Thought disorder spectrum of the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): bridging psychosis and personality pathology. Submitted for publication.
 48. Tyrer P, Crawford M, Mulder R. Reclassifying personality disorders. *Lancet* 2011;377:1814-5.
 49. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
 50. Krueger R, Tackett J. The externalizing spectrum of personality and psychopathology: an empirical and quantitative alternative to discrete disorder approaches. In: Beauchaine T, Hinshaw S (eds). *Oxford handbook of externalizing disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2015:79-89.
 51. Eaton NR, Krueger RF, Keyes KM et al. Borderline personality disorder co-morbidity: relationship to the internalizing-externalizing structure of common mental disorders. *Psychol Med* 2011;41:1041-50.
 52. Sharp C, Wright AG, Fowler JC et al. The structure of personality pathology: both general ('g') and specific ('s') factors? *J Abnorm Psychol* 2015;124:387-98.
 53. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
 54. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017;16:142-4.
 55. Morgan GB, Hodge KJ, Wells KE et al. Are fit indices biased in favor of bi-factor models in cognitive ability research?: a comparison of fit in correlated factors, higher-order, and bi-factor models via Monte Carlo simulations. *Intelligence* 2015;3:2-20.
 56. Eid M, Geiser C, Koch T et al. Anomalous results in G-factor models: explanations and alternatives. *Psychol Methods* 2017;22:541-62.
 57. Murray AL, Johnson W. The limitations of model fit in comparing the bi-factor versus higher-order models of human cognitive ability structure. *Intelligence* 2013;41:407-22.
 58. Trull TJ, Widiger TA, Burr R. A structured interview for the assessment of the five-factor model of personality: facet-level relations to the axis II personality disorders. *J Pers* 2001;69:175-98.
 59. Widiger TA, Presnall JR. Clinical application of the five-factor model. *J Pers* 2013;81:515-27.
 60. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
 61. Waszczuk MA, Zimmerman M, Ruggero C et al. What do clinicians treat: diagnoses or symptoms? The incremental validity of a symptom-based, dimensional characterization of emotional disorders in predicting medication prescription patterns. *Compr Psychiatry* 2017;79:80-8.
 62. Helzer J, Kraemer H, Krueger R. The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol Med* 2006;36:1671-80.
 63. Gastfriend DR, Mee-Lee D. The ASAM patient placement criteria: context, concepts and continuing development. *J Addict Dis* 2003;1:1-8.

DOI:10.1002/wps.20566z

Clasificación cuantitativa como psicopatología (re-)descriptiva

Considérense estos contrastes identificados en el artículo de Krueger et al¹: autoritativo frente a empírico, ex cathedra (dogmático) frente a basado en evidencia, y tradición frente a empirismo. Es una palabrería poderosa, que indica que los miembros del consorcio para Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (HiTOP) están argumentando a favor del giro copernicano de su generación en distinción al sistema que lo precede.

Como es bien sabido, Freud describió su logro como una revolución intelectual², los neo-kraepelinianos utilizaron lenguaje revolucionario en contra de los psicoanalistas que los antecedieron³, y ahora los están utilizando en contra de los neo-kraepelinianos.

Sin duda los lectores tendrán una gama de reacciones a estos contrastes. Si la reacción “esta es una hazaña por investigadores clínicos para remplazar al DSM y la ICD con modelos dimensionales analíticos de factores utilizados en pruebas psicológicas” representara un extremo de un proceso continuo bipolar y el otro extremo fuese “esta es una revolución científica heroica”, dudo que muchos lectores estarían de acuerdo sin reservas con cualquiera de los dos polos, pero es posible que se inclinen más hacia un lado que al otro. Aduciré que “hazaña” es una atribución demasiado antagonista y la transición propuesta sería más atractiva a los psiquiatras si se utilizaran alternativas diplomáticas a la metáfora “revolución”.

Con respecto a la hazaña, importar tradiciones de investigación de la psicología científica hacia la psiquiatría no solo tiene un precedente histórico; ha sido históricamente importante. Para ilustrarlo, considérese a E. Kraepelin, un arquitecto pionero en la clasificación psiquiátrica, y a R. Spitzer, quien fue la fuerza impulsora para la creación del DSM-III y el DSM-III-R.

El plan profesional de Kraepelin se inspiró por su contacto con el fundador de la psicología científica, W. Wundt. Desde sus primeros días en el campo, Kraepelin quería orientar la psiquiatría alejándola de hipótesis anatómicas especulativas y reduccionismo, y remplazarla con los métodos experimentales y conceptos utilizados en psicología científica⁴. Su psi-

copatología descriptiva debía mucho a la estrategia de Wundt de desestructurar estados psicológicos complejos en componentes que son más medibles.

Spitzer se especializó en psicología en la Universidad Cornell. En su biografía, H. Decker⁵ informa que Spitzer se formó como psicoanalista, pero sus intereses radicaban en desarrollar entrevistas estructuradas y escalas de evaluación. Comenzó su carrera académica en el Departamento de Higiene Mental del estado de Nueva York en la Unidad de Investigación Biométrica, con la dirección del psicólogo J. Zubin. El propósito de la unidad era avanzar el estudio cuantitativo de la psicopatología⁶. La naturaleza psicológica de las primeras investigaciones de Spitzer se documenta además por sus colaboraciones con J. Endicott, un psicólogo que tuvo formación en psicometría.

En términos actuales, Kraepelin y Spitzer adoptaron por separado un enfoque interdisciplinario. Con respecto a la clasificación, no ha sido tan malo para la psiquiatría esporádicamente tomar nota de lo que los psicólogos científicos están haciendo y reconsiderar las prácticas actuales, y no se requiere una hazaña.

Volviendo a la revolución, muchos psiquiatras, entre ellos Spitzer⁷, afirmarían que están al tanto de que los problemas psiquiátricos ocurren con grados de gravedad y que la diferenciación entre lo normal y lo anormal puede ser confusa. De hecho, se podría aducir que una dimensionalidad manifiesta es fundamental para la psicopatología descriptiva. Comprenderla es un requisito previo para el uso de componentes de un sistema de clasificación categórica. Si tal es el caso, más que una revolución, el modelo HiTOP es visto mejor como un intento de transferir conocimiento precedente de la psicopatología a algo más preciso y sustantivo. Una desventaja de la charla revolucionaria es que resalta la discontinuidad entre el pasado y el presente, a menudo alejando la atención de las múltiples continuidades⁸.

Iluminada por la luz de la dimensionalidad, nuestra comprensión de la psicopatología puede expandirse en formas útiles e interesantes. El artículo de Krueger et al resalta una expansión en el alcance de las

preguntas de investigación planteadas. Aquí me gustaría discutir otro campo de expansión. Al hacerlo, explicaré lo que se quiere decir con mi título “Clasificación cuantitativa como psicopatología redescritiva”.

Comienzo dando un ejemplo de la psicopatología descriptiva: la descripción del trastorno por pánico. Después que se introdujo la imipramina a finales de la década de 1950, trabajando en el Hospital Hillside en Long Island, D. Klein y M. Fink comenzaron a prescribir el fármaco a pacientes para conocer su mecanismo de acción⁹. En una retrospectiva histórica basada en entrevistas con Klein, F. Callard¹⁰ relata el tratamiento del paciente por Klein y Fink que se convertiría en el paciente registrado en la unidad con trastorno por pánico.

El terapeuta que remitió al paciente consideraba que tenía esquizofrenia, pero Klein no estaba de acuerdo, describiéndolo como ansioso, dependiente y demandante. Después de cuatro semanas de tratamiento con imipramina, ni el paciente, ni su terapeuta residente, ni el psiquiatra supervisor consideraron que la medicación había hecho alguna diferencia. El personal de la sala no estaba de acuerdo, pero no estaban seguros por qué. Finalmente, una enfermera observó que el paciente ya no corría a la estación de enfermería varias veces al día porque temía que estaba muriendo.

Durante gran parte del Siglo XX, los síntomas de pánico fueron una característica comúnmente manifiesta en la población de fenotipos psiquiátricos, pero se observaron como parte de una neurosis de ansiedad coherente. Klein y Fink redescubrieron estos síntomas al establecer un límite alrededor de ellos, separando así lo que llamaron ansiedad episódica de ansiedad anticipatoria. Con esta redesccripción, aun cuando el pánico por mucho tiempo había sido una manifestación de fondo del panorama psiquiátrico, se desplazó a un primer plano.

La psicopatología descriptiva se ha ridiculizado como un énfasis superficial en las manifestaciones superficiales. Sin embargo, una redesccripción satisfactoria también es un logro conceptual de naturaleza sintética en el sentido de Kant: guía la forma para la adquisición de información que no está contenida en la propia

descripción. Por ejemplo, una vez que Klein y Fink consideraron el pánico como un trastorno diferente de la preocupación y la evasión, aprendieron que el problema principal en la agorafobia no es el temor a espacios abiertos, sino el temor a sufrir otro ataque de pánico. Su descubrimiento de que algunos pacientes también evitaban teatros abarrotados hubiera sido una manifestación desconcertante de la agorafobia pero no del trastorno por pánico.

La iniciativa de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) con su atención a la causalidad, podría representar el abandono de la psicopatología descriptiva, pero es igualmente compatible con la aspiración antirreduccionista del RDoC de que los mecanismos serán mapas para ubicar nuevas descripciones en el panorama psiquiátrico. Lo mismo es aplicable a HiTOP. Proporcionar una meta-estructura de cómo encajan las cosas, proporciona algunas opciones para reconocer nuevos patrones. HiTOP tiene una ventaja inmediata con respecto al modelo RDoC pues no tiene que traducir los hallazgos biológicos en descripciones psicológicas; ya es psicológico.

Sin embargo, utilizar una taxonomía es solo una parte de comprender la psicopatología, inclusive la psicopatología des-

criptiva. Por consiguiente, no es realista esperar que las correlaciones estadísticas puedan hacer todo el trabajo descriptivo. Con respecto al trastorno por pánico, Klein sostuvo que la enfermera de la sala que informó que el paciente registrado en la unidad ya no corría a la estación de enfermería, era una buena observadora. Esta fue su primera clave para describir lo que llamaron un patrón psiquiátrico. Fue seguido de observaciones prolongadas de lo que el paciente hacía y decía, cómo reaccionaba a otros y cómo otros reaccionaban a él.

Cabe esperar que buenos observadores notarán algunas de las claves que presenta una jerarquía dimensional exhaustiva, reconocer los patrones y someterlos a estudios de validación. Conceptos como trastorno límite de la personalidad y trastorno narcisista de la personalidad están tan enraizados que se afirman por sí mismos cuando se presentan determinadas manifestaciones. HiTOP ofrece un método para echar un segundo vistazo. En condiciones ideales, profesionales clínicos y científicos podrían aprender a ver de nuevo algo que ha estado allí ante ellos por mucho tiempo, y dejar que los guíe a otras cosas que no reconocieron antes.

Peter Zachar

Auburn University Montgomery, Montgomery, AL, USA

El autor desea agradecer a S. Lillienfeld por sus comentarios reflexivos a un borrador previo a este comentario.

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Freud S. *A general introduction to psychoanalysis*. New York: Liveright, 1920.
3. Wender PH, Klein DF. *Mind, mood, and medicine*. New York: Farrar Straus Giroux, 1981.
4. Engstrom EJ, Kendler KS. *Am J Psychiatry* 2015;172:1190-6.
5. Decker HS. *The making of DSM-III: a diagnostic manual's conquest of American psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2013.
6. Zubin J, Salzinger K, Fleiss JL et al. *Annu Rev Psychol* 1975;26:621-71.
7. Spitzer RL. *Schizophr Bull* 1982;8:592.
8. Zachar P. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry II: Nomenclature – definition of illness, history, validity, and prospects*. New York: Oxford University Press, 2012:21-34.
9. Klein DF, Fink M. *Am J Psychiatry* 1962;119:432-8.
10. Callard F. *Osiris* 2016;31:203-26.

DOI:10.1002/wps.20558

Las dimensiones encajan en los datos, pero ¿pueden los profesionales clínicos encajar en las dimensiones?

El artículo de Krueger et al¹ es impresionante y erudito. Se podría decir que es demasiado erudito, pues al profesional clínico promedio le resultará difícil anclar su práctica clínica a los datos adjuntos ofrecidos. Pero los argumentos planteados son científicamente incontrovertibles. Los datos para casi todos los trastornos psiquiátricos, si no es que todos, indican que su descripción dimensional se acerca más a la verdad que una categórica. La sección clave en este artículo para la mayoría de los lectores en la práctica es la “transferencia clínica”, y aquí el grupo de trabajo va a tener que trabajar más duramente. ¿En qué grado el sistema dimensional se puede adaptar, transformar o forzar, dependiendo del punto de partida, en la toma de decisiones clínicas?

Aquí hay un paralelo histórico interesante. En el Reino Unido, a finales de la década de 1950 y principios de la de 1960, hubo lo que suele llamarse el debate Platt-Pickering, representado en las columnas

de *The Lancet*. Esto arrinconó al campeón cerebral (dimensional), G. Pickering, en una esquina, contra el pugilista clínico (categórico), R. Platt, en la otra. Aunque no hubo golpes que ocasionaran fuera de combate, el debate fue un espectáculo fascinante, ilustrado por embates de estoque y los contra-ataques por dos protagonistas austeros pero un poco irritables, siempre diplomáticos pero cada uno mostrando incredulidad ante la aparente estupidez del otro.

Su debate fue en torno a la clasificación de la hipertensión arterial. Lo que mejor se consideraba como una variable continua² o mejor se describía como dos poblaciones categóricas, una más extensa con presión arterial normal, y una más pequeña con hipertensión³? Pickering planteó el caso de que la presión arterial es una característica de distribución continua sin separación nítida entre lo normal y lo anormal. Platt insistía en que las personas con presión arterial muy alta eran un grupo

separado que representaba la enfermedad, hipertensión, y que este hecho podía explicarse potencialmente por las características genéticas; propuso un gen mendeliano dominante. Esta teoría genética no fue respaldada y el centro vital de Pickering arrasó con los argumentos antiguos: “La nueva perspectiva, de la cual nosotros y nuestros colaboradores en gran parte somos responsables, es que la hipertensión esencial representa una desviación cuantitativa y no una cualitativa de la norma”⁴.

Esto resuena fuertemente con el debate actual en torno a las dimensiones en psiquiatría. En el debate Platt-Pickering, los profesionales clínicos —y, nos atrevemos a decir, el propio *The Lancet*⁵— estaban del lado de Platt. Después de todo, si estaba en lo correcto, facilitaría mucho más su trabajo. El diagnóstico categórico puro siempre es mejor que los rodeos dimensionales. Lo que los investigadores del modelo Taxonomía Jerárquica de la

Psicopatología (HiTOP) necesitan hacer es demostrar al clínico que el enfoque dimensional tiene una verdadera utilidad clínica; esto no son rodeos. Tenemos algunos indicios. Por consiguiente, en el caso del trastorno de la personalidad, que en suma es el diagnóstico dimensional en la ICD-11 y se considera como un cambio de paradigma genuino⁶, es importante saber que cuanto más grave es el trastorno tanto mayor es su persistencia y su repercusión en el funcionamiento social a largo plazo⁷.

Sin embargo, esto solo describe el pronóstico. ¿Puede un diagnóstico dimensional ayudar al tratamiento? De nuevo, tenemos algunos hallazgos alentadores. La depresión leve no es un diagnóstico formal pero produce mucho sufrimiento. Fácilmente se acomoda en un proceso continuo dimensional y podría ser un trastorno adecuado para tratamiento, y en un metanálisis reciente hay cierta evidencia, aunque todavía no sólida, de que los tratamientos psicológicos son eficaces aquí⁸. ¿Se aplicaría esto también al tratamiento farmacológico? Probablemente no, y, para que esto sea apropiado, posiblemente tendría que seleccionarse un punto más alto en la dimensión⁹.

Los profesionales clínicos naturalmente son conservadores cuando se trata de diagnóstico y clasificación, y siempre hay al principio una resistencia al cambio. Pero si se puede demostrar que hay una ventaja definida en un enfoque dimensional, que puede dar lugar a un detalle mejor y más fino del tratamiento, entonces puede obtener la aprobación. Tal vez será necesario contar primero con sistemas paralelos que permitan hacer comparaciones entre los enfoques categórico y dimensional.

Sin embargo, habrá inquietudes constantes en la práctica clínica cuando no hay indicaciones claras para la toma de decisiones que ofrezca el sistema diagnóstico. Krueger y sus colaboradores señalan acertadamente que las propuestas finas recientes de los criterios de dominio de investigación,

cualquiera que sea su utilidad para identificar constructos neurobiológicos, no ayudan a la toma de decisiones. Aunque el equipo de HiTOP puede ir más adelante y tener éxito en su objetivo de “conectar estructura y proceso” para explicar los trastornos mentales, el profesional clínico que trabaja en el terreno solo puede mirar con desconcierto cualquier sistema que, no obstante que esté bien cimentado en la ciencia empírica, todavía no proporciona respuestas a preguntas clave. ¿Cuándo está la alteración evidente dentro del rango de la normalidad? ¿En qué etapa de un sistema dimensional de un diagnóstico importante está justificada la coerción en el tratamiento? ¿Cuándo es correcto considerar la presentación simultánea de trastornos como comorbilidad o más bien como parte del mismo espectro (por ejemplo, ansiedad-depresión)?

Estos no son temas de debate académicos. El avance terapéutico a menudo ocurre por serendipia, pero también necesitamos contar con un sistema de clasificación que ayude a la ciencia empírica a enfocarse en aspectos específicos de la eficacia. Así que, en vez de que la psiquiatría utilice el popurrí actual de intervenciones generales en poblaciones heterogéneas que dan resultados equívocos, podríamos mirar hacia adelante a la “utilidad enfocada específica de diagnóstico”. La posible utilidad de la quinina en el paludismo se descubrió por azar pero, como el paludismo era una enfermedad claramente identificada, fue posible, incluso a mediados de la década de 1860, demostrar que todos los alcaloides derivados de la cinchona —quinina, quinidina, cinchonina y cinchonidina— tenían la misma eficacia en el tratamiento de la enfermedad. Recuérdese, en esta época de la historia, que el paludismo fue identificado mediante los mismos procedimientos que utilizamos hoy día en psiquiatría.

Los investigadores de HiTOP pueden sentir que está fuera de su competencia entrar en los terrenos terapéuticos y de otras

intervenciones, pero necesitan percatarse de su importancia. La clasificación más antigua y satisfactoria en psiquiatría ha sido la dimensional de la discapacidad intelectual basada en el coeficiente intelectual. Aunque esto se ha modificado correctamente de diversas maneras para tomar en cuenta el funcionamiento adaptativo, durante más de un siglo esta clasificación ha permitido que tenga lugar la ubicación, el apoyo y el tratamiento adecuados para personas en cada uno de los grupos dimensionales.

¿Qué hay sobre el desenlace a largo plazo del debate Platt-Pickering, que Pickering por lo general asumió que había ganado? En la actualidad, el diagnóstico más común en cardiología en la clasificación de la ICD-10 es la hipertensión esencial, de manera que los partidarios de Platt pueden ahora afirmar algún tipo de victoria. Así que, en 60 años a partir de ahora, ¿se verá que las dimensiones habrán triunfado o las clasificaciones psiquiátricas serán esencialmente las mismas que hoy día? Si Krueger y sus colaboradores pueden avanzar con más aspectos clínicos prácticos que se sumen a su ayuda a la ciencia, las cosas ciertamente cambiarán.

Peter Tyrer

Centre for Psychiatry, Imperial College, London, UK

1. Krueger R, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Pickering G. *Lancet* 1960;275:170.
3. Platt R. *Lancet* 1959;274:1092.
4. Oldham PD, Pickering G, Fraser Roberts JA et al. *Lancet* 1960;275:1085-93.
5. Editorial. *Lancet* 1959;274:895-6.
6. Widiger TA, Oltmanns JR. *Personal Ment Health* 2016;10:120-2.
7. Tyrer P, Tyrer H, Yang M et al. *Personal Ment Health* 2016;10:76-83.
8. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A et al. *Br J Psychiatry* 2014;205:268-74.
9. Maj M. *Br J Psychiatry* 2011;199:85-6.

DOI:10.1002/wps.20559

HiTOP debe cumplir los requisitos de uso de la ICD para que pueda aspirar a remplazarla

Como lo describen Krueger et al¹, el enfoque adoptado por el consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) trata de explicar que las dimensiones fundamentales de los trastornos mentales es importante. Estoy de acuerdo

sobre todo por la importancia inmediata de identificar conexiones entre expresiones manifiestas de los trastornos mentales y mecanismos neurales y varianza genómica, y considero que HiTOP tiene una contribución importante que hacer en este sentido.

Al mismo tiempo, no creo que HiTOP pueda tener éxito como un enfoque aislado. Al igual que con el proyecto Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) promovido por el US National Institute of Mental Health (NIMH), parece importante no sobre-

vender HiTOP o pretender que describe un sistema de clasificación en sí que será capaz de remplazar a la ICD o al DSM en algún momento en el futuro inmediato. Aunque el NIMH ha vuelto a su retórica inicial² para aclarar que RDoC es realmente un modelo para investigación, el artículo de Krueger et al cometen el mismo error con HiTOP.

El artículo también está matizado por la repetición tendenciosa de la afirmación de que la ICD y el DSM son clasificaciones “basadas en consenso”, “autoritativas”, “políticas”, en contraste con HiTOP, que es “empírico” y “científico”. Tales caracterizaciones, aunque tal vez desde el punto de vista retórico sean útiles para promover un nuevo enfoque, realmente son inexactas, lo mismo que la caracterización ampliamente repetida y falsa de que el DSM-I y el DSM-II son psicoanalíticos⁴, o el mensaje inicial sobre RDoC que caracterizaba al DSM de manera explícita y a la ICD por implicación como las causas de la falta de avances espectaculares en comprender la etiología de los trastornos mentales y proporcionar tratamientos curativos². La denigración similar de este artículo de clasificación “autoritativa” por contraposición a “empírica” parece estar basada débilmente, en los hechos de que: a) la ICD-11 y el DSM-5 (y RDoC) son patrocinados por instituciones; b) grupos de trabajo de expertos desarrollaron estas propuestas iniciales para los cambios a las versiones previas de las clasificaciones; y c) hubo una exigencia institucional de cierto grado de continuidad en las diferentes versiones.

Por lo que respecta al primer punto, el desarrollo y mantenimiento de clasificaciones internacionales para la salud y la estandarización de procedimientos diagnósticos son funciones constitucionales centrales asignadas a la Organización Mundial de la Salud (WHO) a través del tratado internacional acordado por 194 países integrantes. No está claro por qué ser un “consorcio” sin una estructura de autoridad formal clara o una institución responsable haría que el HiTOP fuese inherentemente superior en relación con estas tareas. Por lo que respecta al segundo punto, una función explícita de los grupos de trabajo, tanto para la ICD-11 como para el DSM-5 fue llevar a cabo un análisis bastante riguroso del estado de la evidencia actual. Krueger et al están en lo correcto, no obstante, en que el rango de posibilidades para transformar las clasificaciones fue en cierto grado limitado por la adopción de elementos a priori de la

estructura existente, como la existencia de agrupamientos separados de los trastornos afectivos y los trastornos por ansiedad.

La mayor parte de los resultados presentados en el artículo en apoyo a los modelos de dimensión jerárquica de HiTOP están basados en una serie de técnicas interrelacionadas que incluyen análisis taxométrico, análisis de clase latente, análisis de grupo y análisis de factores. Aunque estas pueden ser herramientas estadísticas poderosas y refinadas, no se apegan a una verdad absoluta. Siguen requiriendo interpretación por expertos humanos. El hecho de que la estructura de autoridad de HiTOP y los criterios específicos para la evaluación no sean transparentes o explícitos (al menos con base en este artículo) no significa que la evidencia no se esté sintetizando e interpretando con base en criterios de expertos.

Para la WHO, una exigencia de continuidad explícita entre la ICD-10 y la ICD-11, como mínimo en forma de interacción clara, se basa en uno de los principales propósitos de la ICD —proporcionar un modelo para recolectar y notificar estadísticas en salud— así como la necesidad de información sanitaria global, nacional y local longitudinal. Los gobiernos de los países integrantes de la WHO cada vez han integrado más la ICD en procesos clínicos y políticas que se relacionan con la cobertura de la atención sanitaria y reembolso, servicios sociales y beneficios para la discapacidad⁵, y también les preocupa la continuidad de los datos de salud y la aplicación continua de leyes y normativas. Sin embargo, el artículo adolece de una falta de familiaridad con el funcionamiento de la WHO y los propósitos de la ICD-11. Aun cuando Krueger et al incluyan la ICD-11 en el grueso de sus caracterizaciones, toda la información específica del artículo sobre clasificaciones “tradicionales”, “autoritativas”, es obtenida del DSM-5. Esto tal vez refleje el hecho de que solo 10 de los 45 autores del artículo provienen de fuera de Estados Unidos y ninguno proviene de un país en vías de desarrollo.

La WHO, de hecho, no “sostiene, a través de la tradición y la autoridad putativa, que los trastornos mentales estén organizados en entidades diagnósticas separadas”. Recientemente hemos escrito de manera explícita y con gran detalle sobre la mejor correspondencia de los enfoques dimensionales con los datos observados³. La naturaleza categórica del sistema de la ICD es necesaria para su aplicación en estadísticas de salud global y en muchos casos para su

uso en contextos clínicos (por ejemplo, elegibilidad, selección del tratamiento). En la mayoría de los países, proporcionar atención médica diferente a los exámenes sistemáticos y servicios preventivos es consecuencia de un diagnóstico calificador. Otras decisiones relevantes suelen ser categóricas (sí/no) aun cuando la información que subyace a ellas es dimensional, se debe imponer un umbral. La inclusión de trastornos mentales en la ICD facilita la coordinación con la clasificación de otros trastornos, así como la búsqueda de mecanismos relacionados de etiología, fisiopatología y comorbilidad de procesos patológicos. También proporciona una base para la paridad de los trastornos mentales con otros tipos de trastornos de la salud⁵. Los trastornos mentales en la ICD-11 deben seguir la misma serie de reglas estructurales y taxonómicas que el resto de la clasificación.

Dentro de las limitaciones de un sistema categórico, la ICD-11 ha hecho considerables esfuerzos para integrar constructos dimensionales en la clasificación de los trastornos mentales, lo cual ha sido posible por las innovaciones estructurales específicas en comparación con la ICD-10. Un ejemplo que se describe en el artículo es la incorporación de la clasificación dimensional de trastornos de la personalidad^{6,7}. Asimismo, los subtipos de esquizofrenia en la ICD-10 (por ejemplo, paranoide, hebefrénica, catatónica) han sido remplazados por una serie de calificaciones de síntomas (por ejemplo, síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas cognitivos) que pueden aplicarse a todos los trastornos psicóticos primarios⁸. Una categoría para la depresión ansiosa basada en dos dimensiones correlacionadas pero diferentes se ha incorporado en la versión de la clasificación de los trastornos mentales de la ICD-11 para los contextos de atención primaria. Estas innovaciones impulsarán la ICD-11 en la dirección vislumbrada por HiTOP, pero es posible que puedan experimentarse como más complejas que el enfoque puramente categórico que están remplazando, lo cual puede estimular la resistencia entre profesionales clínicos y sistemas de salud.

Aunque la WHO parece estar tomando en cuenta este reto de manera directa dentro de las limitaciones estructurales y taxonómicas de la ICD, hay una considerable cantidad que HiTOP podría considerar a fin de facilitar transformaciones adicionales de esta índole. Presuponiendo que se han

identificado las dimensiones correctas, gran parte del trabajo es necesario para traducir los resultados de la investigación a nivel de grupo en medidas y umbrales que sean predictoras a nivel individual³. Aunque Krueger et al sostienen “una mayor utilidad relativa y precisión empírica de las conceptualizaciones continuas de los trastornos mentales”, se ha realizado muy poca investigación dirigida a desarrollar herramientas que puedan demostrarse como robustamente válidas como una base para tomar decisiones de atención sanitaria individual.

Cualquier sistema dimensional que pretenda remplazar las clasificaciones “autoritativas” necesitaría demostrar que

es apto para el propósito en una amplia gama de funciones para las cuales el mundo utiliza la ICD.

Geoffrey M. Reed

Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Los puntos de vista expresados en este comentario son del autor y no necesariamente representan las políticas o posturas oficiales de la WHO.

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Insel T. Transforming diagnosis. <https://www.nimh.nih.gov>.

3. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. *Psychol Sci Public Interest* 2017; 18:72-145.
4. Cooper R, Blashfield RK. *Psychol Med* 2016;46:449-56.
5. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
6. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. *Lancet* 2015;385:717-26.
7. Hopwood CJ, Kotov R, Krueger RF et al. *Personal Ment Health* 2018;12:82-6.
8. Gaebel W. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8.
9. Goldberg DP, Reed GM, Robles R et al. *J Affect Disord* 2017;213:199-206.

DOI:10.1002/wps.20560

“¿Tirar al bebé con el agua del baño?” Limitaciones conceptuales y metodológicas del enfoque HiTOP

Exploraciones más refinadas de la estructura dimensional y jerárquica de orden superior de la psicopatología se han convertido en una forma complementaria interesante para desarrollar una mejor clasificación de los trastornos mentales y reducir la comorbilidad artificial.

El trabajo impresionante del Consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Patología (HiTOP) con el artículo de su misión¹ proporciona evidencia de avances considerables en comparación con sugerencias previas, y subraya el potencial de tales enfoques no solo para mejorar los modelos clasificatorios futuros con mayor utilidad para la investigación y la práctica, sino también para el desarrollo de mejores instrumentos de evaluación psicométrica para la psicopatología. Sin embargo, por impresionante que tal enfoque pudiera parecer a primera vista, hay la necesidad de puntualizar varias limitaciones de advertencia sobre el uso de este modelo.

En el nivel conceptual, resaltamos primero que toda esta comorbilidad no es “un problema”, sino una característica clínica de pacientes significativa para el tratamiento y manejo². La creencia de que las personas padecen sólo un trastorno subyacente es implausible y engañosa. La utilidad del enfoque del consorcio HiTOP podría radicar en reducir en cierto grado lo que se ha denominado comorbilidad “artificial”, debido a los criterios superpuestos en nuestros sistemas actuales de clasificación.

En segundo lugar, el modelo estructural jerárquico tiene una limitación seria: está

basado casi exclusivamente en instrumentos de evaluación tradicionales (escalas dimensionales, entrevistas) de estudios transversales. Haciendo a un lado la amplia gama de problemas psicométricos generales inherentes, resaltamos que tales escalas simplemente reflejan una imagen “instantánea” subjetiva-verbal del nivel de síntoma-trastorno que una persona refiere en un momento de la investigación. Tan esencial como pudiera ser tal instantánea para un primer paso “impresionista” de un trastorno sincrónico, ciertamente no permite decidir sobre un diagnóstico relevante para el tratamiento sin tomar en cuenta los antecedentes del paciente (por ejemplo, los síndromes depresivos no se pueden equiparar con diagnósticos de depresión mayor o incluso de cualquier trastorno afectivo o mental).

En tercer lugar, el enfoque HiTOP no capta adecuadamente la naturaleza de los trastornos mentales como disfunciones — hasta ahora insuficientemente comprendidas — de los procesos psicológicos básicos así como las “perturbaciones” asociadas en las funciones del cerebro a nivel de célula y sistemas³. Los primeros intervienen centralmente en los procesos conductuales, cognitivo-afectivos de síntomas somáticos que en la actualidad se utilizan para definir los trastornos mentales. Las últimas “perturbaciones” pueden describirse mejor como diversos tipos de disfunciones fluctuantes en circuitos neurales estructurales y funcionales complejos que intervienen en el procesamiento de la información y la regulación de las emociones.

La identificación de las vías causales comunes tiene relevancia central para un sistema diagnóstico mejorado. Permiten identificar los factores y mecanismos que intervienen en el inicio, la progresión y el mantenimiento de los trastornos mentales. Modelos propuestos de tales mecanismos proporcionan guía para mejores estrategias de investigación y la derivación de mejores intervenciones, dirigidas a interrumpir las vías causales³.

Ejemplos promisorios provienen de la investigación de la psicosis. En un modelo de estadificación clínica, el estado de riesgo o sintomático de un paciente puede evaluarse para derivar intervenciones ajustadas que abarcan desde la prevención selectiva primaria en subgrupos asintomáticos (etapa 0) y sujetos con alto riesgo (etapa 1), tratamiento demasiado temprano en el primer episodio (etapa 2) o pacientes psicóticos con recaídas (etapa 3), para mantener el tratamiento en pacientes que no remiten (4)⁴.

Tales modelos también existen para otras facetas de la psicopatología como ansiedad, depresión o uso de sustancias, proporcionando guía específica sobre las intervenciones tempranas dirigidas. El modelo de “progresión de síntomas - aparición de comorbilidad”^{3,5} resalta los signos y síntomas iniciales de temor y ansiedad en el desarrollo de trastornos mentales y una estadificación basada en incrementos desde manifestaciones “comórbidas” circunscritas en la infancia hasta constelaciones diagnósticas más complejas (trastornos por ansiedad múlti-

ples, depresión concomitante y trastornos por uso de sustancias) más adelante en la adolescencia o en la edad adulta. Además de una gama de factores de vulnerabilidad en diversos niveles y en diferentes periodos de desarrollo, la psicopatología inicial en sí comprende una cascada causal (por ejemplo, mayor desmoralización e inactividad a consecuencia de evitación de promover la depresión)⁶. Este modelo tiene implicaciones directas para las intervenciones terapéuticas y preventivas.

Por consiguiente, la primera advertencia de las taxonomías de orden superior como la recomendada por el consorcio HiTOP es que en el mejor de los casos, son una pieza complementaria de evidencia descriptiva que pudiera resultar útil para reducir la comorbilidad artificial. Sin embargo, no reflejan la verdadera naturaleza de desarrollo dinámico de los trastornos mentales y pudieran incluso ser un obstáculo para desarrollar mejores intervenciones dirigidas a la causa.

Con respecto a las limitaciones metodológicas, no nos referimos aquí a las múltiples limitaciones matemáticas y estadísticas de los enfoques dimensionales y jerárquicos de orden superior que precisan cautela^{7,8}. Más allá de éstas, la evidencia más rotunda en contra de estos modelos proviene de investigaciones prospectivas-longitudinales que revelan la inestabilidad de la estructura de orden superior asumida y los espectros en el curso del tiempo⁷. A lo largo del eje del desarrollo, la estructura de las dimensiones de orden superior se modifica significativamente, tanto dentro de factores como a través de espectros. La suposición de que esta inestabilidad pudiera deberse a una fiabilidad limitada de las evaluaciones es implausible y también argumentaría en contra de tales modelos de orden superior en general.

Además, la afirmación de que las medidas dimensionales tienen ventajas con respecto a los datos categóricos es trivial. Simplemente proporcionan más información y, por tanto, son preferibles en cualquier enfoque⁹. Suponiendo que los modelos estructurales jerárquicos basados en datos dimensionales puedan por sí mis-

mos conducir a una mejor clasificación de los trastornos mentales y “resolver el problema de la comorbilidad”, es como “tirar al bebé con el agua del baño” y eclipsa aspectos importantes, dadas las suposiciones subyacentes y la falta de consideraciones del desarrollo. Esto no invalida la utilidad adicional y el potencial de tales enfoques, pero indica que estos modelos en el mejor de los casos son complementarios de otros principios y fuentes de evidencia.

Sin duda, en comparación con modelos previos más sencillos, el modelo HiTOP ha aumentado la amplitud y la especificidad (por ejemplo, espectros para el trastorno cognitivo y el desapego). Sin embargo, las extensiones también producen nuevas incongruencias, como aumentar la “distancia” entre las dimensiones interiorizante y exteriorizante, aunque los trastornos exteriorizantes podrían implicar vías interiorizantes precedentes (y viceversa). Además, tan atractiva e impresionante como pueda ser la ilustración visual de una nueva taxonomía de la psicopatología, el uso de nuevas palabras por antiguas podría aumentar el riesgo de que los hallazgos de investigación ya establecidos carezcan de consideración en el futuro.

Por otra parte, diagnósticos “somatiformes” (descartados en el DSM-5) se reintroducen sin explicar el fundamento. Este grupo específico también sirve de ejemplo para la dificultad —incluso transversal— de encontrar una estructura general coherente de la psicopatología. Los síndromes somatiformes de manera diferencial (es decir, según género y grupo de edad) asociados a una amplia gama de trastornos que se difunden en el modelo HiTOP (ansiedad, psicosis, hipomanía, trastorno por estrés postraumático y muchos otros diagnósticos no mencionados en el modelo)⁷, lo que complica la implementación del modelo.

En conclusión, los modelos dimensionales y jerárquicos de orden superior de la psicología como el ambicioso modelo HiTOP, en el mejor de los casos son una forma complementaria para desarrollar una mejor clasificación de los trastornos mentales para investigación y la práctica.

Su potencial utilidad radica en reducir la comorbilidad artificial y derivar mejores instrumentos de evaluación psicométrica transversales.

Sin embargo, HiTOP proporciona escasa guía específica hacia nuestra meta final, es decir, una clasificación de trastornos mentales basada en factores causales y mecanismos que intervienen en la aparición inicial de los trastornos mentales y su progresión en el curso del tiempo. Su debilidad inherente sigue siendo el énfasis excesivo en la psicopatología transversal y el descuido de vías de desarrollo dinámicas y aspectos del diagnóstico diferencial relevantes para el tratamiento y el manejo.

Hans-Ulrich Wittchen^{1,2}, Katja Beesdo-Baum^{1,3}

¹Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany; ³Behavioral Epidemiology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Fava GA, Tossani E, Bech P et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23:92-101.
3. Wittchen H-U, Knappe S, Andersson G et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23:28-40.
4. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
5. Shear MK, Bjelland I, Beesdo K et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16(Suppl. 1):S52-64.
6. Beesdo K, Bittner A, Pine DS et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:903-12.
7. Wittchen H-U, Beesdo-Baum K, Gloster A et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18:189-203.
8. Wittchen H-U, Beesdo K, Gloster AT. *Psychol Med* 2009;39:2083-9.
9. Wittchen H-U, Höfler M, Gloster AT et al. In: Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al. (eds). *The conceptual evolution of DSM-5*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2010:119-43.

DOI:10.1002/wps.20561

Dialéctica de la cantidad y la calidad en psicopatología

Krueger et al¹ proporcionan una perspectiva nueva y compleja sobre la división perenne entre los enfoques categóricos y dimensionales para la concepción y la clasificación de los fenómenos psicopatológicos.

Escribiendo por parte del recién establecido Consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) abordan de manera crítica la “nosología oficial”, sobre todo según se ejemplifica en el DSM-5. Este último manual es criticado por ser “autoritativo”, guiado por psiquiatras y no inmune a consideraciones “sociopolíticas” para preservar y presentar una perspectiva dogmática de la psicopatología como una disciplina que consiste en entidades discretas nomotéticas o taxones separados. En contraste, los autores resaltan las probables ventajas empíricas de adoptar la postura alternativa sobre los trastornos mentales como un proceso continuo de variación cuantitativa que puede organizarse de manera jerárquica en varios espectros y dimensiones de orden superior.

Krueger et al sostienen que la investigación reciente, metodológicamente más fuerte que sus predecesoras, abrumadoramente respalda el modelo cuantitativo-dimensional de los trastornos mentales, y consideran que esta última está apta ya para traducirse de manera ubicua al ejercicio clínico. Recomiendan ubicar este modelo de clasificación psicopatológica en “un campo de juego empírico” en vez de perpetuar la nosología “tradicional”, ejemplificada por el proceso de revisión del DSM.

Gran parte de la evidencia que apoya estas propuestas proviene del análisis cuantitativo exhaustivo de la investigación taxométrica publicada por Haslam et al². Este análisis se basó en un examen detallado y un análisis secundario de 177 artículos que, cuando se combinaron, comunicaron un total de 39,9% resultados taxónicos. Sin embargo, los autores concluyeron que después del control estadístico de factores de confusión, la prevalencia “verdadera” de hallazgos taxónicos fue de solo 14%, principalmente en los dominios de esquizotipia, autismo y trastornos por uso de sustancias. Afirmar que las mejoras históricas en la calidad metodológica de estudios taxométricos,

sobre todo el uso de datos de comparación simulados y el índice vinculado de adaptación de la curva de comparación, han contribuido a una notable reducción de los hallazgos taxónicos.

Hay dos posibles salvedades a esta vertiente de razonamiento. En primer lugar, el análisis puramente estadístico y la interpretación de los datos no sustituye a un estudio comparativo de la vida real bien diseñado en poblaciones clínicas evaluadas de acuerdo con el modelo dimensional jerárquico ilustrado por Krueger et al y la nosología categórica “tradicional” de la ICD-10 o el DSM-5. Los criterios de las variables en tal estudio hipotético deberían incluir elección de tratamiento, pronóstico y estado funcional de los participantes. Hasta donde tengo entendido, aún no se ha diseñado o realizado tal estudio.

Mi segunda advertencia tiene que ver con la aplicabilidad del esquema dimensional cuantitativo a la mayor parte de los trastornos psicóticos (marginamente mencionados en el artículo de Krueger et al). Desde el punto de vista histórico, la evolución de la clasificación de estos trastornos ha tomado un camino opuesto al de los trastornos no psicóticos comunes. La teoría de la “psicosis unitaria” ha sido dominante en la psiquiatría europea alrededor de mediados del Siglo XIX, asociándose a los nombres de su primer exponente A. Zeller y sus primeros críticos W. Griesinger y K. Kahlbaum. Postulaba un proceso continuo de diferentes etapas en un proceso patológico unitario, que finalmente terminaba en una desintegración completa de la vida mental. Fue sobre este trasfondo que E. Kraepelin sintetizó las tres entidades preexistentes de hebefrenia, catatonía y demencia paranoide en un solo concepto, y propuso en 1896 la dicotomía del espectro unitario en entidades separadas de demencia precoz y locura maniaco-depresiva. Rebautizada como esquizofrenia por E. Bleuler en 1908, la primera entidad fue descrita como “el grupo de las esquizofrenias”, que K. Leonhard subdividió en formas sistemáticas y no sistemáticas, cada una de las cuales constaba de muchos subtipos separados³. Notablemente, ha habido un resurgimiento reciente del modelo continuo de los trastornos psicóticos⁴, que a su vez ha sido criticado como “cientí-

ficamente no demostrado y clínicamente impráctico”⁵.

A este momento, añadiré mi propia opinión del problema: ¿Puede una clasificación de trastornos mentales anclarse en lo biológico? Esto es dudoso, al menos en el futuro previsible, pues: a) los objetos clasificados en psiquiatría son conceptos explicativos, es decir, entidades abstractas más que organismos físicos; b) las unidades taxonómicas de “trastornos” en el DSM-IV, el DSM-5 y la ICD-10 no forman jerarquías; c) las clasificaciones psiquiátricas actuales no contienen conceptos supraordinados organizados a nivel superior. Dejando a un lado el problema complejo de validez de las categorías, los criterios para evaluar las clasificaciones psiquiátricas deben presentar un interés pragmático en su relevancia y utilidad clínica⁶: capacidad para distinguir entre síndromes y entre grados de su expresión en pacientes individuales; adaptabilidad a diferentes poblaciones y entornos culturales; fiabilidad; facilidad cognitiva de uso; y reducción del estigma. Mi predicción es que los enfoques cuantitativos/dimensionales y los taxonómicos/separados para la clasificación de los trastornos mentales se mantendrán dialécticamente conectados como el “yin” y el “yang”.

Una herramienta metodológica eminentemente adecuada para investigación empírica es el análisis de la estructura latente del grado de membresía (GoM)⁷, que permite la agregación de medidas clínicas o neurocognitivas en un número estricto de “tipos puros” (taxones) que representan series nebulosas, más que categorías separadas, y asigna a cada individuo una puntuación de afinidad cuantitativa que indexa el grado en el cual semeja a cada uno de los taxones. Mi grupo de investigación ha estado utilizando el GoM para separar una cohorte extensa de pacientes con esquizofrenia en subtipos con base en medidas neurocognitivas y para especificar la afinidad de cada paciente con alguno de los taxones⁸.

Me viene a la memoria el postulado hegeliano⁹ sobre la transición (“cambio de fase”) de la acumulación de cambios cuantitativos para una nueva calidad. Esto resume mi impresión de la estimulante argumentación presentada en el artículo de Krueger et al.

Asen Jablensky

Division of Psychiatry, University of Western Australia School of Medicine, Perth, WA, Australia

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Haslam N, Holland E, Kuppens P. *Psychol Med* 2012;42:903-20.
3. Leonhard K. *Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology*. Wien: Springer, 1999.
4. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
5. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM et al. *Br J Psychiatry* 2010;197:423-5.
6. Kendell R, Jablensky A. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
7. Woodbury MA, Manton KC. *Soc Methods Res* 1978;18:126-63.
8. Hallmayer J, Kalaydjieva L, Badcock J et al. *Am J Hum Genet* 2005;77:468-76.
9. Hegel GWF. *Phenomenology of spirit*. Oxford: Oxford University Press, 1977.

DOI:10.1002/wps.20562

Después del fracaso del DSM: investigación clínica sobre el diagnóstico psiquiátrico

La investigación clínica sobre el diagnóstico psiquiátrico ha fallado desde 1980 hasta ahora. Desde la era del DSM-III hacia delante, la investigación sobre nosología clínica ha sido irrelevante. Contrario a las afirmaciones hechas en 1980 con el DSM-III, la fiabilidad diagnóstica no condujo a la validez diagnóstica, pues la fiabilidad se convirtió en un fin en sí misma. La profesión psiquiátrica se complació en estar de acuerdo acerca de cómo definir diagnósticos psiquiátricos, se rehusó a hacer cambio adicional alguno. El proceso se cosificó en el DSM-III y DSM-IV, de manera que fueron infrecuentes cambios importantes y cuando ocurrieron, se basaron en opiniones más que en investigación científica sólida replicada. Los cambios menores se defendían con pasión, pese a datos científicos aceptables que los apoyaban¹.

En suma, el principal obstáculo para el progreso científico es, y ha sido, el sistema de diagnóstico DSM. En 1980, el DSM-III prometió impulsar el avance de la psiquiatría, definiendo criterios claros para su mejora con la investigación. Ahora, el DSM-5 está basado en definiciones no científicas que los líderes de la profesión se rehúsan a modificar con base en investigación científica.

Esta perspectiva puede verse como herética, pues todavía no es aceptada por la corriente tradicional de la American Psychiatric Association (APA). Sin embargo, no toda la psiquiatría estadounidense está de acuerdo con la APA. Es importante que el liderazgo del US National Institute of Mental Health (NIMH) haya criticado firmemente el DSM-5 tras su publicación, y anunciado que ya no financiaría investigación utilizando criterios del DSM. En cambio, los directivos del NIMH propusieron un enfoque alternativo para investigación: los criterios de do-

minio de investigación (RDoC). El principal problema con esta última estrategia es que renuncia en general a la investigación clínica sobre el diagnóstico, afirmando que la investigación debería comenzar con conceptos basados en el cerebro. Los dos extremos son cuestionables: el enfoque del DSM es clínico pero no científico; el enfoque del NIMH es científico pero no clínico. La profesión todavía está a la espera de un enfoque científico para la investigación clínica sobre el diagnóstico.

El artículo de Krueger et al² refleja una respuesta positiva a este estado lamentable de problemas. Los líderes clave de este consorcio se involucraron en la desafortunada controversia de rasgos frente a trastornos de la personalidad en el DSM-5³. Son investigadores que recomendaron seguir los datos científicos hacia un cambio en la nosología de la personalidad a favor de los rasgos. Fracasaron. Ahora proponen un consorcio para conducir y promover una nosología con base empírica en psiquiatría. Faltaba este proyecto desde hace tiempo.

Nuestro dilema actual era previsible. Podemos aprender de las primeras críticas al DSM, como H. van Praag. En 1993, mientras estaba en pleno auge el proceso del DSM-IV, escribió⁴: “La clasificación de los trastornos psiquiátricos importantes de hoy día es tan confusa como se utilizó hace unos 30 años. Tomando en cuenta todo esto, la presente situación es peor. En ese tiempo, los psiquiatras al menos se percataban del caos diagnóstico que reinaba y muchos de ellos no tenían en gran estima el diagnóstico, de cualquier manera. Ahora el caos está codificado y por tanto mucho más oculto.... No hay nada malo en basar el primer proyecto de una taxonomía operacionalizada en opinión de expertos, etc. Sin embargo, hay que abstenerse de proceder más en esa

vía. No obstante, esto es exactamente lo que ocurrió, etc. creo firmemente que 1) se debería establecer una moratoria inmediata a cualesquiera modificaciones adicionales basadas en opiniones de expertos en el diagnóstico, etc. y que 2) los cambios futuros deberían basarse únicamente en la investigación”.

Una característica importante de la ideología del DSM es el rechazo del concepto de una jerarquía de diagnóstico, sobre la base debatible de que no podemos tener jerarquías si no contamos con etiología. Si desconocemos las causas de las enfermedades, no podemos decir cuáles deberían diagnosticarse de preferencia a otras. Esa perspectiva ignora la importancia de diferenciar enfermedades con muchos síntomas de aquellas con pocos. Si ocurre un síntoma como uno de veinte en una enfermedad, y uno de dos en otra, entonces la primera debería descartarse antes de diagnosticar la segunda. No es biológicamente lógico diagnosticar el trastorno por pánico “comórbido” cada vez que alguien tiene un ataque de pánico en el contexto de un episodio depresivo o maniaco. Los síntomas de pánico suelen ser causados por estados de ánimo, más que ser una enfermedad independiente separada. Ya asumimos este método con delirios y alucinaciones; si ocurre en estados de ánimo, no diagnosticamos esquizofrenia. Esta es una excepción en el sistema del DSM, no obstante, que se rehúsa a utilizar la misma lógica para otros estados psicopatológicos.

De ahí que resulten dos problemas, de nuevo como describió van Praag hace décadas: “nosologomanía”⁵ (es decir, la creación de muchas definiciones diagnósticas científicamente inválidas) y muchas “comorbilidades falsas”⁶. De hecho, el concepto de “comorbilidad” fue introducido por Feinstein en 1970 como un

concepto que significa la presentación simultánea de dos enfermedades independientes no relacionadas⁷. La presentación simultánea de ansiedad y depresión no reúne los requisitos para una comorbilidad, o son síntomas del mismo trastorno (como la depresión neurótica) o reflejan un trastorno que produce otro (como en la depresión mixta, donde la ansiedad es causada por el estado mixto).

La jerarquía propuesta por este consorcio surge de la literatura de la personalidad. Incluye conceptos que pueden ser relevantes a la personalidad, pero que son menos relevantes a las enfermedades afectivas o psicóticas. La dimensionalidad es relevante en ambos casos, pero tal vez en formas diferentes. Por ejemplo, la mejor investigación clínica respalda la dicotomía entre la esquizofrenia y las enfermedades maniaco-depresivas. Además, los conceptos exteriorizante/interiorizante no capturan muchas de las manifestaciones de la enfermedad maniaco-depresiva, como la existencia de estados mixtos. Ubicar la “manía” como parte de un trastorno “interiorizante” es cuestionable. La diferenciación entre enfermedad bipolar y depresión “unipolar” se supone en la taxonomía jerárquica, mientras que esta distinción tiene validez cuestionable con base en la mejor investigación clínica disponible.

En consecuencia, la propuesta de una jerarquía cuantitativa es bienvenida, pero cómo se establezca precisará más atención a alguna investigación que no parece haberse incluido en la taxonomía operativa proporcionada en el artículo de Krueger et al.

Se ha propuesto desde la década de 1970 un enfoque alternativo que surge de la investigación sobre las enfermedades afectivas y psicóticas⁸. He sugerido una versión modernizada de ese enfoque⁹. En esta propuesta, la jerarquía de los trastornos mentales implicaría estados maníacos (enfermedad bipolar) en la parte superior de la pirámide de diagnóstico, seguida de estados depresivos (depresión unipolar), seguida de esquizofrenia, luego diagnóstico de ansiedad (como la enfermedad obsesiva-compulsiva), luego “trastornos” de la personalidad (como el trastorno límite y el antisocial), después el trastorno por déficit de atención y los diagnósticos de definición reducida (como los trastornos de la conducta alimentaria o las parafilias). El concepto general es que los trastornos más altos en la jerarquía son polisintomáticos, y producen los síntomas de trastornos más bajos en la jerarquía y por consiguiente los primeros han de descartarse antes de diagnosticar los últimos.

Esta es una enseñanza médica estándar. La formación médica central implica utilizar síntomas para identificar diagnósticos, y no sólo convertir síntomas en diagnósticos, como es el caso del DSM-III en adelante. Luego, esos diagnósticos se organizan en un diagnóstico diferencial, donde se descartan los de orden más alto antes de confirmar los de orden más bajo. El sistema del DSM adopta el enfoque opuesto, lo cual es evidencia poderosa de una observación importante: contrario a lo que afirman muchos de los críticos postmodernistas y antibiológicos de DSM, el

sistema DSM no es del todo representativo del “modelo médico”. De hecho, es bastante anti-médico, según se muestra en su rechazo del concepto de jerarquía.

En suma, es muy valioso el esfuerzo de Krueger et al, pero básicamente está limitado a conceptos de la literatura de la personalidad. Si se expandiera para captar trastornos afectivos y psicóticos, podría comenzar a poner a la profesión en camino a una mejor nosología clínica para el futuro, dejando al DSM en el espejo retrovisor.

S. Nassir Ghaemi

¹Tufts University and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

1. Ghaemi SN. *World Psychiatry* 2013;12:210-2.
2. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
3. Zachar P, Krueger RF, Kendler KS. *Psychol Med* 2016;46:1-10.
4. van Praag HM. *Make-believes in psychiatry or the perils of progress*. New York: Brunner Mazel, 1992.
5. van Praag HM. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:151-8.
6. van Praag HM. *Br J Psychiatry* 1996;168 (Suppl. 30):129-34.
7. Feinstein AR. *J Chronic Dis* 1970;23:455-68.
8. Surtees PG, Kendell RE. *Br J Psychiatry* 1979;135:438-43.
9. Ghaemi SN. *Mood disorders: a practical guide*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

DOI:10.1002/wps.20563

Trastornos interiorizantes: el todo es mayor que la suma de las partes

El consorcio para la Taxonomía Jerárquica de la Psicología (HiTOP) es un grupo de investigadores que trabajan para avanzar la clasificación empírica de los trastornos mentales. En un número previo de esta revista publicaron una descripción concisa del trabajo de su consorcio¹, y ahora exponen una declaración de intención y un resumen de avance².

Los médicos en el campo de la salud mental actúan como si cada trastorno mental fuese una categoría separada —la señora Smith tiene trastorno por pánico; el señor Brown tiene trastorno depresivo mayor— y consideran que el tratamiento y los avances

futuros naturalmente siguen al diagnóstico. En un nivel esto es apropiado y necesario para el manejo ordenado del tratamiento de pacientes individuales, pero en un orden superior esto no es correcto: los síntomas definitorios de cada trastorno mental existen en dimensiones que se extienden desde conjuntos muy leves e incompletos con bienestar, hasta los conjuntos muy graves completos que discapacitan y angustian y no son compatibles con el bienestar.

Las clasificaciones de los trastornos mentales —DSM-5 e ICD-10— en el nivel más simple, son definiciones del umbral en el cual una serie de síntomas se

vuelve suficientemente completa, discapacitante o angustiante para ser de interés clínico, y un indicador de la necesidad de tratamiento. El punto en una dimensión de gravedad creciente donde está justificado un diagnóstico no está señalado por alguna medida externa como un cambio brusco en la fisiopatología o del problema o la discapacidad. El umbral para un diagnóstico en cada clasificación es establecido por expertos convocados para definir y por tanto es un poco arbitrario. Hay un amplio consenso en que los trastornos mentales existen en dimensiones, no categorías, y en 2008 dos miembros que más

tarde se unirían al consorcio HiTOP convocaron a una reunión y editaron un libro trascendental, Enfoques dimensionales para la clasificación diagnóstica, como parte del trabajo de refinamiento del programa de investigación para el DSM-5³.

La investigación multivariable ha indicado que una vulnerabilidad general latente —interiorizante— explica los niveles más frecuentes que fortuitos de comorbilidad de trastorno afectivo y por ansiedad, un hallazgo que se ha reproducido y extendido muchas veces en diferentes series de datos y culturas (obsérvese que la mitad de las personas que cumplen los criterios para un trastorno por ansiedad o depresivo tienen un segundo diagnóstico, y una cuarta parte cumplen los criterios para tres o más).

Por ejemplo, en el consorcio HiTOP, Eaton et al⁴ modelaron siete trastornos interiorizantes en una muestra nacionalmente representativa de 43.093 individuos. En el estudio se utilizó una entrevista diagnóstica estructurada optimizada para abarcar las características definitorias de estos trastornos en el DSM-IV. Encontraron que una estructura de vulnerabilidad de dos dimensiones (ansiedad-temor) para la interiorización encajaba mejor y se reproducía en ambos géneros, rondas de evaluación y en el curso de la vida y los diagnósticos a los 12 meses. Estas vulnerabilidades interiorizantes, no los trastornos individuales, predecían trastornos interiorizantes futuros, intentos de suicidio, angina de pecho y úlcera.

Waszczuk et al⁵ realizaron un estudio basado en la Entrevista para Síntomas Afectivos y de Ansiedad que evaluó, sin las exclusiones habituales, los síntomas de trastorno emocional del DSM-IV y la ICD-10 y otras manifestaciones de trastornos emocionales como desesperanza, desesperación, pérdida de la libido, aislamiento social y autoagresión. En una serie de análisis que fluctuó desde componentes de síntomas hasta estructuras latentes, comunicaron que los componentes dimensionales son mejores predictores de funcionamiento que los diagnósticos categóricos en el DSM-IV, aun cuando la alteración esté explícitamente incluida en diagnósticos clínicos pero no sea parte de estos componentes de síntomas.

Existen dos implicaciones de esta serie de investigaciones. En primer lugar, el hecho de que considerar grupos de trastornos puede ser más informativo que considerar diagnósticos individuales. En segundo lugar, que abrir la investigación para incluir síntomas que en la actualidad

no se incluyen en las clasificaciones puede apuntar a nuevos trastornos o nuevas disposiciones de trastornos existentes y reducir la circularidad de reanalizar datos de entrevistas diseñados para informar las clasificaciones existentes.

Ha habido otros trabajos sobre la clasificación independiente del consorcio HiTOP que son relevantes para el presente Fórum. Como parte del trabajo para el DSM-5 y la ICD-11, un grupo de trabajo⁶, que incluye dos miembros que más tarde se unirían al consorcio HiTOP, exploró la factibilidad de una metaestructura basada en once criterios de validación que comprenden manifestaciones clínicas lo mismo que factores de riesgo (es decir, factores de riesgo genético compartidos; familiaridad; factores de riesgo ambiental específicos compartidos; sustratos neurales compartidos; biomarcadores compartidos; antecedentes temperamentales compartidos; anomalías compartidas en el procesamiento cognitivo o emocional; similitud de síntomas; altas tasas de comorbilidad; evolución de enfermedad; respuesta al tratamiento). Los trastornos del DSM-IV fueron asignados a uno de cinco agrupamientos como una premisa inicial. Equipos de expertos analizaron luego la literatura para determinar similitudes dentro de agrupamientos en los once criterios de validación predeterminados y descubrieron que estas similitudes eran congruentemente mayores que las similitudes entre los grupos.

Los cinco grupos fueron neurocognitivo (identificado principalmente por las anomalías en el sustrato neural), del neurodesarrollo (identificados principalmente por las disfunciones cognitivas tempranas y persistentes), psicosis (identificada principalmente por manifestaciones clínicas y biomarcadores de disfunciones en el procesamiento de información), emocionales/interiorizantes (identificadas principalmente por el antecedente temperamental de emocionalidad negativa) y exteriorizantes (identificados principalmente por el antecedente temperamental de la desinhibición). El grupo de trabajo consideró que podría tener ventajas en la práctica clínica, la administración pública y principalmente de la adopción de tal principio organizador. El orden del capítulo en el DSM-5 se modificó para reflejar esto.

La terapia cognitiva conductual (CBT) computarizada tiene un largo historial de

centrarse en trastornos interiorizantes como un grupo. Newby et al⁷ identificaron diecisiete estudios aleatorizados controlados. Los resultados mostraron que la CBT computarizada “transdiagnóstica” se desempeñaba mejor que las condiciones de control en todas las medidas de resultados después del tratamiento, siendo considerables las magnitudes de efecto para la depresión ($g=0,84$) y las magnitudes de efecto medio para la ansiedad ($g=0,78$) y la calidad de vida ($g=0,48$), equivalente a los beneficios observados en estudios específicos sobre el diagnóstico⁸.

Por último, y una vez más utilizando CBT computarizada “transdiagnóstica”, Mewton et al⁹ evaluaron cambios en el constructo interiorizante utilizando un modelo de rasgo latente longitudinal que comparaba las medias del factor interiorizante antes del tratamiento y después del tratamiento. La reducción de la media estandarizada en el constructo interiorizante con tratamiento fue considerable (magnitud de efecto 1,23, SE = 0,09, $p<0,001$).

Concluimos que el tratamiento dirigido al constructo interiorizante es preferible al tratamiento específico del trastorno. En los trastornos interiorizantes, independientemente de que se esté investigando el pronóstico, alteración o respuesta al tratamiento, el todo es mayor que la suma de las partes.

Gavin Andrews

School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

1. Kotov R, Krueger RF, Watson D. *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
2. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
3. Helzer JE, Kraemer HC, Krueger RF et al. *Dimensional approaches in diagnostic classification*. Arlington: American Psychiatric Association, 2008.
4. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
5. Waszczuk M, Kotov R, Ruggero C et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:613-34.
6. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. *Psychol Med* 2009;39:1993-2000.
7. Newby JM, Twomey C, Yuan Li SS et al. *J Affect Disord* 2016;199:30-41.
8. Andrews G, Basu A, Cuijpers P et al. *J Anxiety Disord* (in press).
9. Mewton L, Hobbs MJ, Sunderland M et al. *Behav Res Ther* 2014;63:132-8.

DOI:10.1002/wps.20564

¿Categorico o continuo? Enseñanzas de la cirugía vascular

R. Krueger y su impresionante equipo internacional de coautores ofrecen un análisis claro y exhaustivo de los problemas actuales en los enfoques¹. Plantean un caso complejo para las ventajas de este enfoque, según se encarna en su modelo para la Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (HiTOP), con respecto a las clasificaciones categóricas ampliamente aceptadas en psiquiatría.

Los problemas como tales no son nuevos. Fueron debatidos ampliamente en las décadas de 1960 y 1970. El psiquiatra y epidemiólogo británico R. Kendell cubrió gran parte del terreno en su libro ahora clásico *El rol del diagnóstico en psiquiatría*². Entonces como ahora la interrogante era si los trastornos mentales se podrían “deslindar” en categorías distintivas o si era mejor describirlos cuantitativamente en una o más dimensiones de cambio continuo. Entonces como ahora la respuesta dependió en parte de la clase de trastorno mental en cuestión y en parte de los métodos estadísticos adoptados. Entonces como ahora la opinión se mantuvo dividida en gran parte a lo largo de líneas profesionales, en la que los psiquiatras estaban a favor de los enfoques categóricos y los psicólogos a favor de los dimensionales (Krueger, al igual que la mayoría de sus coautores, es psicólogo).

Ciertamente existen, como señalan Krueger y sus colaboradores, nuevos factores en juego, algunos positivos y otros negativos. En el lado positivo, se han logrado avances metodológicos importantes. Los métodos estadísticos han avanzado espectacularmente con los avances en la ciencia computacional. La lógica formal, también, tiene un nuevo papel que desempeñar: el modelo semántico de toma de decisiones del filósofo y psicólogo P. Koralus, por ejemplo, ofrece aplicaciones potencialmente interesantes a los trastornos mentales³. En el lado negativo, cincuenta años de experiencia con las categorías psicopatológicas basadas en síntomas han sido desalentadoramente insuficientes para esclarecer los aspectos etiológicos. La promesa de los avances de principios del Siglo XX (con descubrimientos como neurosífilis y enfermedad de Alzheimer) persiste, a pesar de todo el poder de la ciencia contemporánea, en gran parte no cumplido.

¿Deberíamos entonces ser persuadidos por el planteamiento de Krueger et al de que deberían abandonarse las clasificaciones categóricas de los trastornos mentales a favor de la descripción dimensional? Experiencia de otros campos de la medicina parece indicar que no deberíamos.

La cirugía vascular ofrece un caso relevante. Como una especialidad relativamente nueva (la Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland fue fundada en 1966), la cirugía vascular adoptó desde el inicio un enfoque explícitamente basado en evidencia y sigue siendo fuertemente dirigida por la investigación. En este sentido, su clasificación predominantemente categórica de entidades nosológicas (al igual que en la mayor parte de los demás campos de la medicina corporal) le sirvió bien. Donde la psiquiatría ha padecido cincuenta años de frustración, la cirugía vascular ha hecho avances importantes y sostenidos en comprender la fisiopatología de toda una gama de trastornos definidos por categorías, que fluctúan desde el aneurisma aórtico hasta las venas varicosas, con los avances correspondientes en las opciones de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico.

Así que hasta aquí todo bien, parecería, para las entidades nosológicas tradicionales. Sin embargo, una inspección más detallada muestra que, aunque los objetos de interés científico en cirugía vascular son en efecto trastornos categóricamente definidos, la ciencia de la cirugía vascular en muchos casos ha sido de carácter dimensional. El avance en el tratamiento del aneurisma aórtico, por ejemplo, ha dependido decisivamente de estudios cuantitativos de riesgo relativo de muerte por la cirugía vascular y por la ruptura del aneurisma, respectivamente. La variable clave en estos estudios es el diámetro del aneurisma. El riesgo de ruptura aumenta conforme se expande el aneurisma. En la mayoría de las personas esto ocurre con lentitud, y las guías internacionales recomiendan vigilancia anual hasta que el diámetro del aneurisma del paciente llegue a 5,5 centímetros, siendo este el punto en el cual el riesgo de ruptura en los siguientes doce meses (5%) es suficiente para justificar los riesgos de la cirugía⁴.

Por consiguiente, la ciencia quirúrgica vascular hizo progresos combinando los enfoques categóricos con los dimensionales. Enfoques combinados similares siguen adoptándose en la investigación actual sobre el tratamiento del aneurisma aórtico. El objeto de interés sigue siendo la entidad nosológica categóricamente definida “aneurisma aórtico”; las variables clave siguen siendo las variables esencialmente dimensionales de riesgo relativo.

La psicopatología, es verdad, es diferente de, y en ciertos aspectos más compleja que la patología vascular. No hay, por ejemplo, contrapartes en la patología vascular de las dificultades conceptuales que plantea la comorbilidad en psicopatología (reflejada en las dificultades descritas por Krueger et al para establecer una estructura jerárquica estable para su enfoque dimensional). Desde luego, las comorbilidades son comunes en patología vascular, pero las divisiones y distinciones necesarias en gran parte no son problemáticas. Igualmente no problemáticos en patología vascular son los criterios de funcionamiento. Experiencias descriptivamente similares de escuchar voces, por ejemplo, pueden ser para una persona funcionalmente perturbadoras y para otra empoderadoras^{5,6}. Una aorta que se hincha, en cambio, es una alteración funcional de la aorta para cualquiera.

Tales diferencias, no obstante, hacen que el ejemplo de la patología vascular sea más que menos pertinente para la psicopatología. Si el avance en patología vascular se ha logrado con un enfoque categórico y dimensional combinado, es por lo menos probable que se necesite un enfoque similar para lograr un avance con las dificultades más complejas de la psicopatología. El aspecto, de cualquier manera es general. Todas las ciencias logran avances a través de la cuantificación. Pero el avance a través de la cuantificación por lo general ha sido por medio de adición, no de sustitución. Esto es evidente en todas las ciencias médicas y biológicas. También, es evidente en física, ciertamente el paradigma de una ciencia cuantitativa exitosa (considérese el dualismo onda/partícula en mecánica cuántica). ¿Por qué la psicopatología debería ser diferente en algún sentido?

Krueger et al podrían responder: “porque es aquí a donde conduce la ciencia”.

En los párrafos iniciales de su artículo, sostienen en apoyo a su modelo HiTOP el fundamento importante de la ciencia empírica, contrastando esto con lo que describen como la autoridad recibida del DSM. Pero esto es tendencioso. De hecho la base científica específicamente del DSM-5 ha sido muy criticada⁷. Sin embargo, la crítica es en efecto que el DSM-5 se ha desviado de los principios estrictamente basados en evidencia en los cuales se basaron las revisiones anteriores del DSM (y la ICD). Notablemente, el proyecto de Criterios de Dominios de Investigación, aunque agrupado por Krueger et al con el DSM-5, se inspiró de hecho con gran parte de los mismos objetivos del modelo HiTOP para volver a un empirismo en la investigación psicopatológica⁸.

Debiéramos por tanto recibir de buen agrado los avances en la cuantificación de la psicopatología descritos por Krueger et al. Pero deberíamos recibir estos avances como algo que se añade más que despla-

za las clasificaciones categóricas como la base de la ciencia psicopatológica. Se necesitará más para la transferencia efectiva de la ciencia psicopatológica a la práctica. En cirugía vascular, la transferencia ha requerido equipo de trabajo más que la competencia entre profesionales, y la atención a los valores así como a la evidencia⁹. Sin embargo, con respecto a la ciencia, el ejemplo de la cirugía vascular parece indicar que es tiempo para un cambio de conjunción. Durante cincuenta años el enfoque del debate en psicopatología ha sido “categórico o continuo”. El ejemplo de la cirugía vascular parece indicar que es tiempo de pensar en cambio en “categórico y continuo”.

**Kenneth W.M. Fulford^{1,2},
Ashok Handa^{1,3}**

¹St. Catherine's College, Oxford, UK; ²Faculty of Philosophy, Oxford, UK; ³Nuffield Department of Surgical Sciences, J. Radcliffe Hospital, Oxford, UK

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
2. Kendell RE. *The role of diagnosis in psychiatry*. Oxford: Blackwell, 1975.
3. Parrott M, Koralus P. *J Cogn Neuropsychiatry* 2015;20:398-415.
4. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998;352:1649-55.
5. Jackson M, Fulford KWM. *Philos Psychiatry Psychol* 1997;4:41-66.
6. Daalman K, Diederik K, Derks E et al. *Psychol Med* 2012;42:2475-84.
7. Frances A. *Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life*. New York: Morrow, 2013.
8. Insel TR. *Transforming diagnosis*. www.nimh.nih.gov.
9. Handa IA, Fulford-Smith L, Barber ZE et al. *The importance of seeing things from someone else's point of view*. *BMJ Careers*, August 15, 2016.

DOI:10.1002/wps.20565

Utilidad clínica de las guías diagnósticas de la ICD-11 para los trastornos mentales de gran morbilidad: resultados de contextos de salud mental en 13 países

GEOFFREY M. REED^{1,2}, JARED W. KEELEY³, TAHILIA J. REBELLO^{1,4}, MICHAEL B. FIRST^{1,4}, OYE GUREJE⁵, JOSÉ LUIS AYUSO-MATEOS⁶, SHIGENOBU KANBA⁷, BRIGITTE KHOURY⁸, CARY S. KOGAN⁹, VALERY N. KRASNOV¹⁰, MARIO MAJ¹¹, JAIR DE JESUS MARI¹², PRATAP SHARAN¹³, DAN J. STEIN¹⁴, MIN ZHAO¹⁵, TSUYOSHI AKIYAMA¹⁶, HOWARD F. ANDREWS^{1,4,17}, ELSON ASEVEDO¹², MAJDA CHEOUR¹⁸, TECELLI DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ^{2,19}, JOSEPH EL-KHOURY⁸, ANDREA FIORILLO¹¹, JEAN GRENIER²⁰, NITIN GUPTA²¹, LOLA KOLA⁵, MAYA KULYGINA¹⁰, ITZIAR LEAL-LETURIA⁶, MARIO LUCIANO¹¹, BULUMKO LUSU¹³, J. NICOLÁS I. MARTÍNEZ-LÓPEZ², CHIHIRO MATSUMOTO²², MAYOKUN ODUNLEYE²³, LUCKY UMUKORO ONOFA²⁴, SABRINA PATERNITI²⁵, SHIVANI PURNIMA¹³, REBECA ROBLES², MANOJ K. SAHU²⁶, GOODMAN SIBEKO¹³, NA ZHONG¹⁵, WOLFGANG GAEBEL²⁷, ANNE M. LOVELL²⁸, TOSHIMASA MARUTA²⁹, KATHLEEN M. PIKE¹, MICHAEL C. ROBERTS³⁰, MARÍA ELENA MEDINA-MORA²

¹Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; ³Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; ⁴New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁵Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; ⁶Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain; ⁷Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka City, Japan; ⁸Department of Psychiatry, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon; ⁹School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ¹⁰Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation; ¹¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ¹²Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; ¹³Department of Psychiatry, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ¹⁴Department of Psychiatry, University of Cape Town and South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Cape Town, South Africa; ¹⁵Shanghai Mental Health Center and Department of Psychiatry, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China; ¹⁶NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁷Department of Biostatistics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ¹⁸Department of Psychiatry, Tunis Al Manar University and Al Razi Hospital, Tunis, Tunisia; ¹⁹Cátedras CONACYT, National Council for Science and Technology, Mexico City, Mexico; ²⁰Institut du Savoir Montfort - Hôpital Montfort & Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ²¹Department of Psychiatry, Government Medical College and Hospital, Chandigarh, India; ²²Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan; ²³Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria; ²⁴Federal Neuropsychiatric Hospital Aro, Abeokuta, Nigeria; ²⁵Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, and Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ²⁶Pt. Jawahar Lal Nehru Memorial Medical College, Raipur, Chhattisgarh, India; ²⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; ²⁸Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U988, Paris, France; ²⁹Health Management Center, Seitoku University, Matsudo City, Japan; ³⁰Office of Graduate Studies and Clinical Child Psychology Program, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

En este artículo informamos la utilidad clínica de las guías diagnósticas para los trastornos mentales, conductuales y del neurodesarrollo de la ICD-11 según la evaluaron 339 profesionales clínicos en 1.806 pacientes en 28 contextos psiquiátricos en 13 países. Los evaluadores clínicos aplicaron las guías para esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos (trastornos depresivos y bipolares), trastornos relacionados con ansiedad y temor y trastornos específicamente relacionados con estrés. Las evaluaciones de la utilidad clínica de las guías diagnósticas propuestas para la ICD-11 por el profesional clínico fueron en general muy positivas. Se percibió que las guías eran fáciles de utilizar, correspondían con precisión a las presentaciones de los pacientes (es decir, adaptación adecuada), eran claras y comprensibles, proporcionaban un nivel de detalle apropiado, tomaban más o menos el mismo o menos tiempo que la práctica habitual de los profesionales clínicos y ofrecían una guía útil para distinguir entre trastorno y normalidad al igual que de otros trastornos. Los profesionales clínicos evaluaron las guías como menos útiles para la selección del tratamiento y evaluar el pronóstico que para comunicarse con otros profesionales de la salud, aunque las primeras evaluaciones todavía fueron positivas en general. Los estudios de campo que evalúan entre sus usuarios propuestos la utilidad clínica percibida de las guías diagnósticas de la ICD-11 propuestas tienen implicaciones muy importantes. La clasificación es la interfaz entre los encuentros en salud y la información en salud; si a los profesionales clínicos no les parece que un nuevo sistema diagnóstico proporciona información clínicamente útil, es improbable que la apliquen con constancia y confianza. Esto tendría una repercusión importante en la validez de los datos combinados de encuentros de salud para las políticas de salud y la toma de decisiones. En general, los resultados de este estudio proporcionan considerable motivos para ser optimistas sobre la utilidad clínica percibida de la ICD-11 entre los profesionales clínicos globales.

Palabras clave: Clasificación internacional de las enfermedades. ICD-11. diagnóstico. trastornos mentales. utilidad clínica. facilidad de uso. adaptación adecuada. selección de tratamiento. evaluación del pronóstico.

(World Psychiatry 2018;17:306–315)

La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha autorizado la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados a sus países integrantes para que preparen la implementación¹. La nueva clasificación

se presentará para aprobación por la Asamblea Mundial de la Salud, el organismo rector de la WHO, en mayo de 2019.

Como lo describimos previamente²⁻⁵, un interés importante en la preparación de los capítulos sobre trastornos mentales,

conductuales y del neurodesarrollo de la ICD-11 por el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la WHO ha sido mejorar su utilidad clínica.

Con el fin de elaborar la clasificación de los trastornos mentales de la ICD, la WHO ha definido la utilidad clínica de un constructo, categoría o sistema de clasificación como algo que depende de: a) su utilidad para comunicarse (por ejemplo, entre médicos, pacientes, familias, administradores); b) sus características de implementación en la práctica clínica, lo que incluye la adecuación de su adaptación (es decir, precisión de la descripción), su facilidad de uso, y el tiempo necesario para utilizarla (es decir, factibilidad); y c) su utilidad para seleccionar intervenciones y para tomar decisiones de manejo clínico². Esta definición se basa en parte en las propuestas de M. First y sus colaboradores^{6,7}.

También se han incluido conceptos similares en los estudios de campo para la ICD-10^{8,9}, en los cuales se pedía a los profesionales clínicos que evaluaran la adecuación de adaptación, la confianza en su diagnóstico seleccionado, la facilidad o dificultad para establecer un diagnóstico, y la adecuación de las guías diagnósticas para los casos evaluados como parte del estudio.

En un estudio reciente¹⁰, expandimos considerablemente la operacionalización de la utilidad clínica para incluir una evaluación de la utilidad en relación con componentes específicos de las guías diagnósticas al igual que de las aplicaciones específicas de las guías (por ejemplo, cumplir requisitos administrativos, asignar un diagnóstico, seleccionar tratamiento, comunicación, enseñanza).

Además, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la WHO ha llevado a cabo una iniciativa importante de estudios de campo programáticos para la ICD-11 enfocados en la utilidad clínica³. Este programa de investigación amplía el concepto de la utilidad clínica para incluir precisión diagnóstica y congruencia diagnóstica, ya que es improbable que sean útiles los diagnósticos que no son precisos ni fiables.

En consecuencia, la utilidad clínica tiene componentes subjetivos y objetivos por igual, y estos se imbrican en cierto grado con la fiabilidad y la validez². La utilidad clínica no es simplemente una cuestión de BIBLIOGRAFÍA del profesional clínico. No obstante, los componentes subjetivos son importantes pues es improbable que los profesionales clínicos que no consideran que un sistema de clasificación les proporciona información útil y valiosa lo apliquen con cuidado, lo que tiene implicaciones importantes para la calidad de los datos del encuentro de salud en relación con el diagnóstico.

Por último, con el objetivo de mejorar la utilidad clínica, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias ha realizado una serie de cambios sustantivos en las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas (CDDG) para los Trastornos Mentales, Conductuales y del Neurodesarrollo de la ICD-11 en comparación con las CDDG de la ICD-10¹¹. Las CDDG representan la versión que se pretende que utilicen profesionales de la salud mental en contextos clínicos. Muchos de estos cambios han implicado asegurarse de que las CDDG de la ICD-11 proporcionen información diagnóstica congruente y relativamente uniforme para las diversas categorías⁴, algo que se ha identificado como una desventaja de las CDDG de la ICD-10. Se ha elaborado el borrador de las guías diagnósticas de manera que permita el ejercicio apropiado del criterio clínico, minimizando el uso de recuentos y umbrales de síntomas arbitrarios o seudoprecisos cuando estos no están respaldados firmemente por

la evidencia. La nueva estructura de los agrupamientos y las categorías para la ICD-11 también tiene como propósito ser más lógicas y más congruentes con la forma en que los profesionales clínicos conciben los trastornos mentales^{12,13}.

Los datos presentados en este estudio fueron recabados como una parte del estudio de campo para el desarrollo de la ICD-11 sobre la fiabilidad de los diagnósticos de trastornos mentales con gran morbilidad, realizados en 13 países de todo el mundo. Los datos de fiabilidad iniciales se han publicado en esta revista científica¹⁴, e indican que la fiabilidad de evaluador conjunto de las guías diagnósticas de la ICD-11 fluctuó desde moderada hasta casi perfecta (0,45 a 0,88)¹⁵, y en general superior a los resultados obtenidos para la ICD-10⁸. El presente estudio se enfoca en las evaluaciones de la utilidad clínica de las guías diagnósticas por los profesionales clínicos, utilizando una escala que está basada en parte en conceptos de utilidad clínica de los estudios de campo de la ICD-10, pero que operacionaliza de manera más completa la definición de utilidad clínica de la WHO para la ICD-11.

MÉTODOS

Diseño de estudio y procedimiento

Se implementaron dos protocolos de estudio para evaluar la utilidad clínica y la fiabilidad de las guías diagnósticas de la ICD-11 propuesta. En el protocolo 1 se evaluó la utilidad y la fiabilidad de las guías para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios y para los trastornos afectivos, mientras que en el protocolo 2 se evaluaron las guías para los trastornos afectivos, la ansiedad, y trastornos relacionados con el temor, así como los trastornos específicamente relacionados con el estrés.

Pacientes adultos (≥ 18 años de edad) que mostraban algún síntoma psicótico y que acudieron para atención en un centro participante en el estudio fueron elegibles para participar en el protocolo 1, mientras que pacientes adultos que mostraban síntomas afectivos, síntomas de ansiedad o síntomas relacionados con estrés pero sin síntomas psicóticos y que acudieron para atención en el centro de estudio de campo participante fueron elegibles para participar en el protocolo 2. Participantes prospectivos que cumplieron estos criterios fueron excluidos sólo si razonablemente no había esperanza de que participaran en la evaluación diagnóstica (por ejemplo, por motivos de alteración de lenguaje o cognitiva).

Estos criterios relativamente laxos tuvieron como propósito en parte acercarse más a las circunstancias naturales bajo las cuales se implementará la ICD-11 en los contextos psiquiátricos.

Los protocolos del estudio se implementaron en 28 centros de 13 países¹⁴. El lenguaje local siempre se utilizó para las evaluaciones diagnósticas. Las guías de la ICD-11, los materiales de capacitación y todo el material para el estudio fueron desarrollados en inglés y luego traducidos a otros cuatro idiomas: chino, japonés, ruso y español. En el caso de Túnez, las guías, pero no todos los demás materiales de capacitación, fueron traducidos al francés. En otros centros donde el inglés no era el idioma local (por ejemplo Brasil e Italia), se utilizaron las guías y los materiales de capacitación en inglés, para reproducir de nuevo

las circunstancias bajo las cuales se implementará la ICD-11 en muchos contextos. Se proporcionaron con anterioridad los detalles sobre el reclutamiento y la capacitación del profesional clínico, los procesos para la implementación del estudio, la recolección de datos y la aprobación ética¹⁴.

Después del consentimiento informado, los pacientes fueron entrevistados por dos profesionales clínicos con los cuales no habían tenido algún contacto clínico previo. Un evaluador clínico fungió como el entrevistador principal y el segundo como un observador. Se permitió al observador hacer preguntas de seguimiento adicionales al final de la entrevista. Con base en la entrevista, los evaluadores clínicos llegaron de manera independiente a una formulación diagnóstica consistente en hasta tres diagnósticos. Los diagnósticos eran no jerárquicos (es decir, no especificados como primarios, secundarios o terciarios) y podían corresponder a cualquier trastorno mental, conductual o del neurodesarrollo o su grupo en la ICD-11. Los profesionales clínicos participantes también podían especificar un diagnóstico de un trastorno no mental o conductual, o ningún diagnóstico.

Después de finalizar su formulación diagnóstica seleccionada, a los profesionales clínicos se les hacían 12 preguntas detalladas sobre la utilidad clínica de las guías diagnósticas según se aplican a ese paciente específico. Estas comprendieron: preguntas centrales sobre la utilidad clínica (facilidad de uso, adecuación de adaptación, claridad y comprensibilidad), preguntas sobre características de implementación de las guías (nivel de detalle, factibilidad de requisitos de evaluación, tiempo requerido), preguntas sobre la utilidad de excepciones específicas de las guías (límite con la normalidad y diagnóstico diferencial) y preguntas sobre la utilidad de las guías para propósitos específicos (seleccionar un tratamiento, predecir el pronóstico, comunicarse con otros profesionales, aleccionar a pacientes y familiares). En la Tabla 1 se muestra la redacción específica de las preguntas y las opciones de respuesta de tipo Likert para cada pregunta.

Los profesionales clínicos proporcionaron evaluaciones de la utilidad clínica para las categorías específicas que fueron parte de los grupos diagnósticos que fueron el foco de atención de los protocolos 1 y 2, es decir, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos), trastornos por ansiedad y relacionados con el temor y trastornos específicamente relacionados con el estrés. Si se aplicó más de un diagnóstico de estos grupos a un paciente específico, se realizaron evaluaciones de la utilidad clínica para todos estos diagnósticos seleccionados considerados en conjunto más que para cada diagnóstico por separado.

PARTICIPANTES

Un total de 339 profesionales clínicos de los 28 centros de estudio en 13 países fungieron como evaluadores clínicos para el protocolo 1 y el protocolo 2. La media de edad de los evaluadores clínicos fue $37,2 \pm 8,3$ años, y sus edades fueron equivalentes entre los países. Hubo una ligera mayoría de evaluadores clínicos varones en la muestra global (56,6%). La mayoría abrumadora de los profesionales clínicos en el estudio eran psiquiatras (93,2%), con una pequeña representación de psicólogos (3,8%), enfermeras (1,5%) y otros profesionales de la salud (1,5%). Los profesionales clínicos tenían un promedio de $7,6 \pm 7,5$ años de

experiencia clínica profesional después de haber concluido su capacitación clínica (incluida la formación de postgrado).

Como se muestra en la Tabla 2, 1.806 pacientes participaron en el estudio para el protocolo 1 (N=1,041) o para el protocolo 2 (N=765). La edad promedio de los pacientes participantes fue $39,9 \pm 13,7$ años, y fue equivalente entre los países. La muestra global de pacientes tuvo una distribución de género igual. El estado conyugal de la mayoría de los pacientes en los países era soltero (54,9%); 33,1% eran casados o cohabitaban, 9,8% eran separados o divorciados y 2,2% eran viudos. Más de la mitad de los pacientes en la muestra global no tenían empleo (55,9%) y solo 22,3% tenían un empleo de tiempo completo. Una ligera mayoría de pacientes que participaron en el estudio estaban hospitalizados (55,0%) y los restantes eran en su mayor parte pacientes externos (44,4%). La pequeña proporción restante (0,6%) fue reclutada en otros tipos de programas como la hospitalización en días parciales.

Recolección, gestión y procesamiento de datos

Los entrevistadores clínicos ingresaron los datos de entrevistas utilizando el Sistema Electrónico de Estudio de Campo (EFSS), un sistema de recolección de datos seguro basado en la red desarrollado utilizando software para encuesta Qualtrics™ (Provo, UT, USA), que estuvo disponible en los cinco idiomas del estudio. Los datos de los centros se almacenaron y se gestionaron centralmente por el Centro Coordinador de Datos (DCC) en la Universidad de Columbia.

La calidad de los datos se estableció a través de la vigilancia continua de los procedimientos de recolección de datos por personal de investigación local en cada centro y mediante el uso de funciones programadas dentro de Qualtrics™, como la respuesta forzada y las opciones de validación de contenido. Esto proporcionó un mecanismo para recabar los datos en un formato estandarizado y uniforme en todos los centros. Los equipos de investigación con sede en el centro mantenían los registros de cualquier error en la entrada de los datos que se descubriesen durante el proceso de análisis y estos fueron pasados al DCC para corrección.

ANÁLISIS DE DATOS

Un total de 3.608 series de evaluaciones de utilidad clínica fueron realizadas por los 339 profesionales clínicos. Debido a que habían dos evaluadores por cada paciente, el N para cada análisis debía ser el doble del número de pacientes (N=1.806; véase Tabla 1), pero en cuatro casos se contó únicamente con una serie de evaluaciones para un paciente específico.

Las respuestas de los evaluadores clínicos a cada una de las 12 variables de utilidad clínica fueron resumidas utilizando recuentos de frecuencia para cada respuesta. Para proporcionar una métrica de las respuestas favorables en general, las puntuaciones “Bastante” y “Extremadamente” se combinaron para preguntas en las que esto fue apropiado (véase Tabla 1). Las respuestas a las variables de utilidad clínica según país también se calcularon (no todas se informaron; proporcionadas por los autores previa petición), lo mismo que las respuestas a la utilidad clínica para los cinco diagnósticos utilizados con más frecuencia.

Tabla 1. Preguntas y respuestas sobre utilidad clínica en diferentes países (N = 3,608)**Preguntas de utilidad clínica central**

Sírvase evaluar la facilidad de uso general de las guías diagnósticas con respecto a este paciente:

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
32 (0,9%)	556 (15,4%)	2,471 (68,5%)	549 (15,2%)	3,020 (83,7%)

Sírvase calificar la adecuación de adaptación o precisión de las guías diagnósticas con respecto a este paciente:

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
28 (0,8%)	604 (16,7%)	2,497 (69,2%)	479 (13,3%)	2,976 (82,5%)

Sírvase calificar el grado en el cual las guías diagnósticas fueron claras y comprensibles en general en su aplicación a este paciente:

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
14 (0,4%)	567 (15,7%)	2,473 (68,5%)	554 (15,4%)	3,027 (83,9%)

Características de implementación

¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor su evaluación del nivel de detalle y especificidad de las características esenciales para el diagnóstico o los diagnósticos que aplicó a este paciente?

Insuficiente:	Aprox, la cantidad correcta:	Demasiado:
148 (4,1%)	3,275 (90,8%)	185 (5,1%)

Sírvase evaluar el grado en el cual las guías impusieron requisitos de evaluación que fueron difíciles de aplicar a este paciente (por ejemplo, requisitos que se basan demasiado en la memoria de sucesos antiguos por parte del paciente o la capacidad del paciente para informar relaciones temporales entre los síntomas):

Muy difícil:	Algo difícil:	Muy fácil:	Extremadamente fácil:	Bastante + extremadamente fácil:
35 (1,0%)	518 (14,4%)	2,752 (76,3%)	303 (8,4%)	3,055 (84,7%)

¿Cómo describiría la cantidad de tiempo que le tomó aplicar todas las características esenciales a este paciente para el diagnóstico o los diagnósticos que seleccionó, en comparación con su práctica clínica habitual?

Mucho más prolongado:	Un poco más prolongado:	Más o menos lo mismo:	Más breves:
30 (0,8%)	472 (13,1%)	2,669 (74,0%)	437 (12,1%)

Secciones específicas

Sírvase calificar el grado en el cual la descripción de los límites entre trastorno y normalidad contenido en las guías fue útil como la aplicó a este paciente:

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
78 (2,2%)	770 (21,3%)	2,304 (63,9%)	456 (12,6%)	2,760 (76,5%)

Sírvase evaluar el grado en el cual la descripción del límite entre el trastorno de este paciente y otros trastornos (sección sobre diagnóstico diferencial) fue útil según se aplicó a este paciente:

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
49 (1,4%)	762 (21,1%)	2,322 (64,4%)	475 (13,2%)	2,797 (77,5%)

Aplicaciones específicas

¿Cuán útiles serían las guías diagnósticas para ayudarlo a seleccionar un tratamiento para este paciente?

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
70 (1,9%)	887 (24,6%)	2,223 (61,6%)	428 (11,9%)	2,651 (73,5%)

¿Cuán útiles serían las guías diagnósticas para ayudarlo a evaluar el pronóstico de este paciente?

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
83 (2,3%)	1,055 (29,2%)	2,104 (58,3%)	366 (10,1%)	2,470 (68,5%)

¿Cuán útiles serían las guías diagnósticas para ayudarlo a comunicarse con un colega u otro profesional sanitario acerca de este paciente?

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
49 (1,4%)	746 (20,7%)	2,216 (61,4%)	597 (16,5%)	2,813 (78,0%)

¿Cuán útiles serían las guías diagnósticas para ayudarlo a aleccionar a este paciente o a su familia sobre su trastorno?

Nada:	Algo:	Bastante:	Extremadamente:	Bastante + extremadamente:
52 (1,4%)	884 (24,5%)	2,236 (62,0%)	436 (12,1%)	2,672 (74,1%)

Para los análisis de fiabilidad, se calcularon los coeficientes de capa intraclass con intervalos de confianza del 95% ajustados con el método de *bootstrapp*, basándose en 1.000 remuestreos, para cada país. Los coeficientes de fiabilidad se calcularon solo para los diagnósticos más frecuentes dentro del

estudio (es decir, $N \geq 130$), a fin de maximizar la probabilidad de tener un número suficiente de diagnósticos dentro de un país para estimar la kappa. Las evaluaciones de la utilidad clínica previas al diagnóstico también se calcularon para estos mismos diagnósticos.

Tabla 2. Características demográficas de pacientes según país

	Total (N = 1,806)	Brasil (N = 100)	Canadá (N = 53)	China (N = 203)	India (N = 209)	Italia (N = 100)	Japón (N = 168)	Líbano (N = 103)	México (N = 153)	Nigeria (N = 132)	Rusia (N = 104)	Sudáfrica (N = 208)	España (N = 70)	Túnez (N = 203)
Edad, años (media \pm DE)	39,9 \pm 13,7	32,9 \pm 9,6	39,8 \pm 14,2	43,9 \pm 15,6	36,5 \pm 11,4	41,4 \pm 11,2	47,0 \pm 15,1	36,4 \pm 12,5	38,1 \pm 13,0	37,5 \pm 12,2	36,3 \pm 11,7	35,1 \pm 11,0	52,0 \pm 16,2	43,2 \pm 12,6
Género														
Hombres	908 (50,3)	62 (62,0)	19 (35,8)	123 (60,6)	120 (57,4)	50 (50,0)	72 (42,9)	38 (36,9)	48 (31,4)	65 (49,2)	44 (42,3)	133 (63,9)	26 (37,1)	108 (53,2)
Mujeres	897 (49,7)	38 (38,0)	33 (62,3)	80 (39,4)	89 (42,6)	50 (50,0)	96 (57,1)	65 (63,1)	105 (68,6)	67 (50,8)	60 (57,7)	75 (36,1)	44 (62,9)	95 (46,8)
Categoría de re- lación, N (%)														
Soltero	992 (54,9)	81 (81,0)	22 (41,5)	110 (54,2)	66 (31,6)	71 (71,0)	77 (45,8)	68 (66,0)	91 (59,5)	68 (51,5)	65 (62,5)	167 (80,3)	28 (40,0)	78 (38,4)
Casado/cohabita	597 (33,1)	12 (12,0)	17 (32,1)	75 (36,9)	133 (63,6)	19 (19,0)	64 (38,1)	20 (19,4)	42 (27,5)	41 (31,1)	22 (21,2)	25 (12,0)	28 (40,0)	99 (48,8)
Separado/divor- ciado	177 (9,8)	6 (6,0)	13 (24,5)	15 (7,4)	4 (1,9)	7 (7,0)	21 (12,5)	15 (14,6)	20 (13,1)	18 (13,6)	13 (12,5)	13 (6,3)	9 (12,9)	23 (11,3)
Viudo	40 (2,2)	1 (1,0)	1 (1,9)	3 (1,5)	6 (2,9)	3 (3,0)	6 (3,6)	0	0	5 (3,8)	4 (3,8)	3 (1,4)	5 (7,1)	3 (1,5)
Empleo, N (%)														
Tiempo completo	403 (22,3)	4 (4,0)	14 (26,4)	47 (23,2)	69 (33,0)	11 (11,0)	26 (15,5)	16 (15,5)	17 (11,1)	41 (31,1)	22 (21,2)	22 (10,6)	26 (37,1)	88 (43,3)
Tiempo parcial	142 (7,9)	5 (5,0)	6 (11,3)	3 (1,5)	12 (5,7)	9 (9,0)	14 (8,3)	11 (10,7)	31 (20,3)	11 (8,3)	6 (5,8)	8 (3,8)	3 (4,3)	23 (11,3)
Desempleo	1009 (55,9)	76 (76,0)	30 (56,6)	80 (39,4)	110 (52,6)	74 (74,0)	109 (64,9)	66 (64,1)	79 (51,6)	64 (48,5)	53 (51,0)	167 (80,3)	20 (28,6)	81 (39,9)
Estudiante	136 (7,5)	6 (6,0)	4 (7,5)	15 (7,4)	15 (7,2)	4 (4,0)	10 (6,0)	15 (14,6)	30 (19,6)	10 (7,6)	7 (6,7)	12 (5,8)	2 (2,9)	6 (3,0)
Jubilado	152 (8,4)	10 (10,0)	1 (1,9)	62 (30,5)	3 (1,4)	2 (2,0)	15 (8,9)	0	5 (3,3)	8 (6,1)	18 (17,3)	0	22 (31,4)	6 (3,0)
Contexto de tratamiento, N (%)														
Ambulatorio	801 (44,4)	82 (82,0)	53 (100)	0	122 (58,4)	67 (67,0)	48 (28,6)	14 (13,6)	135 (88,2)	84 (63,6)	4 (3,8)	0	49 (70,0)	143 (70,4)
Interno	994 (55,0)	18 (18,0)	0	203 (100)	87 (41,6)	33 (33,0)	120 (71,4)	89 (86,4)	17 (11,1)	48 (36,4)	91 (87,5)	207 (99,5)	21 (30,0)	60 (29,6)
Otros	11 (0,6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,7)	0	9 (8,7)	1 (0,5)	0	0

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las evaluaciones de utilidad clínica en los diferentes países. Las evaluaciones fueron abrumadoramente positivas, aunque con algunas diferencias entre los apartados.

Para las tres preguntas de utilidad clínica central (facilidad de uso, adecuación de adaptación, claridad y comprensibilidad), la mayoría abrumadora de participantes (82,5% a 83,9%) proporcionaron puntuaciones “Bastante” o “Extremadamente”, indicando utilidad clínica favorable.

Para las características de implementación, una gran mayoría indicó que las guías no imponían requisitos de evaluación que fueran difíciles de aplicar (84,7%), proporcionaban más o menos el nivel adecuado de detalle (90,4%) y requerían más o menos el mismo o menos tiempo para implementar que en su práctica habitual (86,1%).

Con respecto a secciones específicas, la manera en la cual las guías proporcionaron directrices sobre la diferenciación de trastornos de la normalidad y de otros trastornos también fueron evaluadas de manera muy positiva: 76,5% y 77,5% de los participantes, respectivamente, indicaron que estas secciones eran bastante o extremadamente útiles.

En relación con la utilidad clínica de las guías para fines específicos, 78,0 % de los participantes indicaron que serían muy o extremadamente útiles para comunicarse con colegas y otros profesionales. Las evaluaciones más bajas, aunque todavía positivas en general, fueron proporcionadas para la potencial utilidad en seleccionar un tratamiento (73,5%) y evaluar el pronóstico (68,5%).

También analizamos variaciones en las evaluaciones de utilidad clínica en diferentes países. La Tabla 3 muestra las evaluaciones en un país para las tres preguntas de utilidad clínica centrales. Las evaluaciones de otras variables de utilidad clínica (véase Tabla 1) no se comunican aquí, pero están disponibles a petición. La variación más evidente en estas tres preguntas es que las evaluaciones mostradas son sustancialmente más bajas para Japón (47,9 a 49,7% respondieron “bastante” o “extremadamente”) y un poco más bajo para Túnez (69,0% a 70,4%) en comparación con la proporción de participantes que respondió “bastante” o “extremadamente” para otros países (81,5% a 97,9%).

Si la variabilidad en la utilidad clínica percibida se relacionaba directamente con la adecuación de las guías, cabría esperar que la utilidad clínica percibida y la fiabilidad interevaluador variaría al mismo tiempo. La Tabla 4 muestra la fiabilidad concomitante o acuerdo de evaluación conjunta, representada por la kappa interclase con ajuste de los intervalos de confianza del 95% con el método de bootstrap, para los cinco diagnósticos más frecuentes en la muestra: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar de tipo 1, trastorno depresivo de un solo episodio y trastorno depresivo recurrente. Aunque claramente hay una variabilidad en la fiabilidad según país, no hay una relación distinguible entre las calificaciones más bajas de utilidad clínica por participantes japoneses y tunecinos y la fiabilidad de otras asignaciones diagnósticas. A la inversa, los coeficientes de fiabilidad más bajos (por ejemplo, para la Federación Rusa) no se correspondieron con las percepciones bajas de la utilidad clínica.

Las calificaciones de la utilidad clínica según diagnóstico se muestran para estos mismos cinco diagnósticos en la Tabla 5. En las tres preguntas de utilidad clínica general centrales, los trastornos depresivos tuvieron puntuaciones un poco más bajas que esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar. Las estimaciones de fiabilidad un poco más bajas para un trastorno depresivo de un solo episodio y trastorno depresivo recurrente al parecer se corresponde con las calificaciones de utilidad clínica ligeramente más bajas para estas categorías, pero el trastorno esquizoafectivo tuvo calificaciones de utilidad clínica muy altas pese a tener una fiabilidad similarmente más baja.

DISCUSIÓN

En los presentes análisis, las calificaciones por el profesional clínico acerca de la utilidad clínica de las guías diagnósticas de la ICD-11 propuesta, resultaron ser muy positivas en general. Esto probablemente en parte se relaciona con la atención a la utilidad clínica en la construcción de las guías⁴, así como el hecho de que se habían ya evaluado en estudios basados en internet en estudios multilingües globales a través de la Red de Práctica Clínica Global (<https://gcp.network>) y refinadas sobre esa base^{16,17}.

Los profesionales clínicos consideraron que las guías eran fáciles de utilizar, se correspondían exactamente con las presentaciones de los pacientes (es decir, adecuación de adaptación), eran claras y comprensibles, proporcionaban un nivel apropiado de detalle, tardaban más o menos el mismo tiempo que la práctica habitual de los profesionales clínicos, y proporcionaban una guía útil sobre la diferenciación entre el trastorno y la normalidad al igual que otros trastornos. Asimismo, calificaron las guías como relativamente menos útiles para la selección del tratamiento y para evaluar el pronóstico que para la comunicación con otros profesionales de la salud, aunque las calificaciones de los primeros fueron todavía positivas en general.

Como se describió, dos de las preguntas de utilidad clínica central utilizadas en este estudio se basaron en preguntas utilizadas en el estudio de campo de la ICD-10^{8,9}. En ese estudio, un 82,5% de los profesionales clínicos globales participantes, calificó la adecuación de la adaptación de las guías de la ICD-10 como buena o muy buena, y el 85,0% dijo que eran moderadamente o muy fáciles de utilizar¹⁸. Estos porcentajes son casi idénticos a los obtenidos en este estudio para las guías de la ICD-11, pero las diferencias en la calificación (véase tabla 1) indican que los resultados actuales podrían considerarse como más positivos.

Cabe hacer notar que los profesionales clínicos participantes probablemente hubieran estado dispuestos a considerar positivamente las guías, dado que estaban participando en un estudio de campo de la WHO sobre el nuevo sistema de clasificación global en el cual sus instituciones participaron específicamente. Puede haber sido un sesgo cognitivo positivo y un elemento de conveniencia social a sus respuestas. Es posible que los profesionales clínicos que no participaron en este tipo de estudio reciban las guías de la ICD-11 con menos entusiasmo cuando se les pida que las implementen dentro de su contexto clínico. Sin embargo, esto sería aplicable a cualquier evaluación paralela de la utilidad clínica como las de ICD-10^{8,9,18} y DSM-5¹⁹, y no modifica la interpretación general de los resultados.

Tabla 3. Calificaciones de utilidad clínica según país para tres preguntas centrales

Facilidad de uso	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
Brasil (N=200)	4 (2,0%)	30 (15,0%)	125 (62,5%)	41 (20,5%)	166 (83,0%)
Canadá (N=106)	0	19 (17,9%)	71 (67,0%)	16 (15,1%)	87 (82,1%)
RP China (N=405)	3 (0,7%)	62 (15,3%)	306 (75,6%)	34 (8,4%)	340 (84,0%)
India (N=418)	3 (0,7%)	46 (11,0%)	291 (69,6%)	78 (18,7%)	369 (88,3%)
Italia (N=200)	0	13 (6,5%)	125 (62,5%)	62 (31,0%)	187 (93,5%)
Japón (N=336)	13 (3,9%)	161 (47,9%)	147 (43,8%)	15 (4,5%)	162 (48,2%)
Líbano (N=206)	1 (0,5%)	15 (7,3%)	147 (71,4%)	43 (20,9%)	190 (92,2%)
México (N=306)	1 (0,3%)	25 (8,2%)	213 (69,6%)	67 (21,9%)	280 (91,5%)
Nigeria (N=264)	0	13 (4,9%)	185 (70,1%)	66 (25,0%)	251 (95,1%)
Federación Rusa (N=208)	0	25 (12,0%)	166 (79,8%)	17 (8,2%)	183 (88,0%)
España (N=140)	0	3 (2,1%)	133 (95,0%)	4 (2,8,6%)	137 (97,9%)
Sudáfrica (N=413)	3 (0,7%)	25 (6,1%)	303 (73,4%)	82 (19,9%)	385 (93,2%)
Túnez (N=406)	4 (1,0%)	119 (29,3%)	259 (63,8%)	24 (5,9%)	283 (69,7%)
Adecuación de adaptación	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
Brasil (N=200)	6 (3,0%)	31 (15,5%)	120 (60,0%)	43 (21,5%)	163 (81,5%)
Canadá (N=106)	1 (0,9%)	28 (26,4%)	63 (59,4%)	14 (13,2%)	77 (72,6%)
RP China (N=405)	4 (1,0%)	58 (14,3%)	293 (72,3%)	50 (12,3%)	343 (84,6%)
India (N=418)	3 (0,7%)	49 (11,7%)	293 (70,1%)	73 (17,5%)	366 (87,6%)
Italia (N=200)	0	11 (5,5%)	123 (61,5%)	66 (33,0%)	189 (94,5%)
Japón (N=336)	7 (2,1%)	168 (50,0%)	149 (44,3%)	12 (3,6%)	161 (47,9%)
Líbano (N=206)	1 (0,5%)	20 (9,7%)	139 (67,5%)	46 (22,3%)	185 (89,8%)
México (N=306)	2 (0,7%)	37 (12,1%)	209 (68,3%)	58 (19,0%)	267 (87,3%)
Nigeria (N=264)	0	22 (8,3%)	195 (73,9%)	47 (17,8%)	242 (91,7%)
Federación Rusa (N=208)	0	28 (13,5%)	162 (77,9%)	18 (8,7%)	180 (86,5%)
España (N=140)	0	7 (5,0%)	127 (90,7%)	6 (4,3%)	133 (95,0%)
Sudáfrica (N=413)	2 (0,5%)	27 (6,5%)	360 (87,2%)	24 (5,8%)	384 (93,0%)
Túnez (N=406)	2 (0,5%)	118 (29,1%)	264 (65,0%)	22 (5,4%)	286 (70,4%)
Claridad y comprensibilidad	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
Brasil (N=200)	1 (0,5%)	20 (10,0%)	141 (70,5%)	38 (19,0%)	179 (89,5%)
Canadá (N=106)	0	18 (17,0%)	65 (61,3%)	23 (21,7%)	88 (83,0%)
RP China (N=405)	2 (0,5%)	55 (13,6%)	296 (73,1%)	52 (12,8%)	348 (85,9%)
India (N=418)	2 (0,5%)	51 (12,2%)	281 (67,2%)	84 (20,1%)	365 (87,3%)
Italia (N=200)	0	7 (3,5%)	115 (57,5%)	78 (39,0%)	193 (96,5%)
Japón (N=336)	5 (1,5%)	164 (48,8%)	154 (45,8%)	13 (3,9%)	167 (49,7%)
Líbano (N=206)	0	22 (10,7%)	147 (71,4%)	37 (18,0%)	184 (89,3%)
México (N=306)	1 (0,3%)	25 (8,2%)	214 (69,9%)	66 (21,6%)	280 (91,5%)
Nigeria (N=264)	0	17 (6,4%)	191 (72,3%)	56 (21,2%)	247 (93,6%)
Federación Rusa (N=208)	0	26 (12,5%)	159 (76,4%)	23 (11,1%)	182 (87,5%)
España (N=140)	0	6 (4,3%)	127 (90,7%)	7 (5,0%)	134 (95,7%)
Sudáfrica (N=413)	1 (0,2%)	32 (7,7%)	328 (79,4%)	52 (12,6%)	380 (92,1%)
Túnez (N=406)	2 (0,5%)	124 (30,5%)	255 (62,8%)	25 (6,2%)	280 (69,0%)

Tabla 4. Fiabilidad concomitante (acuerdo de evaluador conjunto, representado por kappa interclase) e intervalo de confianza (IC) del 95% ajustado con el método de bootstrap para los cinco diagnósticos más frecuentes según país

País	Kappa (IC del 95%)				
	Esquizofrenia	Trastorno esquizoafectivo	Trastorno bipolar de tipo I	Episodio único de trastorno depresivo	Trastorno depresivo recurrente
Brasil (N=100)	.61 (.39 to .79)	.45 (.14 to .73)	.85 (.56 to 1.00)	.43 (-.03 to .78)	-
Canadá (N=53)	-	-	-	.65 (.30 to .90)	.85 (.68 to .96)
RP China (N=203)	.96 (.92 to .99)	-	.87 (.78 to .95)	.32 (-.02 to .66)	.71 (.55 to .84)
India (N=209)	.90 (.82 to .96)	.59 (-.01 to .91)	.88 (.78 to .96)	.76 (.61 to .87)	.85 (.70 to .97)
Italia (N=100)	.85 (.74 to .96)	.79 (.59 to .93)	.95 (.84 to 1.00)	-	-
Japón (N=168)	.90 (.82 to .97)	-	.77 (.53 to .94)	.77 (.61 to .90)	.75 (.61 to .87)
Líbano (N=103)	.95 (.86 to 1.00)	.82 (.64 to .95)	.82 (.67 to .93)	-	.64 (.29 to .88)
México (N=153)	.87 (.76 to .96)	.38 (-.02 to .74)	-	.46 (.27 to .62)	.64 (.52 to .76)
Nigeria (N=132)	.93 (.86 to .98)	.71 (.45 to .89)	.83 (.68 to .94)	.93 (.72 to 1.00)	-
Federación Rusa (N=104)	.54 (.33 to .73)	.45 (.20 to .66)	.52 (-.02 to .88)	-	-
Sudáfrica (N=208)	.71 (.60 to .81)	.68 (.55 to .80)	.80 (.71 to .88)	-	.76 (.40 to 1.00)
España (N=70)	.84 (.51 to 1.00)	-	.86 (.70 to .97)	.58 (.24 to .84)	.83 (.58 to 1.00)
Túnez (N=203)	.84 (.75 to .92)	.59 (.30 to .80)	.69 (.52 to .84)	.63 (.41 to .80)	.50 (.24 to .71)
General	.87 (.84 to .89)	.66 (.58 to .72)	.84 (.81 to .87)	.64 (.57 to .77)	.74 (.69 to .79)

Las celdillas sin valores son aquellas con un número insuficiente de observaciones para calcular la kappa

Tabla 5. Calificaciones de utilidad clínica para tres preguntas centrales sobre cinco diagnósticos más comunes

Facilidad de uso	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
	Esquizofrenia	4 (0,3%)	127 (10,0%)	896 (70,9%)	237 (18,8%)
Trastornos esquizoafectivo	0	24 (11,1%)	166 (76,5%)	27 (12,4%)	193 (88,9%)
Trastorno bipolar de tipo I	1 (0,2%)	64 (10,8%)	412 (69,8%)	113 (19,2%)	525 (89,0%)
Trastorno depresivo de episodio único	1 (0,4%)	56 (21,5%)	165 (63,5%)	38 (14,6%)	203 (78,1%)
Trastornos depresivo recurrente	4 (0,9%)	78 (18,4%)	290 (68,6%)	51 (12,1%)	341 (80,6%)
Adecuación de adaptación	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
Esquizofrenia	3 (0,2%)	141 (11,2%)	897 (71,0%)	223 (17,6%)	1120 (88,6%)
Trastornos esquizoafectivo	0	33 (15,2%)	163 (75,1%)	21 (9,7%)	184 (84,8%)
Trastorno bipolar de tipo I	1 (0,2%)	65 (11,0%)	446 (75,6%)	78 (13,2%)	524 (88,8%)
Trastorno depresivo de un solo episodio	1 (0,4%)	58 (22,3%)	173 (66,5%)	29 (11,2%)	202 (77,7%)
Trastorno depresivo recurrente	3 (0,7%)	81 (19,1%)	284 (67,1%)	55 (13,0%)	339 (80,1%)
Claridad y comprensibilidad	Nada	Algo	Bastante	Extremadamente	Bastante + extremadamente
Esquizofrenia	1 (0,1%)	134 (10,6%)	890 (70,4%)	239 (18,9%)	1129 (89,3%)
Trastorno esquizoafectivo	0	26 (12,0%)	161 (74,2%)	30 (13,8%)	191 (88,0%)
Trastorno bipolar de tipo I	0	61 (10,3%)	434 (73,6%)	95 (16,1%)	529 (89,7%)
Trastorno depresivo de un solo episodio	0	48 (18,5%)	174 (66,9%)	39 (15,0%)	213 (81,9%)
Trastorno depresivo recurrente	0	82 (19,4%)	283 (66,9%)	58 (13,7%)	341 (80,6%)

En este análisis se excluyeron formulaciones diagnósticas en las cuales se habían asignado más de uno de los cinco diagnósticos índice incluidos en la tabla (N=853)

El patrón de resultados relacionado con la utilidad de las guías para funciones específicas (por ejemplo, selección de tratamiento, pronóstico, comunicación con otros profesionales) es completamente congruente con el patrón de resultados de una encuesta diferente respecto a la utilización actual de la ICD-10, el DSM-V y el DSM-5 de los profesionales clínicos¹⁰. Cabe esperar que las evaluaciones de la utilidad para la selección del tratamiento y pronóstico pudieran no ser tan altas como las de otros usos de la ICD-11, ya que muchos tratamientos no son específicos de una designación diagnóstica aislada²⁰, ni la ICD-11 pretende ser una guía de tratamiento.

No obstante, tranquiliza el hecho de que, aunque siguieron el mismo patrón, las calificaciones de la utilidad de las guías diagnósticas de la ICD-11 por los profesionales clínicos que acababan de utilizar para la selección de tratamiento, evaluación del pronóstico y aleccionar a los pacientes y las familias fueron sustancialmente más altas que las puntuaciones de los profesionales clínicos que participaron en el otro estudio realizado sobre la ICD-10 o el DSM-IV o el DSM-5¹⁰. Aun así, esta puede ser una limitación inherente de los sistemas de clasificación categórica actuales (es decir, ICD-11, ICD-10 y DSM-5), que no están organizados en torno a las tipología más significativas para seleccionar el tratamiento o establecer el pronóstico^{20,21}. Valdría la pena realizar iniciativas futuras para crear un vínculo más cercano entre el diagnóstico y la planeación del tratamiento psiquiátrico desde la perspectiva de mejorar la salud pública pero se necesitaría tomar en cuenta otros factores diversos (por ejemplo, estado funcional, disponibilidad de tratamiento y estabilidad).

Al analizar las evaluaciones de la utilidad clínica a nivel de país, resulta claro que las percepciones de la utilidad de las guías diagnósticas por los profesionales clínicos fueron igualmente positivas en una serie muy diversa de países: Brasil, Canadá, China, India, Italia, Líbano, México, Nigeria, Rusia, España y Sudáfrica. Esto puede reflejar la participación internacional sustancial del desarrollo de las guías, y todas las regiones de la WHO están representadas, incluyéndose en todos los grupos de trabajo de la ICD-11 un número sustancial de expertos de países con bajos y medianos ingresos, así como pruebas multilingües internacionales previas a través de la Red de Práctica Clínica Global.

Es alentador que llevar a cabo la evaluación clínica en una amplia gama de idiomas locales, al parecer no repercutió en la utilidad percibida de las guías diagnósticas. La principal desviación de esto fue las puntuaciones sustancialmente más bajas de utilidad clínica que hicieron los participantes japoneses y las calificaciones un poco más bajas (aunque todavía positivas) que hicieron los participantes tunecinos. En el caso del Japón, es posible que esas diferencias en parte estén relacionadas con una tendencia cultural a no hacer puntuaciones extremas sean positivas o negativas²², en el caso de ambos países esto puede haberse visto afectado por las características particulares de los evaluadores clínicos que participaron. En el caso de Túnez, el no contar con todos los materiales de capacitación disponibles en francés puede haber afectado el resultado. Sin embargo, también es posible que las guías diagnósticas para la ICD-11 propuestas específicamente se correspondieron menos bien con las representaciones de trastornos mentales más características de los pacientes de Japón y Túnez en comparación con los pacientes de otros países. Se necesitará más investigación para comprender

más la variación global de la utilidad clínica percibida de las guías diagnósticas.

Sin embargo, es importante señalar que las variaciones observadas en la utilidad clínica percibida, sea por país o por diagnóstico, no tuvieron una relación distinguible con variaciones en la fiabilidad. En particular, las evaluaciones más bajas de la utilidad clínica por participantes japoneses no parecieron repercutir en su capacidad para aplicar constantemente las guías. Así mismo, los casos de fiabilidad más baja no dieron lugar a puntuaciones correspondientemente más bajas de la utilidad clínica. Este hallazgo resalta la importancia de tomar en cuenta múltiples características del sistema de clasificación al evaluar su desempeño. Ni las calificaciones de la utilidad clínica ni las estimaciones de la fiabilidad representan todo el panorama.

Este artículo se suma a nuestro hallazgo previo de que la fiabilidad entre profesionales que establecen diagnósticos utilizando las guías diagnósticas propuestas para la ICD-10 fue moderada a casi perfecta (0,45 a 0,88)¹⁵ para los trastornos mentales que representan la máxima proporción de la morbilidad global y los máximos niveles de utilización de servicios entre pacientes adultos que acuden a tratamiento en los 28 centros participantes en 13 países¹⁴. La fiabilidad fue superior en general a la previamente comunicada por las guías equivalentes de la ICD-10.

El modelo de la WHO para la ICD-11² no considera la utilidad clínica como definida clínicamente por calificaciones de preferencia. Más bien, es un constructo dinámico que está directamente integrado con el uso real del manual según se pretendía. Por consiguiente, la fiabilidad adecuada o la congruencia de la aplicación en diversas partes del mundo también es indicio de la utilidad clínica de las nuevas guías para la ICD-11.

CONCLUSIONES

La 11ª revisión del capítulo de Trastornos Mentales, Conductuales y del Neurodesarrollo de la ICD ha realizado cambios sustantivos en la conceptualización de muchos trastornos, lo cual puede repercutir en su utilidad clínica, además de su fiabilidad y validez. Este estudio es parte de un programa de estudios de campo enfocados en la utilidad clínica adoptados por la WHO al revisar el capítulo de trastornos mentales y conductuales de la ICD-10³.

En contextos clínicos, la ICD funciona en parte como una interfaz entre los encuentros de salud y la información de salud¹³, y las guías diagnósticas que son experimentadas por sus usuarios propuestos como deficientes en utilidad clínica tienen poca probabilidad de implementarse con fidelidad y constancia. En este caso, la validez de los componentes diagnósticos de los datos sobre encuentros de salud se vería seriamente alterada, con implicaciones corriente abajo para la calidad de la toma de decisiones en relación con las políticas y los programas de salud y la asignación de recursos basada en esos datos.

Por consiguiente, estudios de campo que evalúan la utilidad clínica percibida de las guías diagnósticas propuestas para la ICD-11 entre sus usuarios propuestos tienen implicaciones muy importantes. Por este motivo, el estudio se realizó en una amplia gama de centros de atención psiquiátrica de segundo y de tercer nivel en países con idiomas, culturas y niveles de recursos variados.

En general, los resultados proporcionan considerables motivos para ser optimistas sobre la utilidad clínica percibida de la ICD-11 entre los profesionales clínicos globales.

AGRADECIMIENTOS

Las opiniones contenidas en este artículo son de los autores y, con excepción de donde se declare específicamente, no pretenden representar las políticas o posturas oficiales de la WHO. Se recibió financiación para actividades nacionales relacionadas con este proyecto en los siguientes países: Brasil – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Canadá - University Medical Research Fund, Royal's University of Ottawa Institute of Mental Health Research; Japón - Japanese Society of Psychiatry and Neurology, y Japan Agency for Medical Research and Development; México – Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (proyecto no. 234473). Se proporcionó apoyo adicional para la recolección de datos en Brasil, Líbano, Nigeria, Sudáfrica y Túnez por el Columbia University Global Mental Health Program. Por lo demás, este proyecto fue financiado por contribuciones en clase de las instituciones participantes. Los autores expresan su gratitud a los siguientes individuos que contribuyeron sustancialmente a la realización de esta investigación: Gustavo M. Barros, Ary Gadelha, Michel Haddad, Nuno H.P. Santos (Brasil); Huajian Ma, Zhen Wang, Jingjing Huang (China); Huma Kamal, Nidhi Malhotra (India); Gaia Sampogna, Lucia Del Gaudio, Giuseppe Piegari, Francesco Perris, Luca Steardo (Italia); Tomofumi Miura, Itta Namamura, Kiyokazu Atake, Ayako Endo, Yuki Kako, Shinichi Kishi, Michihiko Koeda, Shinsuke Kondo, Akeo Kurumaji, Shusuke Numata, Naoya Oribe, Futoshi Suzuki, Masashi Yagi (Japón); Sariah Daouk, Chadia Haddad, François Kazour, Nicole Khaulil (Líbano); Francisco Juárez, Alejandra González, Omar Hernández, Carolina Muñoz (México); Tatiana Kiska, Oleg Limankin, Pavel Ponizovsky (Federación Rusa); Roxanne James, Christine Lochner, Adele Pretorius (Sudáfrica); Carolina Avila, Cora Fernández; Julián Gómez, Ana Izquierdo, Beatriz Vicario, Rubén Vicente (España); Rahma Damak (Túnez).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). [http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)).
2. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's international classification of mental disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
3. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
4. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.

5. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
6. First MB, Pincus HA, Levine JB et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.
7. First MB. Clinical utility in the revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:465-73.
8. Sartorius N, Kaelber CT, Cooper JE et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry. Results from the field trial of the clinical guidelines accompanying the WHO classification of mental and behavioral disorders in ICD-10. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:115-24.
9. Sartorius N, Ustün TB, Korten A et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:1427-37.
10. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
11. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva:World Health Organization, 1992.
12. Reed GM, Roberts MC, Keeley J et al. Mental health professionals' natural taxonomies of mental disorders: implications for the clinical utility of the ICD-11 and the DSM-5. *J Clin Psychol* 2013;69:1191-212.
13. Roberts MC, Reed GM, Medina-Mora ME et al. A global clinicians' map of mental disorders to improve ICD-11: analysing meta-structure to enhance clinical utility. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:578-90.
14. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
16. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Disorders specifically associated with stress: a case-controlled field study for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
17. Keeley JW, Gaebel W, First MB et al. Psychotic disorder symptom rating scales: are dichotomous or multi-point scales more clinically useful? An ICD-11 field study. *J Schizophr Res* (in press).
18. Regier DA, Kaelber CT, Roper MT et al. The ICD-10 clinical field trial for mental and behavioral disorders: results in Canada and the United States. *Am J Psychiatry* 1994;151:1340-50.
19. Moscicki E, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. Testing DSM-5 in routine clinical practice settings: feasibility and clinical utility. *Psychiatr Serv* 2013;64:952-60.
20. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121-2.
21. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernandez R et al. ICD-11, DSM-5, and RDoC: three approaches to understanding and classifying mental disorder. *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
22. Dolnicar S, Grun B. Cross-cultural differences in survey response patterns. *Int Market Rev* 2007;24:127-43.

DOI:10.1002/wps.20581

Intervenciones psicológicas para reducir síntomas positivos en la esquizofrenia: análisis sistemático y metanálisis en red

IRENE BIGHELLI¹, GEORGIA SALANTI², MAXIMILIAN HUHN¹, JOHANNES SCHNEIDER-THOMA¹, MARC KRAUSE¹, CORNELIA REITMEIR¹, SOFIA WALLIS¹, FELICITAS SCHWERMANN¹, GABI PITSCHER-WALZ¹, CORRADO BARBUI³, TOSHI A. FURUKAWA⁴, STEFAN LEUCHT¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany, ²Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland, ³Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan and School of Public Health, Japan

Los tratamientos psicológicos se consideran cada vez más como intervenciones útiles para la esquizofrenia. Sin embargo, se carece de una evaluación exhaustiva de la evidencia disponible y el beneficio de las intervenciones psicológicas para pacientes con síntomas positivos actuales todavía es objeto de debate. El presente estudio tuvo como propósito evaluar eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de los tratamientos psicológicos para los síntomas positivos de esquizofrenia mediante la aplicación de una estrategia de metanálisis en red, que puede integrar comparaciones directas e indirectas. Realizamos una búsqueda en EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, BIOSIS, Cochrane Library, Plataforma de Registro de Estudios Clínicos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud y ClinicalTrials.gov para identificar estudios aleatorizados controlados sobre tratamientos psicológicos de síntomas de esquizofrenia publicados hasta el 10 de enero de 2018. Incluimos estudios de adultos con diagnóstico de esquizofrenia o un trastorno relacionado que presentaran síntomas positivos. El criterio principal de valoración fue el cambio en los síntomas positivos medidos con escalas de evaluación validadas. Incluimos 53 estudios aleatorizados controlados de siete intervenciones psicológicas, para un total de 4.068 participantes que recibieron el tratamiento psicológico como complemento a los antipsicóticos. En promedio, los pacientes más que el control inactivo (diferencia media estandarizada, DME = 0,29; IC del 95% -0,55 a -0,03), tratamiento habitual (DME = -0,30; IC del 95%: -0,45 a -0,14) y tratamiento de apoyo (DME = -0,47; IC del 95%: -0,91 a -0,03). La psicoterapia cognitiva conductual se relacionó con una mayor tasa de deserción en comparación con el tratamiento habitual (cociente de riesgo, RR= 0,74; IC del 95%: 0,58 a 0,95). La confianza en las estimaciones fluctuó de moderada a muy baja. Los otros tratamientos contribuyeron a la red con un número menor de estudios. Los resultados en general fueron congruentes en los análisis de sensibilidad con ajuste para diversos factores, como el papel que desempeña la filiación de los investigadores y el enmascaramiento del evaluador en torno a los resultados. La terapia cognitiva conductual al parecer es eficaz sobre los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia moderadamente grave y las magnitudes de efecto son del orden inferior a medio, dependiendo de la condición de control.

Palabras clave: Esquizofrenia, síntomas positivos, intervenciones psicológicas, psicoterapia cognitiva conductual, metanálisis en red.

(World Psychiatry 2018;17:316–329)

Las intervenciones psicológicas para la esquizofrenia se han desarrollado para abordar muchos aspectos del trastorno y, de acuerdo con las guías del National Institutes for Health and Care Excellence (NICE)¹ en el Reino Unido y el Equipo de Investigación de Resultados en Pacientes con Esquizofrenia (PORT)² en Estados Unidos, se consideran intervenciones útiles.

Se ha llevado a cabo una serie de análisis sistemáticos de estudios aleatorizados sobre estos tratamientos³. Sin embargo, los hallazgos no son claros y a menudo contradictorios. Por ejemplo, mientras que en algunos análisis^{4,5} se ha observado superioridad de la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) en comparación con el tratamiento habitual, otros autores no pudieron reproducir este hallazgo cuando se excluyeron estudios aleatorizados controlados (RCT) sin enmascaramiento⁶. Un análisis de Cochrane reveló que la CBT era eficaz a largo plazo, pero no a corto o mediano plazo⁷, mientras que otro metanálisis no mostró ningún beneficio de la CBT⁸.

Además, la evidencia actual presenta varias desventajas. En primer lugar, en todos los análisis existentes se han comparado dos intervenciones a la vez utilizando metanálisis por pares. Este método resume resultados solo cuando dos tratamientos ya se han comparado en estudios existentes, quedando preguntas abiertas para todas las demás posibles comparaciones. Incluso en el análisis revisado por Turner et al⁹, que incluyó solo estudios que com-

paraban dos “intervenciones psicológicas activas”, el metanálisis por pares fue aplicado para comparar cada intervención con las otras combinadas, de nuevo sin proporcionar información sobre las comparaciones que no estaban ya consideradas en un estudio.

Por otra parte, los análisis existentes han incluido muestras heterogéneas, combinando pacientes con diferentes series de síntomas. Ningún análisis se enfocó específicamente en pacientes con síntomas positivos actuales, que están —al menos en la fase aguda— en el centro del trastorno. También el análisis por Zimmermann et al⁵, que tiene como propósito evaluar el efecto de la CBT sobre los síntomas positivos, no restringió su selección a estudios de pacientes que presentaban estos síntomas.

Como resultado de estas limitaciones en la evidencia actual, todavía no está claro si hay intervenciones psicológicas eficaces y aceptables para tratar los síntomas positivos en la esquizofrenia.

El objetivo del presente estudio fue superar estas limitaciones llevando a cabo un metanálisis en red, que integra comparaciones directas e indirectas de intervenciones¹⁰, e informa sobre diferencias entre los tratamientos, aun cuando no se cuente con comparaciones directas. Tal metanálisis en red requiere cierto grado de homogeneidad de población, contextos y métodos en los estudios. Una definición cuidadosa de la población elegida como objetivo para la intervención es por tanto esencial para producir información que sea útil para el ejercicio clínico.

Nuestro metanálisis en red abarcó intervenciones psicológicas que abordan síntomas positivos de esquizofrenia en pacientes que en la actualidad experimentaban tales síntomas, a fin de generar resultados que fuesen relevantes para esta población específica.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

La metodología detallada para este análisis sistemático y el metanálisis en red se describe en el protocolo del estudio, que fue registrado a priori en PROSPERO 8No. CRD42017067795) y publicado³. Al comunicar los resultados, seguimos la declaración de extensión de PRISMA para metanálisis en red^{11,12}.

Incluimos estudios en individuos adultos con diagnóstico de esquizofrenia o un trastorno relacionado (como trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo), que presentaban síntomas positivos activos, o en la fase de exacerbación aguda, según se definió por los criterios de inclusión del estudio, sin restricciones de contexto, género o grupo étnico. Optimizamos la homogeneidad de los estudios dentro y a través de comparaciones de tratamiento excluyendo estudios de pacientes con síntomas negativos predominantes o enfermedades médicas o psiquiátricas concomitantes, y pacientes en su primer episodio psicótico o con riesgo de psicosis. Se incluyeron estudios si por lo menos un 80% de pacientes tenía esquizofrenia o trastornos relacionados. En caso de una población mixta, se extrajeron datos de pacientes con esquizofrenia, si estuvieron disponibles. Incluimos los estudios independientemente de los criterios diagnósticos utilizados.

Intervenciones e intervenciones comparativas

Como se definió a priori en nuestro protocolo³, las intervenciones fueron cualesquiera tratamientos psicológicos que se llevan a cabo a través de una interacción entre terapeuta y paciente, sea frente a frente en forma individual o en grupo, con el objetivo principal de reducir los síntomas positivos.

Las intervenciones comparativas se clasificaron de la manera siguiente: a) intervenciones (por ejemplo, tratamiento cognitivo, psicoeducación) con un objetivo primario diferente a mejorar los síntomas positivos (por ejemplo, cognición, conocimiento de la enfermedad, cumplimiento de la medicación, funcionamiento), que fueron analizadas principalmente como nodos separados, luego combinadas en un análisis de sensibilidad; b) controles inactivos, definidos como intervenciones cuyo propósito fue el control de aspectos no específicos del tratamiento (entablar amistad, recreación y apoyo, terapia de actividad social, asesoría de apoyo), también designadas como “placebos psicológicos”; c) tratamiento habitual (es decir, los pacientes continuaban recibiendo atención psiquiátrica estándar); d) lista de espera.

RESULTADOS

El criterio principal de valoración fue el cambio en los síntomas positivos de esquizofrenia, según se midió con una escala de evaluación como la subescala de síntomas positivos de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)¹³, la subescala

positiva de la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)¹⁴, o cualquier otra escala publicada.

Los criterios secundarios de valoración fueron: deserción del estudio por cualquier motivo (suspensión por todas las causas), efectos sobre los síntomas generales de esquizofrenia, efectos sobre los síntomas negativos, respuesta (según se definía en el estudio), recaída (operacionalizada mediante escalas de calificación o, si no se disponía de ellas, rehospitalización a consecuencia de trastorno psicológico), cumplimiento e introspección, cambios en síntomas depresivos, calidad de vida, funcionamiento, eventos adversos que pudieran estar relacionados con el tratamiento psicológico (de acuerdo con Linden et al¹⁵), y mortalidad (medida como muerte por cualquier motivo, muerte debida a causas naturales, muerte a consecuencia de suicidio). Todas las variables se midieron al final del estudio, según se definió en cada estudio.

Estrategia de investigación y criterios de selección

Realizamos una búsqueda de estudios aleatorizados comparativos publicados hasta el 10 de enero de 2018 en EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, BIOSIS, Cochrane Library, Plataforma de Registro de Estudios Clínicos Internacionales de la World Health Organization y ClinicalTrials.gov en los que se compararan intervenciones psicológicas entre sí o con una condición de control no farmacológica en personas con esquizofrenia que presentaban síntomas positivos activos. Asimismo, realizamos una búsqueda en las listas de referencia de análisis previos.

No aplicamos restricciones de idioma, con la excepción de que no efectuamos búsqueda en bases de datos chinas. Contactamos a los autores de los estudios incluidos publicados en los últimos 30 años en caso de información faltante o adicional sobre sus estudios.

Extracción de datos y riesgo de evaluación de sesgo

Todos los resúmenes identificados mediante la búsqueda fueron analizados de manera independiente por dos investigadores del grupo. Los desacuerdos se resolvieron a través de debate, y en caso de dudas se obtuvo el artículo completo para inspección adicional. Los informes completos se obtuvieron de todos los artículos elegibles y fueron evaluados de nuevo por dos revisores independientes. Se discutieron los desacuerdos con el autor principal y, en caso necesario, se contactó a los autores del estudio para mayor información.

Dos investigadores de manera independiente extrajeron datos de los estudios seleccionados, considerando los principales estudios y materiales suplementarios, ingresaron información relevante en una base de datos de Microsoft Access especialmente creada para este estudio, y evaluaron el riesgo de sesgo utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane¹⁶. Se consideraron los siguientes dominios de posible sesgo: generación de secuencia, ocultamiento de asignación, enmascaramiento de participantes, enmascaramiento de evaluadores de variables, datos de resultados incompletos, notificación selectiva, filiación del investigador^{17,18}, otro sesgo. También realizamos una calificación de riesgo global de sesgo para cada estudio con base en los criterios aplicados en un metanálisis en red de antidepresivos¹⁹.

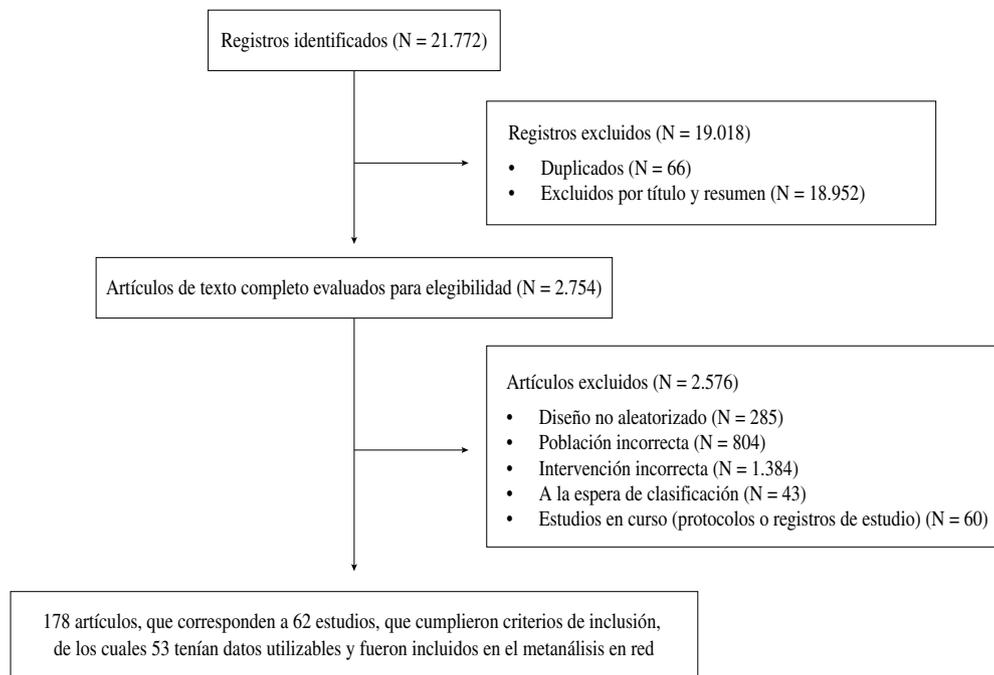


Figura 1. Organigrama PRISMA del proceso de selección de estudios.

Análisis estadístico

Llevamos a cabo metanálisis por pares de efectos aleatorios y metanálisis en red en un modelo frecuentista utilizando el paquete meta en R (versión 3.4.3)^{20,21}.

Calculamos las diferencias medias estandarizadas (DME) para variables continuas, y los cocientes de riesgo (RR) para variables binarias, ambas presentadas con intervalos de confianza (IC) del 95%. También calculamos la jerarquía relativa de cada intervención utilizando la curva SUCRA (superficie bajo la curva de jerarquía acumulada), estimada en el modelo frecuentista (como puntuaciones P)²².

Antes de ejecutar el metanálisis en red, intentamos evaluar la suposición de transitividad. Esta suposición implica que estudios que comparan diferentes series de intervenciones son lo suficientemente similares para proporcionar diferencias indirectas válidas, que intentamos asegurar mediante la aplicación de criterios de inclusión estrechos y haciendo que las poblaciones fuesen lo más similares posibles dentro de comparaciones de tratamiento y a través de las mismas. También consideramos si los modificadores de efecto potencial (enunciados adelante) se distribuían de manera similar a través de las comparaciones directas disponibles.

Asumimos un parámetro de heterogeneidad común para las diversas comparaciones de tratamiento y presentamos la varianza entre los estudios (τ^2) para cada variable. Caracterizamos el grado de heterogeneidad como bajo, moderado o alto, utilizando el primer y tercer cuantiles de sus distribuciones empíricas²³. La incongruencia estadística se evaluó separando la evidencia directa de la indirecta proporcionada por toda la red, y luego evaluando el acuerdo de estas dos series de evidencia²⁴. Se utilizó la magnitud de factores de congruencia (la diferencia en la DME directa e indirecta) y sus respectivos valores de p para identificar la existencia de congruencia. También aplicamos el

modelo de interacción de diseño por tratamiento, que evalúa la incongruencia en la red en forma conjunta²⁵.

Para explorar posibles fuentes de heterogeneidad o incongruencia, planeamos análisis de subgrupos a priori para la variable primaria en los siguientes modificadores potenciales de efecto: número de sesiones, duración del estudio, contexto (individual frente a grupo), habilidad del terapeuta y gravedad inicial. Los análisis de sensibilidad se realizaron excluyendo estudios abiertos, estudios que presentaron solo análisis completos, estudios de alto riesgo general de sesgo¹⁹, estudios con alto riesgo de filiación de investigadores, estudios enfocados en pacientes resistentes a tratamiento, y estudios con un grupo de comparación no activo. También evaluamos efectos de estudio pequeño (potencialmente relacionados con sesgo de publicación) analizando gráficos en embudo de metanálisis por pares y gráficos en embudo ajustados para comparación, y se incluyeron diez o más estudios²⁶. Asimismo, evaluamos la confianza en las estimaciones de la variable principal con el programa CINeMA (Confianza en el Análisis en Red) y adaptación del modelo GRADE (Gradación de Evaluación de Recomendaciones, Desarrollo y Evaluación) específicamente desarrollado para el metanálisis en red²⁷.

RESULTADOS

Características de estudios incluidos

Se identificaron 21.772 BIBLIOGRAFÍA según la búsqueda (última actualización 10 de enero de 2018) y se recuperaron 2.574 artículos en texto completo (Figura 1). Incluimos 62 estudios aleatorizados controlados, de los cuales 53 tenían datos utilizables y fueron incluidos en el metanálisis en red (que incluyó 4.068 participantes) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de estudios

Estudio	País	Tratamiento (N. de pacientes)	Duración de estudio (semanas)	N. de sesiones	Diagnóstico	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo (general)
Barrowclough et al ²⁸	RU	Psicoterapia cognitiva conductual (N=57), TAU (N=56)	26	10.4	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Moderado
Bechdolf et al ²⁹	Alemania	Psicoterapia cognitiva conductual (N=40), psicoeducación (N=48)	8	11.9 (psicoterapia cognitiva conductual), 6.4 (psicoeducación)	Episodio de un trastorno esquizoafectivo o relacionado (ICD-10)	SB	Alto
Birchwood et al ³⁰	RU	Psicoterapia cognitiva conductual (N=98), TAU (N=99)	39	19	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (ICD-10)	SB	Moderado
Drury et al ³¹	RU	Terapia cognitiva (N=30) recreación y apoyo (N=32)	12	NA	Psicosis funcional (DSM-IV)	OL	Elevado
Durham et al ³²	RU	Terapia cognitiva conductual (N=22), terapia de apoyo (N=23), TAU (N=21)	39	20	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (ICD-10 y DSM-IV)	SB	Elevado
England ³³	NA (filiaación del autor en Canadá)	Intervención de enfermería cognitiva (N=44), TAU (N=21)	18	12	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Moderado
Foster et al ³⁴	RU	Terapia cognitiva conductual (N=12), TAU (N=12)	4	4	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (diagnóstico clínico)	OL	Elevado
Freeman et al ³⁵	RU	Terapia cognitiva conductual (N=15), TAU (N=15)	8	6	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (diagnóstico clínico)	SB	Bajo
Freeman et al ³⁶	RU	Terapia cognitiva conductual (N=73), TAU (N=77)	8	5.5	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (diagnóstico clínico)	SB	Elevado
Freeman et al ³⁷	RU	Terapia cognitiva conductual (N=24), TAU (N=26)W	12	7.3	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (diagnóstico clínico)	SB	Moderado
Garety et al ³⁸	RU	Terapia cognitiva conductual (N=27), intervención de familia (N=28), TAU (N=28)	39	13.9	Psicosis no afectiva (DSM-IV e ICD-10)	SB	Moderado
Garety et al ³⁸	RU	Terapia cognitiva conductual (N=106), TAU (N=112)	39	14.3	Psicosis no afectiva (DSM-IV e ICD-10)	SB	Moderado
Gottlieb et al ³⁹	EUA	Terapia cognitiva conductual (N=19), TAU (N=18)	24	10	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o psicosis por lo demás no especificada (NA)	SB	Moderado
Habib et al ⁴⁰	Pakistán	Terapia cognitiva conductual (N=21), TAU (N=21)	21	13	Esquizofrenia (DSM-IV-TR)	SB	Elevado
Haddock et al ⁴¹	RU	Terapia cognitiva conductual (N=10), asesoría de apoyo (N=11)	5	10.2	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Moderado

Tabla 1. Características de estudios (continuación)

Estudio	País	Tratamiento (N. de pacientes)	Duración de estudio (semanas)	N. de sesiones	Diagnóstico	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo (general)
Haddock et al ⁴²	RU	Terapia cognitiva conductual (N=38). terapia de actividad social (N=39)	26	17 (terapia cognitiva conductual). 17,4 (terapia de actividad social)	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo / DSM-IV	SB	Moderado
Hazell et al ⁴³	RU	Terapia cognitiva conductual (N=15). lista de espera (N=16)	12	8	Esquizofrenia y trastorno relacionado (NA)	SB	Moderado
Kravik et al ⁴⁴	Noruega	Terapia cognitiva conductual (N=23). lista de espera (N=22)	26	20	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante persistente (ICD-10)	OL	Moderado
Kuipers et al ⁴⁵	RU	Terapia cognitiva conductual (N=28). TAU (N=32)	39	18,6	Esquizofrenia paranoide (DSM-III-R)	OL	Elevado
Lecomte et al ⁴⁶	Canadá	Terapia cognitiva conductual (N=48). aleccionamiento en habilidades sociales (N=54). lista de espera (N=27)	13	24	Trastorno del espectro de la esquizofrenia (NA)	SB	Moderado
Lee et al ⁴⁷	Corea del Sur	Aleccionamiento cognitivo conductual en habilidades sociales (N=12). TAU (N=13)	7	12	Esquizofrenia (DSM-IV-TR)	SB	Moderado
Lee et al ⁴⁸	Corea del Sur	Terapia cognitiva conductual (N=25). terapia de apoyo (N=25)	32	20,1	Esquizofrenia (DSM-IV)	SB	Moderado
Levine et al ⁴⁹	NA (filiación del autor en Israel)	Terapia cognitiva (N=6). terapia de apoyo (N=6)	6	6	Esquizofrenia paranoide (DSM-III-R)	NA	Elevado
Li et al ⁵⁰	China	Terapia cognitiva conductual (N=96). terapia de apoyo (N=96)	24	15	Esquizofrenia (DSM-IV)	SB	Moderado
McLeod et al ⁵¹	RU	Terapia cognitiva conductual (N=10). lista de espera (N=10)	12	8	Esquizofrenia (DSM-IV)	NA	Elevado
Morrison et al ⁵²	RU	Terapia cognitiva (N=37). TAU (N=37)	39	13,3	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (ICD-10 o PANSS)	SB	Moderado
Penn et al ⁵³	EUA	Terapia cognitiva conductual (N=32). terapia de apoyo (N=33)	12	8,3	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Bajo
Pinninti et al ⁵⁴	EUA	Terapia cognitiva conductual (N=18). TAU (N=15)	12	11,93	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Bajo
Pot-Kolder et al ⁵⁵	Países Bajos	Terapia cognitiva conductual basada en realidad virtual (N=58). lista de espera (N=58)	12	16	Trastorno psicótico (DSM-IV)	SB	Bajo
Rector et al ⁵⁶	Canadá	Terapia cognitiva conductual (N=24). TAU (N=21)	26	20	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Moderado

Tabla 1. Características de estudios (*continuación*)

Estudio	País	Tratamiento (N. de pacientes)	Duración de estudio (semanas)	N. de sesiones	Diagnóstico	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo (general)
Sensky et al ⁵⁷	RU	Terapia cognitiva conductual (N=46). entablar amistad (N=44)	39	19	Esquizofrenia (criterios de investigación de ICD-10 y DSM-IV)	SB	Moderado
Startup et al ⁵⁸	RU	Terapia cognitiva conductual (N=47). TAU (N=43)	26	12.9	Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	OL	Elevado
Tarrier et al ⁵⁹	RU	Terapia cognitiva conductual (N=33); asesoría de apoyo (N=26). TAU (N=28)	10	20	Esquizofrenia, psicosis psicoafectiva o trastorno delirante (DSM-III-R)	SB	Moderado
Trower et al ⁶⁰	RU	Terapia cognitiva conductual (N=18). TAU (N=20)	26	16	Esquizofrenia o trastorno relacionado (ICD-10)	SB	Elevado
Turkington et al ⁶²	RU	Terapia cognitiva conductual (N=16). entablar amistad (N=6)	8	6	Esquizofrenia (criterio de investigación de ICD-10)	SB	Moderado
Valmaggia et al ⁶²	Países Bajos, Bélgica	Terapia cognitiva conductual (N=36). asesoría de apoyo (N=26)	23	16	Esquizofrenia (DSM-IV)	SB	Moderado
Van der Gaag et al ⁶³	Países Bajos	Terapia cognitiva conductual (N=110). TAU (N=106)	26	13	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV-TR)	SB	Elevado
Véligan et al ⁶⁴	EUA	Terapia cognitiva conductual (N=43). aleccionamiento para adaptación cognitiva (N=46). terapia cognitiva conductual + aleccionamiento en adaptación cognitiva (N=40). TAU (N=42)	39	26,6 (terapia cognitiva conductual). 27,5 (aleccionamiento para adaptación cognitiva) 27,5 (terapia cognitiva conductual + aleccionamiento en adaptación cognitiva)	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV)	SB	Elevado
Wahass & Kent ⁶⁵	Arabia Saudita	Terapia cognitiva conductual (N=3). TAU (N=3)	9	25	Esquizofrenia (ICD-10)	OL	Moderado
Witorf et al ⁶⁶	Alemania	Terapia cognitiva conductual (N=50). terapia de apoyo (N=50)	33	20	Esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante (DSM-IV)	SB	Elevado
Wykes et al ⁶⁷	RU	Terapia cognitiva conductual (N=45). TAU (N=40)	10	7	Esquizofrenia (DSM-IV)	OL	Elevado
AC-TRN1261600097648268	Australia	Aleccionamiento metacognitivo (N=28), corrección cognitiva (N=28)	4	4	Trastorno del espectro de la esquizofrenia (DSM-IV)	SB	Moderado
Briki et al ⁶⁹	Francia	Aleccionamiento metacognitivo (N=35), terapia de apoyo (N=33)	8	14.6	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV-TR)	SB	Elevado
Favrod et al ⁷⁰	Suiza	Aleccionamiento metacognitivo (N=26), TAU (N=26)	8	7	Trastorno del espectro de la esquizofrenia (ICD-10)	SB	Moderado
Kumar et al ⁷¹	India	Aleccionamiento metacognitivo (N=8), TAU (N=8)	4	8	Esquizofrenia paranoide (ICD-10)	NA	Elevado

Tabla 1. Características de estudios (*continuación*)

Estudio	País	Tratamiento (N. de pacientes)	Duración de estudio (semanas)	N. de sesiones	Diagnóstico	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo (general)
So et al ⁷²	Hong Kong	Aleccionamiento metacognitivo (N=23), lista de espera (N=21)	4	3,15	Trastorno del espectro de la esquizofrenia (diagnóstico clínico)	SB	Moderado
Van Oosterhout et al ⁷³	Países Bajos	Aleccionamiento metacognitivo (N=75), TAU (N=79)	8	8	Trastorno psicótico en el espectro de la esquizofrenia del DSM-IV (DSM-IV-TR)	SB	Moderado
Chadwick et al ⁷⁴	RU	Atención plena (N=11), lista de espera (N=11)	10	10	Trastorno psicótico (NA)	OL	Elevado
Chadwick et al ⁷⁵	RU	Atención plena (N=54), TAU (N=54)	16	12	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (ICD-10)	SB	Bajo
Bach & Hayes ⁷⁶	EUA	Terapia de aceptación y compromiso (N=40), TAU (N=40)	16	4	Alucinaciones auditivas o delirios (diagnóstico clínico) (81,25% con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno delirante)	OL	Elevado
Shawyer et al ⁷⁷	Australia	Terapia de aceptación y compromiso (N=49), entablar amistad (N=47)	13	7	Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV-TR)	SB	Bajo
Schnackenberg et al ⁷⁸	Alemania	Asesoría enfocada experimentada (N=12), TAU (N=10)	44	NA	Esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (NA)	OL	Elevado
Jenner et al ⁷⁹	Países Bajos	Tratamiento integrador enfocado en la alucinación (N=39), TAU (N=39)	39	11	Psicosis no afectiva incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o psicótico por lo demás no especificado (DSM-IV)	OL	Elevado
Craig et al ⁸⁰	RU	Terapia con AVATAR (N=75), asesoría de apoyo (N=75)	12	5,6 (terapia con AVATAR) 5,1 (asesoría de apoyo)	Trastorno del espectro de la esquizofrenia o trastorno afectivo con síntomas psicóticos (ICD-10)	SB	Bajo

TAU, *tratamiento habitual*; OL, *abierto*; SB, *ciego único*; NA, *no disponible*; PANSS, *Escala de síndrome positivo y negativo*.

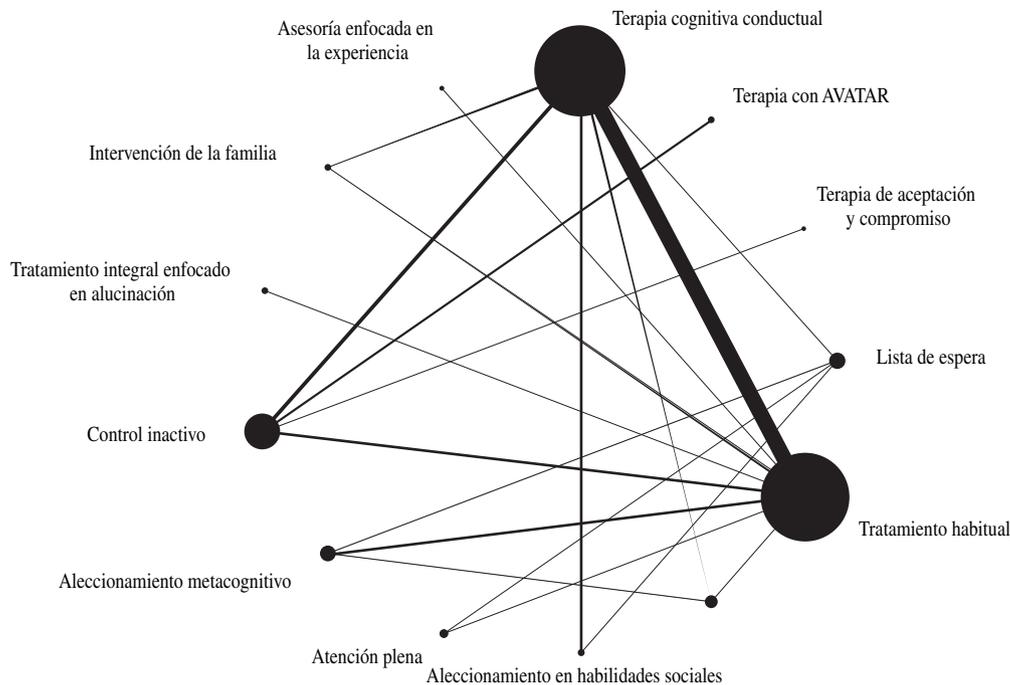


Figura 2. Metanálisis en red de comparaciones elegibles para síntomas positivos. El ancho de la línea es proporcional al número de estudios que comparan cada par de tratamientos. El tamaño del nodo es proporcional al número de estudios que proporcionan datos para cada tratamiento.

Estos estudios proporcionaron comparaciones de los siguientes tratamientos psicológicos: CBT (N = 40)²⁸⁻⁶⁷, aleccionamiento metacognitivo (N = 6)⁶⁸⁻⁷³, atención plena (N = 2)^{74,75}, terapia de aceptación y compromiso (N = 2)^{76,77}, asesoría enfocada en experiencia (N = 1)⁷⁸, tratamiento integral enfocado en alucinación (N = 1)⁷⁹ y tratamiento con AVATAR (N = 1)⁸⁰.

El tamaño medio de la muestra fue 76,5 participantes (rango 6-218) y la mediana de duración del estudio fue 13 semanas (rango 4-44 semanas). De los 3.941 participantes cuyo género se informó, 2361 eran varones (59,9%). La media de duración de la enfermedad fue 12,4 años, y la media de edad de los participantes fue 37,4 años. Nueve estudios incluyeron solo pacientes hospitalizados, 15 solo pacientes ambulatorios y 14 ambos, mientras que 15 no proporcionaron información sobre el estado de los participantes. En promedio, los pacientes tenían síntomas esquizofrénicos moderados, con una media de puntuación inicial en PANSS comunicada de 68,26^{81,82}. Gracias a la colaboración de los autores, pudimos incluir datos no publicados para algunos estudios^{36,37,41-43,57,61,68,72}.

Evaluación de riesgo de sesgo

De los estudios incluidos, 6, 27 y 21 se consideraron con riesgo global de sesgo bajo, moderado y alto, respectivamente (véase Tabla 1). El riesgo de sesgo fue bajo en 26 estudios (50%) y se relacionó con la generación de secuencia aleatoria; en 13 estudios (25%) se relacionó con el ocultamiento de la asignación; en ningún estudio se relacionó con el enmascaramiento de participantes y personal; en 18 estudios (34,6%) se relacionó con el enmascaramiento de la evaluación de la variable; en siete estudios (13,5%) se relacionó con el riesgo de deserción; en 11 estudios (21,1%) se relacionó con la notificación selectiva; en

seis estudios (11,5%) se relacionó con la filiación de los investigadores; y en 41 estudios (78,8%) se relacionó con otros sesgos.

Variable primaria: síntomas positivos

La Figura 2 muestra la red de tratamientos para la variable primaria. Dos estudios no se consideraron en los análisis, porque no estaban conectados con el resto de la red, y no contribuían con evidencia directa ni indirecta^{29,68}.

Los resultados del metanálisis en red muestran que para la variable primaria, la CBT se relacionó con una mayor disminución en los síntomas positivos que el control inactivo (DME = -0,29; IC del 95%: -0,55 a -0,03, siete RCT contribuyeron con evidencia directa para el metanálisis en red, baja confianza en las estimaciones), el tratamiento habitual (DME = 0,30; IC del 95%: -0,45 a -0,14, 18 RCT contribuyeron con evidencia directa, confianza moderada en las estimaciones) y terapia de apoyo (DME = -0,47; IC del 95%: -0,91 a -0,03, dos RCT contribuyeron con evidencia directa, baja confianza en las estimaciones). La diferencia no fue significativa para la comparación con la lista de espera (DME = -0,24, IC del 95%: -0,65 a 0,16), pero solo dos estudios pequeños (con 30 y 45 participantes, respectivamente^{43,44}) contribuyeron con evidencia directa a esta comparación (Figura 3).

Un estudio sobre alucinación enfocado en el tratamiento integral mostró una disminución de los síntomas en comparación con el tratamiento habitual y tratamiento de apoyo (confianza moderada y baja en la estimación, respectivamente). Todos los demás efectos relativos del tratamiento fueron muy imprecisos, pero en promedio favorecieron al tratamiento psicológico activo más que a las intervenciones de control inactivas.

La varianza de la heterogeneidad (τ^2) fue 0,0514 y por tanto se consideró baja a moderada²³. La prueba de interacción de diseño

HFIT	NMA 0,60 (0,10; 3,58)	NMA 0,48 (0,08; 2,97)	NMA 0,48 (0,07; 3,20)	NMA 0,40 (0,08; 1,94) PWA 0,40 (0,08; 1,94)	NMA 0,39 (0,07; 2,29)	NMA 0,32 (0,06; 1,88)	NMA 0,31 (0,05; 1,82)	NMA 0,30 (0,06; 1,47)	NMA 0,28 (0,05; 1,39)	NMA 0,27 (0,05; 1,40)	NMA 0,11 (0,02; 0,66)
HFIT	MF	NMA 0,80 (0,23; 2,79)	NMA 0,80 (0,21; 3,09)	NMA 0,67 (0,29; 1,56) PWA 0,67 (0,25; 1,74)	NMA 0,66 (0,24; 1,79) PWA 0,67 (0,25; 1,74)	NMA 0,54 (0,17; 1,70)	NMA 0,51 (0,16; 1,67)	NMA 0,50 (0,21; 1,19)	NMA 0,46 (0,19; 1,15)	NMA 0,45 (0,17; 1,19)	NMA 0,19 (0,07; 0,56)
NMA -0,31 (-1,23; 0,61)	AVATAR	NMA 0,91 (0,28; 2,93)	NMA 0,91 (0,25; 4,03)	NMA 0,76 (0,36; 1,58) PWA 0,78 (0,34; 1,78)	NMA 0,75 (0,30; 1,85) PWA 0,68 (0,17; 2,71)	NMA 0,61 (0,21; 1,78)	NMA 0,58 (0,19; 1,75)	NMA 0,56 (0,26; 1,20)	NMA 0,52 (0,23; 1,17)	NMA 0,51 (0,21; 1,23)	NMA 0,22 (0,08; 0,58)
NMA -0,40 (-1,07; 0,28)	EFT	EFT	NMA 1,00 (0,25; 4,03)	NMA 0,83 (0,33; 2,08) PWA 0,83 (0,33; 2,08)	NMA 0,82 (0,25; 2,72)	NMA 0,67 (0,20; 2,24)	NMA 0,64 (0,19; 2,19)	NMA 0,62 (0,24; 1,59)	NMA 0,57 (0,22; 1,53)	NMA 0,56 (0,20; 1,58)	NMA 0,24 (0,07; 0,78)
NMA -0,47 (1,21; 0,28)	MT	MT	FI	NMA 0,84 (0,29; 2,41) PWA 0,83 (0,33; 2,08)	NMA 0,82 (0,22; 3,02)	NMA 0,67 (0,18; 2,46)	NMA 0,64 (0,19; 2,19)	NMA 0,62 (0,22; 1,78) PWA 0,64 (0,20; 2,03)	NMA 0,58 (0,19; 1,72)	NMA 0,56 (0,18; 1,76)	NMA 0,24 (0,07; 0,86)
NMA -0,46 (-1,86; 0,94)	NMA -0,09 (0,71; 0,54)	EFT	EFC	TAU	NMA 0,98 (0,45; 2,14)	NMA 0,80 (0,37; 1,77)	NMA 0,77 (0,34; 1,75) PWA 1,00 (0,31; 3,19)	NMA 0,74 (0,58; 0,95) PWA 0,76 (0,58; 0,98)	NMA 0,69 (0,48; 0,99) PWA 0,49 (0,27; 0,91)	NMA 0,67 (0,40; 1,11) PWA 0,44 (0,09; 2,02)	NMA 0,29 (0,13; 0,65) PWA 0,38 (0,15; 1,00)
NMA -0,55 (-1,46; 0,36)	NMA -0,15 (-0,88; 0,57)	NMA -0,09 (-0,81; 0,64)	NMA -0,09 (1,48; 1,29)	FI	WL	NMA 0,82 (0,28; 2,41)	NMA 0,78 (0,25; 2,39)	NMA 0,75 (0,35; 1,63) PWA 0,73 (0,27; 1,95)	NMA 0,70 (0,31; 1,59)	NMA 0,68 (0,28; 1,66)	NMA 0,36 (0,12; 1,03)
NMA -0,57 (-1,41; 0,28)	NMA -0,25 (-1,08; 0,57)	NMA -0,10 (-0,72; 0,52)	NMA -0,11 (-1,45; 1,24)	NMA -0,02 (-0,84; 0,81)	MF	AVATAR	NMA 0,95 (0,32; 2,81)	NMA 0,92 (0,43; 1,97)	NMA 0,86 (0,43; 1,73) PWA 0,86 (0,43; 1,73)	NMA 0,83 (0,34; 2,02)	NMA 0,37 (0,12; 1,13)
NMA -0,60 (-1,47; 0,27)	NMA -0,29 (-1,12; 0,54)	NMA -0,14 (-0,77; 0,50)	NMA -0,15 (-1,50; 1,21)	NMA -0,05 (0,89; 0,78)	NMA -0,04 (0,78; 0,71)	SST	ACT	NMA 0,97 (0,42; 2,22)	NMA 0,90 (0,39; 2,05) PWA 1,15 (0,38; 3,52)	NMA 0,87 (0,34; 2,24)	NMA 0,39 (0,18; 0,81) PWA 0,32 (0,14; 0,73)
NMA -0,64 (-1,42; 0,14)	NMA -0,33 (-1,07; 0,41)	NMA -0,18 (-0,64; 0,28)	NMA -0,18 (1,49; 1,12)	NMA -0,09 (0,84; 0,66)	NMA -0,07 (-0,68; 0,53) PWA -0,26 (-1,29; 0,77)	NMA -0,04 (-0,61; 0,53) PWA 0,10 (-0,54; 0,74)	WL	CBT	NMA 0,93 (0,69; 1,25) PWA 0,94 (0,69; 1,27)	NMA 0,90 (0,57; 1,42) PWA 0,92 (0,58; 1,47)	NMA 0,42 (0,19; 0,92)
NMA -0,69 (-1,41; 0,03)	NMA -0,38 (-0,95; 0,19)	NMA -0,22 (-0,67; 0,22)	NMA -0,23 (-1,50; 1,04)	NMA -0,14 (-0,82; 0,54)	NMA -0,12 (-0,72; 0,48)	NMA -0,09 (-0,69; 0,52)	NMA -0,05 (-0,53; 0,43)	IC	NMA 0,97 (0,34; 2,24)	NMA 0,97 (0,57; 1,66)	NMA 0,43 (0,18; 1,02)
NMA -0,69 (-1,35; -0,04) PWA -0,69 (-1,35; -0,04)	NMA -0,30 (-0,45; -0,14) PWA -0,28 (-0,44; -0,12)	NMA -0,23 (-0,58; 0,12) PWA -0,30 (-0,72; 0,13)	NMA -0,24 (-1,47; 1,00) PWA -0,24 (-1,47; 1,00)	NMA -0,14 (-0,78; 0,49) PWA -0,06 (-0,82; 0,62)	NMA -0,13 (-0,66; 0,40) PWA -0,06 (-0,67; 0,54)	NMA -0,09 (-0,66; 0,47)	NMA -0,05 (-0,47; 0,36)	NMA -0,00 (-0,30; 0,29) PWA -0,41 (-1,11; 0,28)	NMA 0,93 (0,69; 1,25) PWA 0,94 (0,69; 1,27)	IC	SST
NM -0,91 (-1,85; 0,02)	NMA -0,52 (-1,17; 0,14)	NMA -0,45 (-1,19; 0,30)	NMA -0,46 (-1,86; 0,95)	NMA -0,36 (1,27; 0,55)	NMA -0,35 (-1,19; 0,50)	NMA -0,31 (-1,16; 0,54)	NMA -0,27 (-1,04; 0,49)	NMA -0,22 (-0,82; 0,37) PWA -0,22 (-0,82; 0,37)	NMA 0,97 (0,34; 2,24)	ST	ACT
NMA -0,87 (-1,66; -0,07)	NMA -0,55 (-1,32; 0,21)	NMA -0,40 (-0,88; 0,08) PWA -0,64 (-1,36; 0,08)	NMA -0,41 (-1,72; 0,90)	NMA -0,32 (-1,08; 0,45)	NMA -0,30 (-0,98; 0,38)	NMA -0,26 (-0,96; 0,43)	NMA -0,23 (-0,80; 0,35)	NMA -0,18 (-0,68; 0,33)	NMA -0,22 (-0,89; 0,45)	NMA 0,05 (0,74; 0,83)	ST

Figura 3. Comparaciones entre tratamientos psicológicos para síntomas positivos y deserciones del estudio. Los resultados para los síntomas positivos se presentan en el triángulo de abajo; los resultados para la deserción se presentan en el triángulo superior. Se presentan resultados significativos en negrita. Los efectos de tratamiento relativos se miden mediante la diferencia media estandarizada (DME) para síntomas positivos y el cociente de riesgo (RR) para la deserción del estudio junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Las DME menores de 0 y los RR inferiores a 1 favorecen la columna que define el tratamiento. Las DME de -0,2 se consideran pequeñas, -0,5 medianas y -0,8 grandes. Para obtener las DME para comparación en la dirección opuesta, los valores negativos han de convertirse en valores positivos y viceversa. Para obtener los RR para comparaciones en la dirección opuesta, deben tomarse los recíprocos. ACT, terapia de aceptación y compromiso; CBT, psicoterapia cognitiva conductual; EFC, asesoría enfocada en experiencia; FI, intervención familiar; HFIT, tratamiento integrador enfocado en alucinación; IC, control inactivo; MT, aleccionamiento metacognitivo; MF, atención plena; SST, aleccionamiento en habilidades sociales; MF, atención plena; SST, aleccionamiento en habilidades sociales; ST, psicoterapia de apoyo; TAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; NMA, metanálisis en red; PWA, metanálisis por pares.

CBT	NMA 0.01 (-0,37; 0,39); PWA 0,08 (-0,32; 0,48)	NMA -0,00 (-0,65; 0,65); PWA 0,08 (-0,32; 0,48)	NMA -0,09 (-0,59; 0,41)	NMA -0,09 (-0,26; 0,08); PWA -0,09 (-0,26; 0,08)	NMA -0,12 (-0,48; 0,24); PWA -0,15 (-0,53; 0,22)	NMA -0,16 (-0,80; 0,48)	NMA -0,14 (-0,55; 0,26)	NMA -0,18 (-0,69; 0,33); PWA -0,19 (-0,78; 0,41)	NMA -0,16 (-0,29; -0,03); PWA -0,15 (-0,29; -0,02)
HFIT	ACT	NMA -0,05 (-0,84; 0,74)	NMA -0,14 (-0,81; 0,53)	NMA -0,14 (-0,55; 0,28); PWA -0,14 (-0,55; 0,28)	NMA -0,16 (-0,74; 0,41)	NMA -0,21 (-0,99; 0,57)	NMA -0,19 (-7,74; 0,36)	NMA -0,23 (-0,91; 0,44)	NMA -0,21 (-0,67; 0,26)
NMA -0,26 (-0,98; 0,46)	CBT	NMA -0,01 (-0,73; 0,53)	NMA -0,10 (0,73; -0,53)	NMA -0,10 (-0,52; 0,32)	NMA -0,13 (-0,55; 0,30); PWA 0,00 (-0,47; 0,47)	NMA -0,17 (-0,88; 0,54)	NMA -0,16 (-0,71; 0,40)	NMA -0,19 (-0,83; 0,44)	NMA -0,17 (-0,57; 0,23)
NMA -0,10 (-1,55; 1,36)	EFC	ST	NMA -0,09 (-0,91; 0,73)	NMA -0,09 (-0,76; 0,59)	NMA -0,12 (0,86; 0,63)	NMA -0,16 (-1,08; 0,75)	NMA -0,14 (-0,91; 0,62)	NMA -0,18 (-1,01; 0,64)	NMA -0,16 (-0,82; 0,51)
NMA -0,42 (-1,35; 0,51)	NMA -0,32 (-1,74; 1,10)	SST	HFIT	NMA 0,00 (-0,52; 0,53)	NMA -0,02 (-0,64; 0,59)	NMA 0,07 (-0,87; 0,74)	NMA -0,05 (-0,69; 0,59)	NMA -0,09 (-0,79; 0,61)	NMA -0,07 (-0,55; 0,41); PWA -0,07 (-0,55; 0,41)
NMA -0,43 (-1,21; 0,34)	NMA -0,34 (-1,66; 0,99)	NMA -0,02 (-0,67; 0,64)	IC	IC	NMA -0,03 (-0,43; 0,37)	NMA -0,07 (0,74; 0,59)	NMA -0,06 (-0,42; 0,31); PWA -0,06 (-0,42; 0,31)	NMA -0,10 (-0,63; 0,44)	NMA -0,07 (0,28; 0,14); PWA -0,12 (-0,70; 0,47)
NMA -0,54 (-1,50; 0,43)	NMA -0,44 (-1,88; 1,00)	NMA -0,12 (-1,01; 0,77)	NMA -0,10 (-0,83; 0,62)	FI	WL	NMA -0,04 (-0,66; 0,57); PWA -0,19 (-0,94; 0,55)	NMA -0,03 (-0,57; 0,51)	NMA -0,07 (0,69; 0,55)	NMA -0,04 (-0,42; 0,34)
NMA -0,59 (-1,60; 0,41)	NMA -0,49 (-1,96; 0,98)	NMA -0,17 (-1,09; 0,74)	NMA -0,16 (-0,80; 0,48)	NMA -0,06 (-1,02; 0,91)	ACT	MT	NMA 0,02 (-0,74; 0,77)	NMA -0,02 (-0,84; 0,79)	NMA 0,00 (-0,64; 0,65); PWA -0,26 (-1,25; 0,73)
NMA -0,59 (-1,47; 0,29)	NMA -0,49 (-1,88; 0,90)	NMA -0,17 (-0,96; 0,62)	NMA -0,16 (-0,76; 0,45)	NMA -0,05 (-0,90; 0,79)	NMA 0,00 (-0,88; 0,88)	ST	AVATAR	NMA -0,04 (0,69; 0,61)	NMA -0,01 (-0,44; 0,41)
NMA -0,62 (-1,46; 0,21)	NMA -0,53 (-1,89; 0,83)	NMA -0,20 (-0,81; 0,40); PWA -0,10 (-0,78; 0,58)	NMA -0,19 (-0,71; 0,33)	NMA -0,09 (-0,88; 0,70)	NMA -0,03 (-0,86; 0,79)	NMA -0,03 (-0,72; 0,65)	WL	FI	NMA 0,03 (-0,48; 0,53); PWA 0,02 (-0,56; 0,60)
NMA -0,64 (-1,33; 0,06); PWA -0,64 (-1,33; 0,06)	NMA -0,54 (-1,82; 0,74)	NMA -0,22 (-0,83; 0,40)	NMA -0,20 (-0,54; 0,13)	NMA -0,10 (-0,77; 0,56); PWA -0,06 (-0,82; 0,70)	NMA -0,05 (-0,77; 0,68)	NMA -0,05 (-0,59; 0,50); PWA 0,05 (-0,76; 0,86)	NMA -0,01 (-0,48; 0,45)	TAU	TAU
NMA -0,75 (-1,79; 0,29)	NMA -0,65 (-2,14; 0,84)	NMA -0,33 (-1,24; 0,58)	NMA -0,32 (-1,13; 0,50)	NMA -0,21 (-1,22; 0,79)	NMA -0,16 (-1,20; 0,88)	NMA -0,16 (-1,09; 0,77)	NMA -0,13 (0,86; 0,61); PWA -0,69 (-1,61; 0,22)	NMA -0,11 (-0,88; 0,66); PWA 0,77 (-0,37; 1,92)	MT

Síntomas positivos

Tratamientos

Deserción

Tratamientos

Figura 4. Los resultados de síntomas generales se presentan en el triángulo inferior; los resultados para los síntomas negativos se presentan en el triángulo superior. Los resultados significativos se presentan en negrita. Los efectos de tratamiento relativos se miden mediante la diferencia media estandarizada (DME) junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Las DME inferiores a 0 favorecen la columna que define el tratamiento. DME de -0.2 pueden considerarse pequeñas; -0.5 medianas; y -0.8 grandes. Para obtener las DME para comparaciones en la dirección opuesta. Los valores negativos se han de convertir en valores positivos y viceversa. ACT. terapia de aceptación y compromiso; CBT. psicoterapia cognitiva conductual; EFC. asesoría enfocada en experiencia; IF. intervención de familia; HFIT. tratamiento integrador enfocado en alucinación; IC. control inactivo; MT. aleccionamiento metacognitivo; MF. atención plena; SST. aleccionamiento en actividades sociales; ST. terapia de apoyo; TAU. tratamiento habitual; WL. lista de espera; NMA. metanálisis en red; PWA. metanálisis por pares.

por tratamiento no reveló incongruencias significativas ($p = 0,35$). Al dividir la evidencia directa y la indirecta para cada comparación, no encontramos evidencia de desacuerdo entre estos dos fragmentos de evidencia para cualquiera de las comparaciones. Ninguno de los métodos que utilizamos señaló incongruencia importante pero, en virtud del pequeño número de estudios para la mayor parte de las comparaciones, la potencia de estas pruebas es baja. Las evaluaciones de la confianza en las estimaciones utilizando CINeMA resaltó la confianza moderada a muy baja, principalmente por las limitaciones del estudio (alto riesgo de sesgo) e imprecisión.

La interpretación de los análisis de subgrupo es limitada debido al número restringido de estudios disponibles para los diferentes grupos. No detectamos ninguna indicación importante de que la ventaja de CBT con respecto al tratamiento habitual fuese moderada por el número de sesiones, la duración del estudio, el contexto (individual frente a grupo), la habilidad del terapeuta y la gravedad al inicio.

Asimismo, la exclusión de estudios para los diferentes análisis de sensibilidad dejaron un número bajo de estudios para la mayoría de los tratamientos. Al excluir estudios abiertos, los resultados de CBT en comparación con el tratamiento habitual y el tratamiento de apoyo fueron congruentes con el análisis principal (DME = 0,27; IC del 95%: -0,41 a -0,13 y DME = -0,47; IC del 95%: -0,86 a -0,08, respectivamente), mientras que la diferencia entre la CBT y el control inactivo ya no fue significativa (DME = -0,14; IC del 95%: -0,37 a -0,09).

Los análisis de sensibilidad excluyeron estudios que presentaron solo análisis completos, estudios con alto riesgo de sesgo, estudios con alto riesgo de sesgo para la filiación de los investigadores, o estudios enfocados a pacientes resistentes al tratamiento pero en general congruentes con los análisis principales.

Los resultados de un análisis de sensibilidad a posteriori que combinó las comparaciones con “control activo” no fueron diferentes del análisis principal.

La investigación del efecto de estudios a pequeña escala y sesgo de publicación con el gráfico de embudo habitual no reveló ninguna relación entre la precisión del estudio y la magnitud de efecto (solamente posible para CBT frente a tratamiento habitual). Sin embargo, el gráfico de embudo ajustado a la comparación indica que estudios pequeños que no mostraron un beneficio para el tratamiento psicológico más nuevo con respecto al tratamiento más antiguo no están bien representados en estos datos (es decir, se mantienen sin publicarse).

VARIABLES SECUNDARIAS

La CBT y el control inactivo fueron menos aceptables que el tratamiento habitual por lo que respecta a la suspensión por todas las causas. Todos los tratamientos tuvieron menos deserciones que el aleccionamiento en habilidades sociales (con excepción de la terapia con AVATAR, la terapia de aceptación y compromiso y la terapia de apoyo) (Figura 3).

La CBT se relacionó con una mayor reducción de los síntomas generales en comparación con la lista de espera y el tratamiento habitual, y con mayor reducción en los síntomas negativos que el tratamiento habitual (Figura 4). El tratamiento integral enfocado en la alucinación y la CBT se relacionaron con una mayor probabilidad de respuesta que el tratamiento habitual y el control inactivo.

Al analizar el cumplimiento y la percepción subjetiva, el aleccionamiento metacognitivo, en habilidades sociales, la CBT y tratamiento habitual produjeron una mayor mejora en comparación con el tratamiento de apoyo. Por lo que respecta a calidad de vida y funcionamiento, la CBT fue más eficaz que el tratamiento habitual. No se observaron diferencias significativas para la depresión. La mortalidad en general fue un evento infrecuente y no fue diferente entre los tratamientos. Se contó con muy pocos datos sobre recaídas, efectos adversos y otros desenlaces de mortalidad.

La varianza de heterogeneidad evaluada con τ^2 fluctuó de 0 a 0,0649, evaluándose desde ninguna hasta baja a moderada. El modelo de interacción de diseño por tratamiento reveló alguna incongruencia para la variable secundaria de depresión ($p = 0,03$).

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer metanálisis en red de tratamientos psicológicos para pacientes con síntomas positivos de esquizofrenia.

Con 40 estudios, la CBT fue la más representada entre los tratamientos incluidos. Encontramos eficacia significativa para CBT en comparación con tratamiento habitual en muchas variables (síntomas positivos, generales y negativos, respuesta al tratamiento, calidad de vida y funcionamiento), más eficacia en relación con el control inactivo para síntomas positivos y respuesta a tratamiento, y en comparación con tratamiento de apoyo para cumplimiento. No hubo prueba convincente de eficacia de otros tratamientos, probablemente debido al pequeño número de estudios.

La CBT también se relacionó con tasas de deserción más altas que el tratamiento habitual (18,8% frente a 12%). La CBT pudiera de hecho ser menos aceptable y no todos los pacientes podrían estar dispuestos a participar en tal tratamiento exigente; sin embargo, postulamos que para comparar las tasas de deserción con las del tratamiento habitual podría ser engañoso. Los pacientes en este último grupo —por definición— continúan su tratamiento habitual y pudieran tener menos motivos para la deserción en comparación con pacientes asignados a una nueva intervención, que les pudiera resultar exigente o difícil, o sobre la cual pudieran tener altas expectativas, y desalentarse si no ven resultados en unas pocas sesiones. Como una confirmación de esta hipótesis, la condición de control inactiva (en la que los pacientes participan en sesiones como entablar amistad y actividades de recreación) también tuvo una tasa de deserción más alta que el tratamiento habitual.

Pacientes en los estudios incluidos solo tenían enfermedad moderada en promedio, en comparación con los de metanálisis de estudios que evalúan fármacos antipsicóticos frente a placebo, que están muy graves⁸². Al parecer los pacientes graves por lo general no se reclutan en estudios de psicoterapia. Pero este hallazgo solo refleja la práctica clínica: la psicoterapia requiere una capacidad mínima para colaborar, y muchos pacientes no tienen esta capacidad cuando están muy agudamente graves.

La interpretación de los análisis de subgrupos y de sensibilidad fue limitada por el bajo número de estudios disponibles. Sin embargo, los resultados con la CBT permanecieron estables después de todos los análisis de sensibilidad planeados de antemano, lo que corrobora la rigurosidad de los resultados para

esta intervención. También evaluamos el papel potencial de la filiación de los investigadores¹⁸, excluyendo los estudios en los cuales los autores evaluaron la eficacia de una intervención que fue desarrollada por ellos mismos, y no encontramos resultados significativamente diferentes con respecto al análisis principal.

Un problema no resuelto y cada vez más relevante es si las intervenciones psicológicas pudieran ocasionar daño¹⁵. Recopilamos todos los datos disponibles sobre los efectos adversos potencialmente conectados con la intervención psicológica, pero encontramos que este aspecto no estaba bien comunicado en los estudios. Consideramos que en estudios futuros se debería recopilar y comunicar esta información, a fin de resolver esta interrogante todavía no esclarecida⁸³.

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de algunos metanálisis por pares previos, en los que la CBT resultó eficaz para los síntomas generales, positivos y negativos de la esquizofrenia, en comparación con trastornos de control⁴⁻⁶, pero no cuando se comparó con otras psicoterapias⁷. Sin embargo, los resultados de estudios previos y análisis en relación con la eficacia de la CBT para esquizofrenia han sido contradictorios.

En este contexto, el rol que desempeñan los estudios con enmascaramiento puede ser muy decisivo⁸. Aquí, nuestros resultados contrastan con los resultados de Jauhar et al⁶: al excluir estudios con un evaluador externo sin enmascaramiento, no encontraron diferencias entre la CBT y cualquier condición de control. Por el contrario, observamos que la superioridad de CBT con respecto al tratamiento habitual y control se mantuvo también en estudios con enmascaramiento. No se mantuvo con respecto a la terapia de apoyo y la lista de espera, pero solo algunos estudios (dos y uno, respectivamente) contribuyeron con evidencia directa a estas intervenciones de comparación.

Sin embargo, nuestro trabajo no puede compararse directamente con el de Jauhar et al⁶, pues incluyeron algunos pacientes con esquizofrenia sin una restricción a síntomas positivos, utilizaron criterios un poco diferentes para el riesgo de sesgo, y agruparon todas las intervenciones de comparación juntas en su metanálisis por pares.

Nuestros hallazgos tienen las siguientes limitaciones. En primer lugar, datos disponibles de tratamientos diferentes a la CBT y de CBT frente a otros modos diferentes al tratamiento habitual se basan solo en pocos estudios, lo que da lugar a una baja potencia para detectar posibles diferencias. Por consiguiente, los resultados han de interpretarse con cautela, sobre todo cuando se analizan los análisis de sensibilidad y de subgrupo. Por este motivo no enfocamos nuestra interpretación en jerarquías (jerarquías SUCRA), que pudieran ser engañosas cuando no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos activos.

En segundo lugar, nuestro enfoque en el tratamiento de síntomas positivos, y los hallazgos observados para otras variables podrían ser secundarios al efecto del tratamiento sobre estos síntomas. Por ejemplo, un paciente podría experimentar aislamiento, falta de espontaneidad, síntomas depresivos o un menor funcionamiento debido a las dificultades conectadas con delirios o alucinaciones. Cuando se tratan éstos, la calidad de vida y los otros síntomas también se benefician. Por este motivo, enfocamos nuestras interpretaciones principalmente en síntomas positivos.

En tercer lugar los pacientes en los estudios incluidos también estaban recibiendo medicación antipsicótica. Recolectamos la información disponible sobre el empleo de antipsicóticos. Sin

embargo, estos raras veces se administraron y nunca se proporcionaron al grupo experimental y al de control por separado. La única excepción es el estudio de Morrison et al⁵², que incluyó pacientes que no recibían medicación antipsicótica (un análisis de sensibilidad a posteriori excluyó este estudio y no modificó materialmente los resultados). En consecuencia, no fue posible evaluar el rol del tratamiento farmacológico como un moderador. Sin embargo, suponemos que la ingesta de medicamentos puede considerarse similar entre los grupos de estudio, debido a la aleatorización. Asimismo, postulamos que la situación en los estudios incluidos semeja a lo que ocurre en la práctica clínica en la vida real, donde las intervenciones psicológicas tienen como propósito utilizarse como complemento al tratamiento farmacológico, y los participantes por lo general continúan su medicación previa.

Por otra parte, este trabajo plantea fortalezas destacadas. En primer lugar, el estudio fue cuidadosamente planeado en acuerdo con las guías de PRISMA, y siguió una metodología lógica que fue publicada a priori en el protocolo³. Esto incluyó medidas de variables exhaustivas y la evaluación de la calidad a nivel del estudio (riesgo de sesgo) y confianza de resultados a nivel de variable (CINeMA). En segundo lugar, la consideración de condiciones de control como el tratamiento habitual y la lista de espera por separado permitió verificar su eficacia relativa. Esto es muy importante, ya que se ha visto que la lista de espera está conectada con un efecto nocebo⁸³. En tercer lugar, los estrictos criterios de selección condujeron a una población homogénea, según se confirmó por heterogeneidad muy baja, coherencia entre comparaciones directas e indirectas, y una prueba de división lateral y prueba de interacción de diseño por tratamiento. Esto nos permite tener confianza que los resultados de este estudio son robustos.

En conclusión, la psicoterapia cognitiva parece ser eficaz para los síntomas positivos en pacientes moderadamente graves con esquizofrenia, y las magnitudes de efecto son de orden bajo a mediano, dependiendo del trastorno de control.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme, el acuerdo para beca Marie Skłodowska-Curie No. 701717. El organismo que financió el estudio no participó en el diseño, recolección de datos, análisis o interpretación, redacción del artículo o la decisión de enviar el estudio para publicación. Los autores agradecen a S. Roberts por su ayuda en la búsqueda de literatura, a P. Kratochwill por su ayuda en la adquisición de textos completos y lectura de corrección, Y. Zhu por su ayuda para evaluación y extracción de datos de estudios chinos, y a C. Carmi por su ayuda en la extracción de datos. Agradecemos a todos los autores de los estudios incluidos, especialmente los que proporcionaron información y datos adicionales. En el sitio web <http://www.psykl.mri.tum.de/node/69>, se puede consultar información amplia sobre estrategia de investigación, tratamientos incluidos, riesgo de evaluación de sesgo, resultado de variables secundarias, jerarquías de SUCRA, evaluación de heterogeneidad e incongruencia, análisis por subgrupos y de sensibilidad, evaluación de confianza en las estimaciones. Esta información también está disponible mediante petición a los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Mental Health. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (Clinical Guideline CG82). London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2009.
2. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
3. Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C et al. Psychological interventions for positive symptoms in schizophrenia: protocol for a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e019280.
4. Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
5. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH et al. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77:1-9.
6. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014;204:20-9.
7. Jones C, Hacker D, Cormac I et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008712.
8. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40:9-24.
9. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523-38.
10. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012;3:80-97.
11. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
12. Shamseer L, Moher D, Clarke M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647.
13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
14. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
15. Linden M, Schermuly-Haupt M-L. Definition, assessment and rate of psychotherapy side effects. *World Psychiatry* 2014;13:306-9.
16. Higgins JPT, Churchill R, Chandler J et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.2.0, Cochrane, 2017.
17. Munder T, Brüttsch O, Leonhart R et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: an overview of reviews. *Clin Psychol Rev* 2013;33:501-11.
18. Lieb K, von der Osten-Sacken J, Stoffers-Winterling J et al. Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010606.
19. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
20. Schwarzer G. meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007;7:40-5.
21. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R (Use-R!)*. Basel: Springer, 2015.
22. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:58.
23. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JPT. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60.
24. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
25. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
26. Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods* 2012;3:161-76.
27. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
28. Barrowclough C, Haddock G, Lobban F et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;189:527-32.
29. Bechdolf A, Knost B, Kuntermann C et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:21-8.
30. Birchwood M, Michail M, Meaden A et al. Cognitive behaviour therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations (COMMAND): a randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2014;1:23-33.
31. Drury V, Birchwood M, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996;169:593-601.
32. Durham RC, Guthrie M, Morton RV et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2003;182:303-11.
33. England M. Efficacy of cognitive nursing intervention for voice hearing. *Perspect Psychiatr Care* 2007;43:69-76.
34. Foster C, Startup H, Potts L et al. A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2010;41:45-51.
35. Freeman D, Pugh K, Dunn G et al. An early Phase II randomised controlled trial testing the effect on persecutory delusions of using CBT to reduce negative cognitions about the self: the potential benefits of enhancing self confidence. *Schizophr Res* 2014;160:186-92.
36. Freeman D, Dunn G, Startup H et al. Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:305-13.
37. Freeman D, Waite F, Startup H et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:975-83.
38. Garety PA, Fowler DG, Freeman D et al. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;192:412-23.
39. Gottlieb JD, Gidugu V, Maru M et al. Randomized controlled trial of an internet cognitive behavioral skills-based program for auditory hallucinations in persons with psychosis. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:283-92.
40. Habib N, Dawood S, Kingdon D et al. Preliminary evaluation of culturally adapted CBT for psychosis (CA-CBTp): findings from-developing culturally sensitive CBT project (DCCP). *Behav Cogn Psychother* 2015;43:200-8.
41. Haddock G, Tarrier N, Morrison AP et al. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:254-8.
42. Haddock G, Barrowclough C, Shaw JJ et al. Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;194:152-7.

43. Hazell CM, Hayward M, Cavanagh K et al. Guided self-help cognitive behavioral intervention for VoicEs (GiVE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:351.
44. Krakvik B, Grawe RW, Hagen R et al. Cognitive behaviour therapy for psychotic symptoms: a randomized controlled effectiveness trial. *Behav Cogn Psychother* 2013;41:511-24.
45. Kuipers E, Garety P, Fowler D et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: Effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry* 1997;171:319-27.
46. Lecomte T, Leclerc C, Corbiere M et al. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J NervMent Dis* 2008;196:866-75.
47. Lee DH, Ko SM, Choi YS et al. A randomized controlled pilot study of cognitive behavioral social skills training (Korean version) for middle- or older-aged patients with schizophrenia: a pilot study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:192-201.
48. Lee DE, Lee HJ, Yoon OS et al. The effect of cognitive behavioural therapy in drug-resistant patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:26-32.
49. Levine J, Barak Y, Granek I. Cognitive group therapy for paranoid schizophrenics: applying cognitive dissonance. *J Cogn Psychother* 1998;12:3-12.
50. Li ZJ, Guo ZH, Wang N et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: a multicentre randomized controlled trial in Beijing, China. *Psychol Med* 2015;45:1893-905.
51. McLeod T, Morris M, Birchwood M et al. Cognitive behavioural therapy group work with voice hearers. Part 1. *Br J Nurs* 2007;16:248-52.
52. 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.
53. Penn DL, Meyer PS, Evans E et al. A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2009;109:52-9.
54. Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2010;61:940-3.
55. Pot-Kolder RMCA, Geraets CNW, Veling W et al. Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:217-26.
56. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2003;63:1-11.
57. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
58. Startup M, Jackson MC, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med* 2004;34:413-22.
59. TARRIER N, Yusupoff L, Kinney C et al. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *BMJ* 1998;317:303-7.
60. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:312-20.
61. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000;177:101-6.
62. Valmaggia LR, van der Gaag M, TARRIER N et al. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;186:324-30.
63. van der Gaag M, Stant AD, Wolters KJ et al. Cognitive-behavioural therapy for persistent and recurrent psychosis in people with schizophrenia spectrum disorder: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:59-65.
64. Velligan DI, Tai S, Roberts DL et al. A randomized controlled trial comparing cognitive behavior therapy, cognitive adaptation training, their combination and treatment as usual in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:597-603.
65. Wahass S, Kent G. The modification of psychological interventions for persistent auditory hallucinations to an Islamic culture. *Behav Cogn Psychother* 1997;25:351.
66. Wittorf A, Jakobi UE, Bannert KK et al. Does the cognitive dispute of psychotic symptoms do harm to the therapeutic alliance? *J Nerv Ment Dis* 2010;198:478-85.
67. Wykes T, Hayward P, Thomas N et al. What are the effects of group cognitive behaviour therapy for voices? A randomised control trial. *Schizophr Res* 2005;77:201-10.
68. ACTRN12616000976482. Efficacy of individualised metacognitive therapy (MCT+) for delusions in psychosis. Australian New Zealand Clinical Trial Registry, 2016.
69. Briki M, Monnin J, Haffen E et al. Metacognitive training for schizophrenia: a multicentre randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2014;157:99-106.
70. Favrod J, Rexhaj S, Bardy S et al. Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: a randomized-controlled study. *Eur Psychiatry* 2014;29:275-81.
71. Kumar D, Zia Ul Haq M, Dubey I et al. Effect of meta-cognitive training in the reduction of positive symptoms in schizophrenia. *Eur J Psychother Couns* 2010;12:149-58.
72. So SH, Chan AP, Chong CS et al. Metacognitive training for delusions (MCTd): effectiveness on data-gathering and belief flexibility in a Chinese sample. *Front Psychol* 2015;6:730.
73. van Oosterhout B, Krabbendam L, de Boer K et al. Metacognitive group training for schizophrenia spectrum patients with delusions: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2014;44:3025-35.
74. Chadwick P, Hughes S, Russell D et al. Mindfulness groups for distressing voices and paranoia: a replication and randomized feasibility trial. *Behav Cogn Psychother* 2009;37:403-12.
75. Chadwick P, Strauss C, Jones AM et al. Group mindfulness-based intervention for distressing voices: a pragmatic randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2016;175:168-73.
76. Bach P, Hayes SC. The use of acceptance and commitment therapy to prevent the rehospitalization of psychotic patients: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1129-39.
77. Shawyer F, Farhall J, Thomas N et al. Acceptance and commitment therapy for psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;210:140-8.
78. Schnackenberg J, Fleming M, Martin CR. A randomised controlled pilot study of Experience Focused Counselling with voice hearers. *Psychosis* 2017;9:12-24.
79. Jenner JA, Nienhuis FJ, Wiersma D et al. Hallucination focused integrative treatment: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2004;30:133-45.
80. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:31-40.
81. Adams CE, Coutinho E, Davis JM et al. Cochrane Schizophrenia Group. The Cochrane library. Chichester: Wiley, 2011.
82. Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79:231-8.
83. Hutton P. Should people with psychosis be supported in choosing cognitive therapy as an alternative to antipsychotic medication: a commentary on a commentary. *Schizophr Res* (in press).

DOI:10.1002/wps.20577

Riesgo de discinesia tardía con los antipsicóticos de primera y segunda generación en estudios aleatorizados controlados comparativos: un metanálisis

MAREN CARBON¹, JOHN M. KANE^{1,4}, STEFAN LEUCHT⁴, CHRISTOPH U. CORRELL^{1,3,5}

¹Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany; ⁵Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, y Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

El riesgo de discinesia tardía (TD) con los antagonistas de receptor de D2/serotonina o agonistas parciales de receptor D2 (antipsicóticos de segunda generación, SGA) se considera significativamente más bajo que con antagonistas de D2 (antipsicóticos de primera generación FGA). Dado que en algunos estudios se ha cuestionado esta noción, efectuamos un metanálisis de estudios aleatorizados controlados (RCT) para estimar el cociente de riesgo (RR) y el cociente de riesgo anualizado (RaR) de la TD comparando SGA con FGA y SGA con SGA. Además, calculamos las tasas de TD combinadas brutas y anualizadas para cada antipsicótico. Datos de 57 RCT de comparación directa, que incluyeron 32 grupos con FGA y 86 con SGA, fueron objeto de metanálisis, generando 32 pares de FGA-SGA y 35 pares SGA-SGA. La incidencia de TD anualizada en los grupos con FGA fue de un 6,5% (IC del 95%: 5,3-7,8%) frente a un 2,6% (IC del 95%: 2,0-3,1%) en los grupos con SGA. El riesgo de TD y las tasas anualizadas fueron más bajas con SGA frente a FGA (RR=0,47; IC del 95%: 0,39-0,57; $p < 0,0001$, $k=28$; RaR = 0,35; IC del 95%: 0,28-0,45; $p < 0,0001$, número necesario a tratar; NNT=20). La metarregresión demostró que no hubo efecto de dosis de FGA sobre las comparaciones de FGA-SGA ($Z=-1,03$, $p=0,30$). Los RaR de TD para FGA-SGA difirieron según el SGA ($Q=21,8$, $df=7$, $p=0,003$) utilizado como comparación, con una ventaja significativa de olanzapina y aripiprazol con respecto a otros SGA sin clozapina en comparaciones por pares exploradoras. Las comparaciones de SGA-SGA confirmaron la ventaja de la olanzapina frente a los SGA sin clozapina (RaR=0,66, IC del 95%: 0,49-0,88; $p=0,006$, $k=17$, NNT=100). Este metanálisis confirma un riesgo de TD significativamente más bajo desde el punto de vista clínico con SGA frente a FGA, el cual no se debe a los FGA en dosis altas que se emplearon como comparación, y documenta diferencias significativas por lo que respecta a este riesgo entre SGA individuales.

Palabras clave: Discinesia tardía, antipsicóticos de primera generación, antipsicóticos de segunda generación, estudios aleatorizados controlados, esquizofrenia, metanálisis, incidencia anualizada, clozapina, aripiprazol.

(*World Psychiatry* 2018;17:330–340)

¿Es posible que la discinesia tardía (TD), un trastorno de movimientos involuntarios anormales potencialmente irreversibles relacionada con el tratamiento mediante antagonistas de receptor D2 (antipsicóticos de primera generación, FGA) y que produce una alteración significativa del funcionamiento y la calidad de vida^{1,2}, se considere relativamente irrelevante para el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (SGA)?

Con base en estudios realizados hasta el 2004, se estimó la incidencia de TD anual durante el tratamiento con SGA en un 0,8% en adultos no ancianos³, una quinta parte de la tasa (5,4%) con los FGA. Resulta sorprendente, no obstante, que se comunicaron tasas iguales de TD durante el tratamiento con SGA o con algunos FGA en dos estudios aleatorizados controlados (RCT) a gran escala en la esquizofrenia, el estudio con sede en el Reino Unido CULASS-1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)⁴ y el estudio con sede en Estados Unidos CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)⁵. Como una reducción preventiva del riesgo, el estudio CATIE⁵ no incluyó a sujetos con un excedente de discinesia tardía en los grupos con FGA, sino solo en los grupos con SGA, lo que limita la interpretación de las tasas de TD comunicadas. Además, la mayor parte los metanálisis del tratamiento con SGA no comentan sobre el riesgo de TD, pues la mayor parte de los RCT duran menos 3 meses (la duración mínima necesaria para diagnosticar TD^{6,7} o informan medidas de variables continuas para la discinesia), por lo que no son adecuados para identificar los casos de discinesia tardía⁸⁻¹⁰. En consecuencia, es muy escasa la información sobre los nuevos casos de TD en los RCT.

Recientemente resumimos las tasas de prevalencia de TD¹¹, observando que el 20% de los sujetos con tratamiento actual median-

te SGA presentaba al menos probable TD con base en la detección sistemática ligera. Esta observación contrasta con la percepción clínica de la TD desvaneciente durante el tratamiento con SGA, posiblemente debido a la sobrecalificación de los casos de TD leve detectados únicamente mediante cribado, pero no percibidos como clínicamente significativos. Sin embargo, es importante que las tasas de prevalencia son indicadores inadecuados del riesgo de TD relacionado con tratamiento, ya que el antipsicótico administrado al momento del desarrollo de la discinesia tardía puede no ser el que se prescribió en el momento de la evaluación del trastorno.

Para determinar la incidencia y el riesgo relativo de TD emergente durante el tratamiento con FGA o SGA, realizamos una búsqueda de RCT con una duración de ≥ 3 meses que comparaban ≥ 2 antipsicóticos y notificaban nuevos casos de TD. Nuestro propósito es describir el riesgo de TD según: a) comparaciones de clase de FGA combinados con cada uno de los SGA específicos, b) comparaciones tomando en cuenta fármacos de un FGA específico con uno o más SGA específicos, y c) comparaciones entre SGA individuales.

Con base en nuestro estudio previo³, postulamos que la incidencia y el riesgo relativo de TD serían más bajos con SGA frente a FGA. Además, con base en la relación entre la incidencia de TD y la dosis de FGA¹², planteamos la hipótesis de que estudios que utilizan FGA en dosis altas como comparación favorecerían la reducción del riesgo estimado de SGA frente a FGA. Por último, con base en la relación entre la incidencia de discinesia tardía y los primeros efectos secundarios parkinsonianos¹², hipotetizamos que los SGA con una mayor propensión a producir efectos secundarios extrapiramidales (EPS) conllevarían más riesgo de TD frente a los SGA con menos potencial de EPS.

MÉTODOS

Búsqueda de la literatura

Dos autores (CC, MC) de manera independiente realizaron una búsqueda en PubMed/Web of Science sin restricción de idioma o tiempo para estudios aleatorizados comparativos de antipsicóticos (actualización de la última búsqueda: 31 de enero de 2018). Se utilizaron los siguientes términos en la opción de búsqueda avanzada: todos los campos (=cualquier campo): (antipsicótico*) Y (amisulprida* O paliperidona* O quetiapina* O risperidona* O sertindol O ziprasidona* O zotepin* O iloperidona* O cariprazina* O brexpiprazol* O lurasidona O blonanserina O melperona) Y (estudio aleatorizado controlado); tipo de publicación: NO análisis.

Así mismo, efectuamos una búsqueda manual de referencia de metanálisis de Cochrane sobre los SGA. Cuando faltaron datos necesarios para el metanálisis, contactamos repetidamente a los autores para obtener información adicional y para tener acceso a reservas de datos sobre datos no publicados.

Criterios de inclusión de estudios

Incluimos todas las comparaciones directas de uno de los antipsicóticos antes enumerados en cualquier forma de administración (oral o IM) con cualquier FGA u otro SGA sin restricción de edad o género de participantes. Requiriendo que al menos un grupo considerara un SGA, nos aseguramos que cualquier comparación con FGA se estudiara al mismo tiempo que estuviesen disponibles los SGA para evitar posibles sesgos a consecuencia de efectos de tiempo con respecto a diferentes poblaciones de pacientes y esquemas de dosis en estudios antes de la disponibilidad de SGA.

Los estudios incluidos debían proporcionar información sobre la frecuencia de probable discinesia tardía emergente durante el tratamiento en sujetos sin TD al inicio del estudio. El diagnóstico de probable TD podía ser clínico o basado en una escala, siempre y cuando los criterios diagnósticos se definiesen claramente y fuesen idénticos para todos los grupos de tratamiento. Los estudios en dosis fija y flexible fueron elegibles, siempre y cuando se realizara una aleatorización inicial. Se permitió cualquier diagnóstico psiquiátrico o médico, excepto por trastornos del movimiento. De ahí que no se excluyeron estudios de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia con una enfermedad médica concomitante grave como criterio de inclusión. Así mismo, se incluyeron estudios que permitieron la medicación anticolinérgica concomitante o profiláctica, y se evaluó la medicación anticolinérgica como un moderador. Se excluyeron los estudios que permitieron el cambio de tratamientos entre los grupos. Para los estudios que tuvieron un estudio de cruzamiento, solo se consideraron los resultados del primer periodo de aleatorización, a fin de evitar efectos de arrastre.

Se consideró una duración del estudio mínima de 3 meses para la identificación de casos de probable discinesia. Sin embargo, los periodos de observación más prolongados son más apropiados y se exploró la duración de la exposición como un moderador de la incidencia de TD. Se excluyeron los estudios en los cuales el tratamiento consistió en el uso concomitante de ≥ 2 antipsicóticos por individuo, ya que nuestro objetivo era diferenciar efectos de antipsicóticos específicos. No excluimos estudios aleatorizados y abiertos, pero excluimos estos en los análisis de

sensibilidad para tomar en cuenta la falta de enmascaramiento, lo cual se ha demostrado que es una fuente de sesgo sustancial¹³.

Extracción de datos

Dos autores (MC, CC) de manera independiente verificaron la elegibilidad y extrajeron los datos. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante debate/consenso.

Además de las tasas de TD específicas de antipsicóticos y según clase, extrajimos: dosis equivalente de clorpromazina para los FGA y dosis equivalente de olanzapina para los SGA (utilizando los métodos descritos por Leucht et al¹⁴, según los cuales 300 mg de clorpromazina equivalen a 10 mg de olanzapina de acuerdo con el método de dosis diarias), año de publicación, diseño de estudio, región geográfica, género de paciente, edad, grupo étnico, diagnósticos clínicos, duración de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, parkinsonismo concomitante, escala de evaluación de TD y puntuaciones, criterios diagnósticos de TD. Se proporcionaron datos sobre gravedad de TD solo en una minoría de estudios. Cuando fue posible, se utilizaron tasas de TD persistentes, ya que esta medida es clínicamente más significativa y menos propensa a la variabilidad que la TD probable.

Análisis estadístico

Llevamos a cabo dos series paralelas de análisis por pares, de comparación directa: comparaciones de FGA-SGA a través de clases y comparaciones de SGA-SGA dentro de cada clase. En las dos series de análisis, el cálculo de la magnitud del efecto se basó en el apareamiento de los grupos de tratamiento como en el RCT original para mantener el control de las variables de confusión. Por consiguiente calculamos una magnitud de efecto para combinación directa disponible. De todos los estudios extrajimos el número de casos de TD por grupo de tratamiento ($N =$ intención de tratar, ITT) y la duración de la exposición a antipsicótico dentro de este grupo. Luego, calculamos el riesgo de incidencia bruta de TD, como el cociente de casos de TD por número total de sujetos expuestos, y el riesgo de incidencia de TD anualizada como casos por número de sujetos expuestos por tiempo de exposición a antipsicótico (es decir, años-persona), cada uno con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC). Se calcularon los números necesarios a tratar (NNT) para reflejar el riesgo anualizado reducido de TD dividiendo 1 entre la diferencia de tasa.

Después utilizamos comparaciones de subgrupo y metarregresión para explorar el cambio de riesgo relativo según clase de antipsicótico y para moderadores específicos: media de edad, porcentaje de género masculino, porcentaje de grupo étnico caucásico, dosificación (dicotomizando la dosis media/mediana de estudio —es decir, < 500 mg frente ≥ 500 mg de equivalente a clorpromazina, y < 3 mg frente ≥ 3 mg de haloperidol en estudios que utilizaron haloperidol— o dicotomizando el máximo rango de dosis de haloperidol permitida: < 10 mg frente ≥ 10 mg), duración y etapa de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, parkinsonismo comórbido, información sobre exposición previa a FGA, año de publicación, diseño de estudio, duración y patrocinio, fuente de datos, definición de caso y región geográfica.

Se llevó a cabo un análisis multivariable, que incluyó moderadores significativos que se habían identificado en el análisis univariable. Puesto que el riesgo de TD es acumulativo y mayor cuanto más prolongado sea el seguimiento de los pacientes, llevamos a cabo

estos análisis de moderadores solo para los cocientes de tasas (RaR) analizados que corrigen para cualesquiera diferencias en el tiempo de observación. En todos los análisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios y fueron bilaterales, con alfa = 0,05. Los datos fueron analizados con el programa Comprehensive Meta-Analysis Versión 3.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

De 3.438 aciertos en PubMed y Web of Science, se efectuó detección de 273 artículos de texto completo, lo que dio lugar a 57 artículos que cumplieron todos los criterios de inclusión (Figura 1). Notablemente, una falta de notificación de TD dio lugar a la exclusión de 75 estudios de cohortes elegibles.

Características de la muestra

Estudios de FGA-SGA

Se incluyeron 32 estudios aleatorizados en que se comparó FGA con SGA y se proporcionaron datos con la incidencia de TD en 10.706 sujetos^{5,15,45}. Veintidós de ellos eran estudios a doble ciego^{5,15,17,19,21-25,27-29,31,33,36,38-44} y diez fueron estudios abiertos aleatorizados^{16,18,20,26,30,32,34,37,39,45} (parcialmente con calificaciones enmascaradas). Haloperidol fue el FGA utilizado como comparación en la mayoría de los estudios. En todos excepto en un estudio⁴³ se incluyó a sujetos con trastornos del espectro de la esquizofrenia y un tercio de los estudios fueron independientes de patrocinio de la industria^{5,22,23,25,28,30,34-36,39,42,45}.

En general, los estudios incluyeron un 65,6% de hombres, un 63,2% de caucásicos, con una media de edad de $37,7 \pm 12,4$ años y una media de duración de la enfermedad de $13,2 \pm 12,6$ años.

La media de dosis equivalente a la clorpromazina fue $423,9 \pm 252,4$ mg/día (rango: 69-733,5 mg/día) para el tratamiento con FGA, y $522,6 \pm 199,3$ mg/día (rango: 118-905,7 mg/día) para el tratamiento con SGA¹⁴. La media total de PANSS (de los quince estudios que informaron esta medida^{5,21-24,27-30,33,34,36,38,40,42}) fue $76,3 \pm 20,2$ al inicio. La mediana de duración del estudio (según diseño) fue un año (rango intercuartílico, IQR: 0,44-2,0). La mediana de seguimiento de observación duró 108 años-persona (IQR: 34,5-254,3) para los SGA y 73,1 años-persona (IQR: 25,0-117,6) para los FGA.

Pocos estudios incluyeron solo a sujetos con esquizofrenia de primer episodio o en fase temprana. La media comunicada de duración de la enfermedad fue 14 años (IQR: 10,6-17,1, k=21) para pacientes con SGA y 13,7 años (IQR: 10,2-17,4, k=21) para pacientes con FGA. Los datos sobre exposición previa a FGA fueron muy escasos; en 16 estudios^{5,16,24,27,29,30,32,34-37,39,41,42,45,46} se informó que los sujetos incluidos tenían exposición previa a FGA. El porcentaje medio de pacientes con exposición a FGA antes del inicio fue $76,4\% \pm 30,5\%$ (IQR: 40,0%-100%, k=12).

La mayor parte (81,3%) de los estudios de FGA-SGA utilizaron instrumentos de detección estandarizados para detectar e informar sobre la discinesia. La Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) se utilizó en su mayor parte junto con los criterios de Schooler-Kane para probable TD. En cuatro estudios^{5,21,23,32} se informó TD tanto probable como persistente, y en cinco estudios^{15,22,24,38,42} se comunicó únicamente TD persistente. También se llevó a cabo la detección sistemática utilizando la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS)^{19,23,24,41,47}, la Escala de Calificación de St. Hans³⁰ y la Escala de Calificación de Discinesia²⁵. Solo en seis estudios se evaluó la TD con base en la notificación clínica^{16,17,26,28,39,45}.

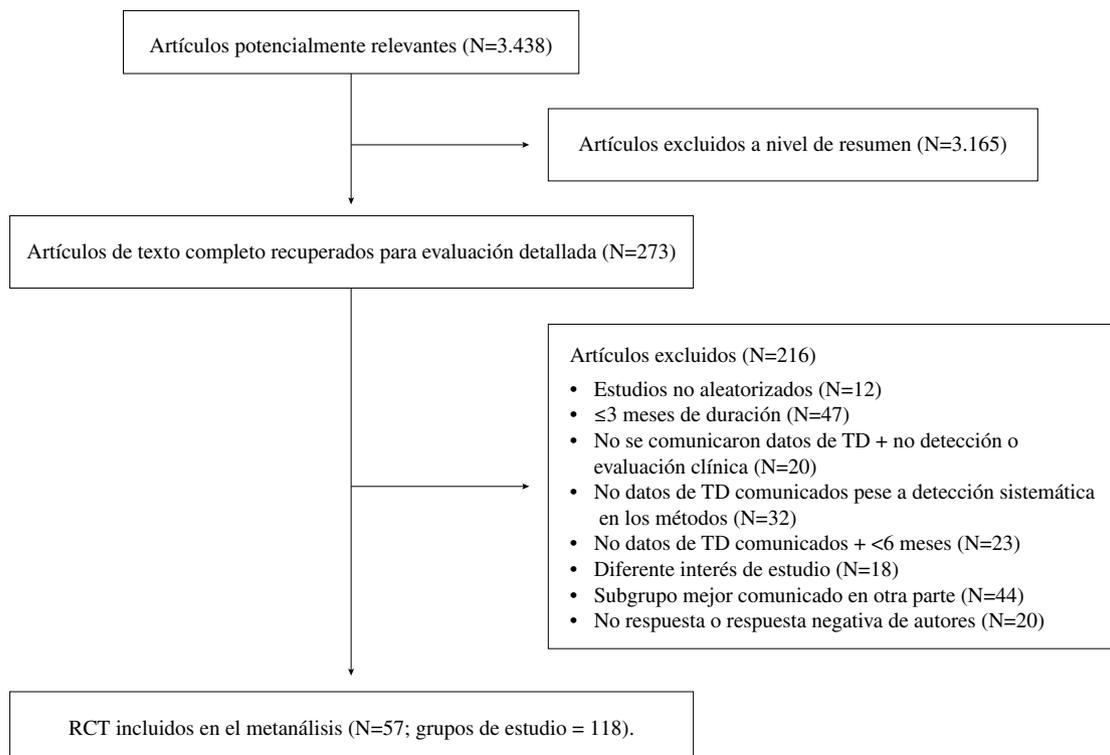


Figura 1. Organigrama PRISMA. TD – discinesia tardía; RCT – estudios aleatorizados controlados

Estudios de SGA-SGA

En el análisis se incluyó 23 estudios aleatorizados que compararon un SGA con otro SGA y proporcionaron datos sobre la incidencia de TD en 9.153 sujetos (fármacos utilizados como comparación: olanzapina^{31,47-59}, clozapina⁶⁰⁻⁶² o risperidona⁶³⁻⁶⁸).

Las comparaciones de SGA-SGA también incluyeron grupos de tratamiento de estudios de FGA-SGA con aleatorización en múltiples grupos con SGA y con datos de TD notificados según antipsicótico específico, añadiendo por tanto datos sobre el tratamiento con SGA provenientes de cinco estudios también enumerados antes^{5,10,31,34,41}.

Con base en la frecuencia de estudios incluidos y el uso de antipsicóticos específicos (pero no a priori), los estudios de SGA-SGA se agruparon en las siguientes tres subseries para análisis: a) 19 comparaciones para olanzapina como un fármaco de comparación; b) tres comparaciones con clozapina como un fármaco de comparación; c) seis comparaciones con risperidona o paliperidona (que es metabolizada a partir de la risperidona) como un fármaco de comparación. En este último grupo se excluyó la olanzapina como el otro fármaco de comparación, pues estas comparaciones directas se habían incluido en la primera subserie. Utilizamos análisis de sensibilidad para separar el efecto de las comparaciones directas de risperidona-olanzapina en los estudios del primero y tercer grupo.

La mayor parte de los estudios incluyeron a adultos con trastornos del espectro de la esquizofrenia; dos estudios incluyeron a sujetos con trastorno bipolar^{57,64}; dos a sujetos con psicosis aguda^{51,52}; uno a pacientes con psicosis de primer episodio⁴⁸; y uno a pacientes con esquizofrenia o trastorno psicoafectivo pediátricos²².

En general, estos estudios incluyeron a un 62,2% de hombres, un 67,0% de caucásicos con una media de edad de $37,0 \pm 10,7$ años y una media de duración de la enfermedad de $11,8 \pm 6,8$ años. Cuatro estudios incluyeron únicamente a sujetos con esquizofrenia de primer episodio o de fase temprana^{22,30,48,51}. Los datos sobre exposición previa a FGA se comunicaron solo en seis estudios (siendo de 0-33% en tres estudios^{30,47,51} y >50% en dos^{5,50}).

Las dosis de SGA convertidas en dosis medias equivalentes de olanzapina¹⁴ fueron: a) para estudios con olanzapina, $13,5 \pm 3,4$ mg/día (rango: 4,8-20,1 mg/día) para la olanzapina y $10,6 \pm 2,9$ mg/día (rango: 6,8-13,6 mg/día) para los fármacos utilizados como comparación; b) para estudios con clozapina, $10,7$ mg de clozapina/día y $21,0 \pm 4,6$ mg/día (rango: 19,0-23,4 mg/día) para los fármacos empleados como comparación; c) para estudios con risperidona o paliperidona, $12,1 \pm 3,2$ mg/día (rango: 8,6-16,0 mg/día) para risperidona/paliperidona y $12,3 \pm 2,7$ mg/día (rango: 8,6-15,0 mg/día) para los fármacos usados como comparación. La media total en PANSS (de estudios que comunicaron esta medida^{22,27-49,52-56,60-62,64-67}) fue $79,5 \pm 16,6$ al inicio.

En contraste con los estudios de FGA-SGA, el uso de instrumentos de detección de TD fue un poco más bajo en estudios de SGA-SGA (64,3%), y un tercio de los estudios se basaron en la notificación clínica o por el paciente^{48,50,52,54,58,63,67,68}. La mayor parte de los estudios comunicaron TD probable, excepto por CATIE⁵.

Análisis de muestra completa: media de incidencia de TD en estudios aleatorizados

La incidencia media ponderada estimada de TD en todos los grupos de tratamiento con FGA fue del 6,5% (IC del 95%: 4,6%-9,0%) para 3.763 participantes en 32 grupos de tratamiento. Así

mismo, la incidencia analizada fue de un 6,5% (IC del 95%: 5,3-7,8%; véase en la Tabla 1 FGA específicos).

La incidencia media ponderada estimada de TD en todos los grupos con tratamiento mediante SGA fue del 3,0% (IC del 95%: 2,4-3,8%) para 15.092 individuos en 86 grupos de tratamiento. La incidencia anualizada fue del 2,6% (IC del 95%: 2,0-3,1%; véase en la Tabla 1 SGA específicos).

Dado que la aleatorización con respecto a TD estuvo desequilibrada en el estudio CATIE (sujetos con un antecedente de TD fueron excluidos de la aleatorización al tratamiento con FGA), se llevó a cabo un análisis de sensibilidad después de excluir los datos de CATIE, lo que generó una incidencia anualizada media ponderada de TD para los FGA del 6,8% (IC del 95%: 5,5%-8,1%) y para los SGA del 2,6% (IC del 95%: 2,1%-3,2%).

Los análisis de sensibilidad adicionales corroboraron el rango de observaciones antes señaladas, pero también demostraron tasas ligeramente más bajas para los SGA después de la exclusión de estudios sobre clozapina (incidencia anualizada media ponderada del 2,4%, IC del 95%: 1,9-3,0).

La incidencia de TD en estudios que solo utilizaron notificación clínica (pero no detección sistemática) fue de un 3,8% (IC del 95%: 2,1%-6,7%) para los grupos con FGA y del 0,9% (IC del 95%: 0,3%-2,4%) para los grupos con SGA.

Análisis de muestras de FGA-SGA: riesgo de TD y moderadores de diferencias de riesgo de TD

De los 32 estudios incluidos sobre FGA-SGA, solo 28 contribuyeron analíticamente al análisis de riesgo de TD comparativo, pues los cálculos del riesgo metanálítico excluyen estudios con eventos cero en los grupos de tratamiento.

Análisis primario

El cociente de riesgo (RR) de TD estimado fue significativamente más bajo con SGA en relación con FGA (RR = 0,47; IC del 95%: 0,39-0,57, $p < 0,0001$, $k=28$). Así mismo, el RaR de TD estimado, que refleja la incidencia anualizada, fue significativamente más bajo en SGA en relación con FGA (RaR=0,35, IC del 95%: 0,28-0,45, $p < 0,0001$, $k=28$; NNT=20, IC del 95%: 15-31) (Figura 2).

La RR de TD estimada después de excluir los datos de CATIE fue 0,35 (IC del 95%: 0,27-0,44, $p < 0,0001$, $k=27$). El RaR de TD después de la exclusión de CATIE fue 0,34 (IC del 95%: 0,27-0,44, $p < 0,0001$, $k=27$).

Análisis moderadores de RaR de TD

La media de RaR de TD varió significativamente según el SGA utilizado como comparación ($Q=21,8$, $df=7$, $p=0,003$). La ventaja de los SGA frente a la FGA fue más prominente con aripiprazol y más pequeña con quetiapina (Tabla 2). Las comparaciones exploratorias por pares mostraron RaR significativamente más bajos con aripiprazol en relación con todos los demás SGA. Así mismo, los RaR con olanzapina también fueron significativamente más bajos en relación con la risperidona y la quetiapina (tabla 3).

El RaR de TD medio no varió significativamente según el FGA de comparación ($Q=0,23$, $df=1$, $p=0,63$). La ventaja de los SGA con respecto a los FGA persistió después de excluir todos los estudios en los cuales se utilizó haloperidol como el FGA de comparación

Tabla 1. Incidencia de discinesia tardía (TD) para antipsicóticos específicos

Antipsicóticos	N de estudios/grupos de tratamiento	N de sujetos	Incidencia de TD bruta media		Incidencia de TD anualizada media	
			%	IC del 95%	%	IC del 95%
FGA						
Perfenazina	1	853	3,3	0,5-17,4	3,7	0,1-6,7
Molindona	1	20	2,4	0,1-38,5	4,2	-0,8 to 16,5
Haloperidol	22	2,975	6,6	4,5-9,6	7,5	5,9-9,2
Clorpromazina	1	80	21,3	4,4-60,1	11,2	4,8-17,7
Flufenazina	1	28	3,6	3,0-32,8	12,5	12,3-37,3
SGA						
Aripiprazol	3	1,215	0,9	0,3-3,1	1,7	-0,8 to 4,1
Amisuprida	3	558	1,5	0,4-5,4	2,4	-0,4 to 5,2
Asenapina	4	1,472	1,2	0,5-3,3	2,4	-0,1 to 4,8
Risperidona	20	853	4,2	2,6-6,6	2,4	1,2-3,5
Quetiapina	6	221	2,8	0,2-1,1	2,5	0,2-4,8
Olanzapina	29	5,686	2,7	1,9-4,0	2,9	1,8-3,9
Ziprasidona	7	918	3,5	1,6-7,5	3,5	1,3-5,7
Clozapina	6	348	8,2	3,9-16,6	4,2	1,7-6,7
Lurasidona	1	427	2,6	0,5-13,1	4,8	-0,2 to 9,3

Las tasas de TD para los medicamentos individuales no son directamente equivalentes, ya que no provienen de estudios aleatorizados en los cuales esos medicamentos se compararon de manera directa, sino que están combinadas independientemente de los fármacos que se utilizaron como comparación en el estudio. FGA, antipsicóticos de primera generación; SGA, antipsicóticos de segunda generación

($RaR=0,38$, IC del 95%: 0,25-0,61, $p<0,0001$, $k=8$). En los estudios con haloperidol como el fármaco de comparación, se obtuvieron RaR similares ($RaR=0,34$; IC del 95%: 0,26-0,45, $p<0,0001$, $k=20$). En los estudios con FGA sin haloperidol especificados^{5,21,25,34}, surgió una ventaja un poco más débil pero todavía significativa de los SGA con respecto a los FGA ($RaR=0,47$, IC del 95%: 0,27-0,82, $p=0,007$, $k=4$). La comparación con todos los demás estudios (es decir, los que incluyeron haloperidol como el único, o como un posible FGA) no fue significativa ($Q=1,27$, $df=1$, $p=0,26$).

Los RaR de TD fueron similares en las cohortes de psicosis de primer episodio/fase temprana^{22,25,27,30} frente a las cohortes irrestrictas ($Q=0,04$, $df=1$, $p=0,85$). La exposición previa a FGA no se comunicó de manera uniforme y ninguna cohorte incluyó explícitamente solo a sujetos sin exposición previa a FGA.

Los RaR de TD variaron significativamente según patrocinio ($Q=10,0$, $df=1$, $p=0,003$). La reducción en la incidencia de TD asociada al tratamiento con SGA se acentuó en los estudios patrocinados por la industria en relación con los estudios académicos, pero persistió de manera independiente en ambos de ellos (estudios académicos: $RaR=0,59$, IC del 95%: 0,39-0,87, $p=0,008$, $k=11$; estudios patrocinados por la industria: $RaR=0,28$, IC del 95%: 0,21-0,35, $p<0,001$, $k=20$).

Un modelo de regresión mixta que incluyó SGA como comparación y patrocinio ($Q=20,74$, $df=6$, $p=0,002$) confirmó el efecto independiente de SGA como comparación ($Q=10,78$, $df=5$, $p=0,05$), mientras que no se encontró ningún efecto significativo del patrocinio ($Z=-1,2$, $df=1$, $p=0,23$).

Los análisis moderadores y de metarregresión fueron no significativos para edad, género, duración de la enfermedad (tanto como años de duración de enfermedad como categóricamente psicosis de primer episodio/fase temprana frente a otras cohortes),

gravedad en la enfermedad, región del estudio, duración del estudio, uso de anticolinérgico, diseño de estudio (estudio de extensión abierta frente a con enmascaramiento), año de inicio del estudio y definición del caso. No hubo ningún efecto de la dosis de FGA sobre los cocientes de tasas de TD, ni cuando se dicotomizaron los datos (por debajo frente a por arriba de 500 mg equivalentes de clorpromazina, $Q=0,19$, $df=1$, $p=0,66$), ni cuando se utilizó la dosis media de FGA en equivalentes de clorpromazina en un modelo de metarregresión ($Z=-1,03$, $p=0,30$). Así mismo, no hubo ningún efecto del cociente FGA-SGA en los RaR de TD ($Z=1,56$; $p=0,12$).

Los datos sobre gravedad de la TD fueron proporcionados en una minoría de estudios (31,3%). La gravedad de la TD se describió en formatos muy heterogéneos, lo cual no permitió el empleo de esta variable en el metanálisis. La suspensión a consecuencia de TD se comunicó raras veces, pero con un poco más de frecuencia en los FGA ($N=1$ en FGA frente a $N=0$ en SGA²¹; 2,7% en FGA frente a 0,7% con paliperidona³⁶). La mayor gravedad de la TD con FGA se comunicó repetidamente^{5,23,32,35,38}. Los estudios de casos graves fueron raros en general y solo se encontraron en sujetos tratados con FGA en cuatro estudios^{27,38,40,41}.

Análisis de muestras de SGA-SGA: riesgo de TD y moderadores de diferencias de RaR de TD

Olanzapina frente a todos los otros SGA sin clozapina

De los 28 estudios sobre SGA-SGA incluidos, el SGA estudiado con más frecuencia fue la olanzapina, que fue un SGA de comparación en 17 estudios contra otros SGA sin clozapina. Puesto que CATIE⁵ y EUFEST³⁰ aleatorizaron a los pacientes

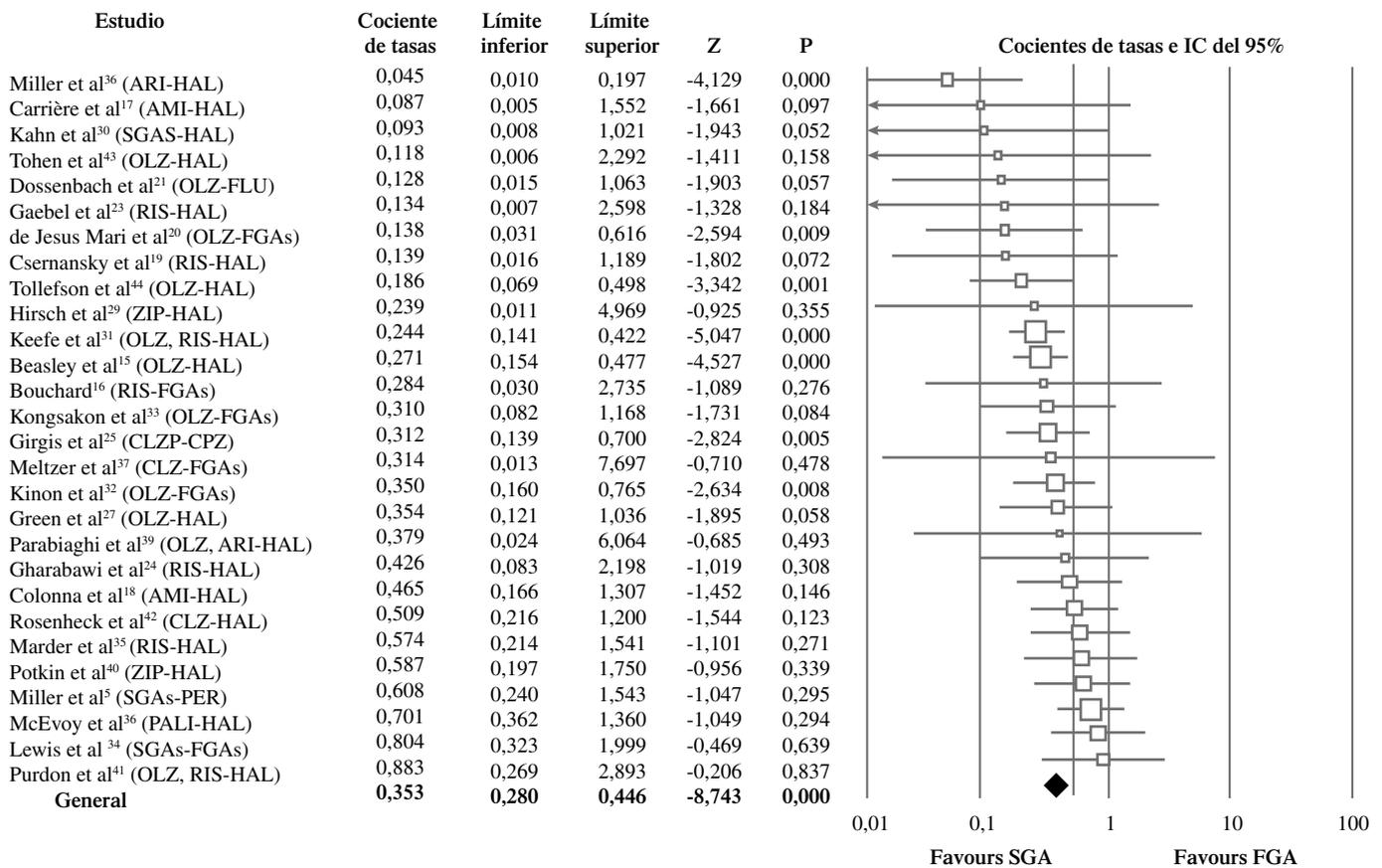


Figura 1. Gráfico de bosque de cocientes de tasas de discinesia tardía de estudios aleatorizados que comparan antipsicóticos de primera generación (FGA) con antipsicóticos de segunda generación (SGA). ARI, aripiprazol; AMI, amisulprida; CLZ, clozapina; CPZ, clorpromazina; HAL, haloperidol; OLZ, olanzapina; PALI, paliperidona; PER, perfenazina; RIS, risperidona; ZIP, ziprasidona.

también a grupos de tratamiento con SGA, se contó con 19 estudios comparativos de SGA de olanzapina/sin clozapina. En estos 19 estudios, los fármacos de comparación fueron risperidona (k=9), asenapina (k=5), quetiapina (k=4), ziprasidona (k=3), amisulpirida (k=1) y aripiprazol (k=1). La dosis media en los grupos de tratamiento con olanzapina fue $13,5 \pm 3,4$ mg/día, siendo de $10,6 \pm 2,9$ mg/día en los fármacos de comparación, recalculados a través de la media de equivalente de olanzapina para todos¹⁴. En tres estudios^{22,52,68} no se comunicaron casos de TD en todos

Tabla 2. Cocientes de tasas de discinesia tardía (TD) analizados medios en SGA frente a FGA

SGA	Número de grupos de tratamiento	N de sujetos	Cociente de tasas de TD medio frente a FGA (IC del 95%)	p
Amisulprida	3	558	0,37 (0,15-0,91)	0,032
Aripiprazol	1	1,215	0,045 (0,01-0,19)	0,000
Clozapina	2	405	0,39 (0,22-0,70)	0,001
Olanzapina	12	5,624	0,25 (0,19-0,34)	0,000
Paliperidona	1	145	0,70 (0,35-1,36)	0,294
Quetiapina	2	786	0,94 (0,35-0,91)	0,915
Risperidona	8	2,479	0,38 (0,25-0,58)	0,000
Ziprasidona	4	887	0,57 (0,26-1,27)	0,169

FGA. antipsicóticos de primera generación; SGA. antipsicóticos de segunda generación

los grupos y por tanto no contribuyeron a los cálculos de riesgo, ya que el riesgo de no presentación es formalmente inestimable.

El cociente de riesgo de TD estimado fue significativamente más bajo con olanzapina en relación con otros SGA sin clozapina (RR=0,67, IC del 95%: 0,50-0,90, p = 0,008, k=17; NNT=100, IC del 95%: 63-250). Así mismo, el RaR de TD estimado fue significativamente más bajo con olanzapina en comparación con los SGA sin clozapina (RaR=0,66, IC del 95%: 0,49-0,88, p=0,006, k=17).

Los análisis moderadores de RaR de TD fueron no significativos, e incluyeron edad, género, región de estudio, dosis equivalente a olanzapina, uso de anticolinérgico, porcentaje de sujetos con exposición previa a FGA, año de inicio de estudio, duración de la enfermedad, etapa de la enfermedad (primer episodio sí/no) patrocinio y diseño de estudio con SGA de comparación.

Los RaR de TD relacionada con el tratamiento fueron significativamente más bajos con olanzapina en comparación con risperidona (RaR=0,57, IC del 95%: 0,37-0,89, p=0,015, k=6), que representó el subgrupo más extenso con fármaco de comparación. No se encontraron otras diferencias para otros SGA cuando se analizaron en comparaciones exploratorias por pares.

Para abordar la posibilidad de que los estudios de comparación directa de olanzapina frente a risperidona estuviesen promoviendo los RaR de TD favorables de olanzapina frente a SGA sin clozapina, excluimos estos estudios en un análisis de sensibilidad. El RaR de TD se mantuvo significativamente más bajo con olanzapina en relación con todos los demás SGA sin clozapina y sin risperidona (RaR=0,68, IC del 95%: 0,46-0,99, p=0,047, k=12).

Tabla 3. Efectos moderadores de los SGA como comparación sobre los cocientes de tasas anualizados de discinesia tardía emergente durante el tratamiento en estudios que compararan FGA contra SGA

SGA como comparación en el estudio de FGA	Amisulprida	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Aripiprazol	Q=5,75, p=0,017	Q=7,14, p=0,008	Q=5,04, p=0,025	Q=4,24, p=0,039	Q=11,27, p=0,004	Q=8,84, p=0,003
Amisulprida	-	Q=0,07, p=0,94	Q=0,65, p=0,42	Q=1,84, p=0,17	Q=2,84, p=0,28	Q=0,49, p=0,49
Clozapina		-	Q=1,72, p=0,19	Q=2,72, p=0,13	Q=2,52, p=0,28	Q=0,58, p=0,45
Olanzapina			-	Q=6,12, p=0,013	Q=8,5, p=0,015	Q=3,6, p=0,06
Quetiapina				-	Q=4,15, p=0,15	Q=0,608, p=0,43
Risperidona					-	Q=2,58, p=0,27

Los efectos significativos están resaltados en negrita. FGA. antipsicóticos de primera generación; SGA. antipsicóticos de segunda generación

SGA con clozapina frente a sin clozapina

Hubo solo tres estudios que compararon clozapina contra otro SGA, y dos de ellos contra olanzapina^{61,62}, y uno contra SGA mixtos⁶⁰, donde se utilizó olanzapina en 50% de los sujetos. Estos estudios incluyeron solo a sujetos con un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia. Los sujetos eran 71% varones, 77 caucásicos, con una media de edad de 38,7 ± 1,1 años, una duración media de la enfermedad de 17,3 ± 5,1 años, y dosis medias de 318,0 ± 17,1 mg/día de clozapina y 21,0 ± 2,2 mg/día para la olanzapina.

No hubo ninguna diferencia con respecto a la probable TD emergente durante el tratamiento entre SGA con clozapina y sin clozapina (RR=1,07, IC del 95%: 0,49-2,34, p=0,86, k=3; RaR=1,10, IC del 95%: 0,66-1,90, p=0,71, k=3).

Risperidona/paliperidona frente a SGA sin olanzapina

Hubo seis estudios que compararon risperidona o paliperidona contra un SGA sin olanzapina/sin clozapina diferente, de los cuales cuatro utilizaron inyectables de acción prolongada (LAI) (risperidona-LAI = 3, paliperidona-LAI = 1), y grupos de tratamiento adicionales de CATIE también se incluyeron en esta comparación de subgrupo. Los fármacos utilizados como comparación fueron aripiprazol (k=2), lurasidona (k=1), quetiapina (k=1), ziprasidona (k=1) y SGA mixtos (k=1).

Cinco de los estudios incluyeron a sujetos con un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia, y uno se realizó en pacientes con trastorno bipolar⁶⁴. Los sujetos eran 56% varones, 51% caucásicos, con una media de edad de 36,8 ± 5,7 años, y una duración media de la enfermedad de 10,9 ± 3,3 años.

No hubo diferencia en los RR o los RaR de probable TD emergente durante el tratamiento entre los grupos de tratamiento con risperidona/paliperidona y los SGA utilizados como comparación (RR=0,88; IC del 95%: 0,50-1,56, p=0,66, k=7; RaR=0,094, IC del 95%: 0,65-1,35, p=0,72, k=7).

Para abordar la influencia de las comparaciones directas de risperidona/olanzapina que se agruparon principalmente en el primer análisis, añadimos estos estudios en un análisis de sensibilidad a los análisis de la tercera serie. Al hacerlo, no hubo diferencia en los RaR para probable TD emergente durante el tratamiento entre los grupos de tratamiento con risperidona/paliperidona y todos los SGA utilizados como comparación incluida olanzapina (RaR=1,24, IC del 95%: 0,91-1,60, p=0,20, k=12).

DISCUSIÓN

Riesgo de TD según clase

Este metanálisis sobre la TD emergente durante el tratamiento en estudios aleatorizados controlados comparativos muestra una incidencia de TD en general baja, pero todavía clínicamente relevante (incidencia anualizada: FGA=6,5%; SGA=2,6%). Sin embargo, estas tasas se basan solo en TD probable y no persistente y pueden estar infladas debido a las evaluaciones basadas en escalas de clasificación que no toman en cuenta gravedad o repercusión. A la inversa, las tasas de brutas de incidencia de TD basadas en la observación clínica (FGA=3,8%, SGA=0,9%) tienen validez nominal clínica, pero pueden ser subestimaciones.

Confirmamos nuestra hipótesis de tasas de incidencia más bajas de TD durante el tratamiento de SGA frente a FGA, con un riesgo relativo y una reducción de la tasa anualizada a un tercio de la tasa para FGA y un NNT=20. Es interesante que la tasa de TD clínicamente comunicada pero no la basada en la detección, que puede reflejar los casos más graves y clínicamente relevantes, sea congruente con notificaciones de incidencia previas del riesgo de TD durante el uso clínico de FGA y durante estudios clínicos en fase temprana con tratamiento mediante SGA³.

La reducción del riesgo de TD significativa con SGA que se encontró en este metanálisis contrasta con los hallazgos del estudio CUtLASS-1 con sede en Reino Unido⁴ y el estudio CATIE con sede en Estados Unidos⁵, que dieron la impresión de que el riesgo de TD que conllevan FGA y SGA no era diferente. Aunque nuestra serie de datos consistió predominantemente en estudios que utilizaron haloperidol como el FGA de comparación, nuestros análisis que exploraron el rol del haloperidol como el fármaco de comparación mostraron que no favorecía la diferencia de clase de FGA-SGA. Los RaR de TD en estudios con haloperidol como el FGA de comparación no fueron diferentes de los que utilizaron grupos combinados de FGA mixtos (incluyendo CATIE y CUtLASS); y los dos subgrupos de FGA de comparación se relacionaron de manera independiente con un riesgo de TD significativamente mayor que los SGA respectivos utilizados como comparación.

Notablemente, CATIE y CUtLASS tuvieron limitaciones metodológicas respecto a la pregunta específica de los EPS, ya que fueron diseñados para evaluar la eficacia del antipsicótico. En contraste con el conjunto restante de estudios incluidos en este metanálisis, los grupos del estudio CATIE⁵ que recibieron FGA no incluyeron sujetos con un antecedente de TD, ya que estos sujetos tienen más

riesgo de TD tras la reexposición a FGA. Así mismo, en contraste con el conjunto restante de estudios incluidos en este metanálisis, el grupo del estudio CUtLASS-1 que recibió FGA⁴ fue nominado por el uso de sulpirida (58% del grupo con FGA). Este antipsicótico se ha clasificado como atípico con base en su constante de disociación elevada en el receptor D2⁶⁹, congruente con su riesgo de EPS excepcionalmente bajo. Es interesante que nuestros resultados están cercanos a los hallazgos de estudios de incidencia a gran escala previos en cohortes clínicas que demostraron una reducción significativa del riesgo para SGA frente a FGA de 0,51⁷¹ y de 0,55 después del ajuste para la exposición a antipsicótico en el curso de la vida.⁷²

Debido al riesgo anual absoluto de TD relativamente bajo incluso durante el tratamiento con FGA, el NNT para lograr una reducción del riesgo de TD de 20 puede parecer demasiado elevado para justificar una influencia en la elección clínica del antipsicótico. Por otra parte, el riesgo anual subestima el riesgo individual en el curso de la vida en la enfermedad mental crónica, donde los tiempos de exposición a antipsicótico fluctúan desde cerca de 6 años en las personas de 40 años de edad⁷², acercándose más a los 15 años en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia⁵. Dado que el riesgo individual para desarrollar TD es acumulativo, por lo menos durante los primeros 5 años, la reducción del riesgo también debería verse como una ganancia acumulada durante todo el periodo de tratamiento esperado en cada individuo.

Contrario a los planteamientos previos, la ventaja de los SGA con respecto a los FGA no se debió a los estudios de FGA en dosis altas, pues se excluyó la dosis como un factor de confusión sistemático de las comparaciones de riesgo de FGA-SGA. El posible efecto de dosis se descartó una y otra vez mediante diferentes métodos: a) dosis del estudio media/mediana; b) <500 mg frente a ≥500 mg de equivalente de clorpromazina y < 3 mg frente a ≥ 3 mg de haloperidol; y c) < 10 mg frente a ≥ 10 mg de haloperidol. Es importante que este hallazgo no contradice la observación repetida de que el riesgo individual para TD aumenta conforme aumentan las dosis de FGA y los EPS clínicamente relevantes¹². Otros factores de riesgo, que están documentados para el riesgo de TD individual, como edad y género, tampoco tuvieron influencia en la comparación de riesgos de TD según clase de antipsicótico. Lo que indica que la dosis de antipsicótico, la edad y el género se generalizan como factores de riesgo en diferentes antipsicóticos.

Sin embargo, en congruencia con nuestra hipótesis, los análisis moderadores demostraron que la reducción de riesgo de TD con SGA fue diferente con el SGA específico que se utilizó como comparación. La reducción del riesgo relativo en comparaciones frente a FGA fue más acentuada en estudios con aripiprazol u olanzapina como SGA de comparación. Sin embargo, esta información ha de interpretarse con cautela, pues los RR y RaR de TD frente a los SGA se acentuaron en los estudios patrocinados por la industria. La mayor parte de los estudios sobre olanzapina fueron patrocinados por la industria y, aunque el modelo de regresión mixta formalmente confirmó el efecto independiente de SGA como comparación, mientras que no se encontró ningún efecto del patrocinio, ninguna afirmación definitiva sobre esta información puede hacerse a consecuencia del efecto de colinealidad de factor entre tratamiento con olanzapina y el patrocinio por la industria.

A la inversa, ¿Por qué los estudios patrocinados por la industria con evaluaciones predominantemente enmascaradas proporcionan tasas de TD más favorables para los SGA? Los estudios patrocinados por la industria fueron diferentes en relación con los

siguientes factores: a) un mayor número de sujetos en los grupos de tratamiento con FGA (pero el número de sujetos por grupos de tratamiento es controlado por la ponderación en los metanálisis); b) estudios de FGA como comparación en dosis más altas; c) media de edad más alta; d) menos cohortes de psicosis en etapa temprana; y e) más evaluación de TD basada en la notificación clínica, lo cual probablemente desfavorece los tratamientos con expresión más grave de TD, como los FGA. No obstante, ninguno de estos factores fue un moderador significativo de los RaR en este metanálisis.

Comparaciones dentro de la clase de los SGA

En congruencia con la reducción del riesgo de TD de olanzapina y aripiprazol en comparación con los FGA, las comparaciones de SGA-SGA al parecer confirman que los compuestos con el riesgo de EPS agudo más bajo⁷³, es decir clozapina y olanzapina, también tienen el riesgo de TD más bajo. Sin embargo, las diferencias de frecuencia de TD dentro de la clase de los SGA, con base en un NNT de 100 para la olanzapina frente a otros SGA sin clozapina, fueron bastante sutiles, y la quetiapina —que desde el punto de vista metanalítico tienen riesgo de EPS agudo muy similar a la olanzapina y el aripiprazol⁷³— tuvo el riesgo de TD individual más alto entre los estudios de SGA como comparación.

En contraste con las comparaciones de FGA-SGA, no se presentó algún efecto del patrocinador del estudio en los análisis de SGA-SGA. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios fueron patrocinados por la industria y por tanto se reduce la capacidad de evaluar el efecto de este factor. No obstante, el NNT de 100 para la ventaja de la olanzapina subraya la necesidad de considerar otros efectos adversos, sobre todo riesgo cardiometabólico, al seleccionar opciones de SGA.

Resulta interesante, y congruente con un estudio de incidencia de TD clínica previo⁷², que el riesgo de TD de clozapina y olanzapina fue similar en los tres estudios relevantes. Sin embargo, la clozapina tuvo una dosis relativamente más baja en esos estudios. Así mismo, no hubo estudios de clozapina frente a SGA sin clozapina, una desventaja que es lamentable, ya que la olanzapina y la clozapina comparten la principal desventaja del aumento de peso muy importante. Dado que aripiprazol también al parecer tuvo un riesgo de TD particularmente más bajo frente a los FGA, sería útil comparar un agonista parcial de D2 con clozapina en cuanto al riesgo de TD.

En contraste con nuestra hipótesis inicial de que los SGA con mayor potencial de EPS, como la risperidona, también tendrían un riesgo de TD más alto, no existen diferencias notables de los riesgos de TD entre SGA sin olanzapina, sin clozapina, incluidas risperidona/paliperidona en particular, pero los datos analizables fueron limitados.

Limitaciones

Se han de tomar en cuenta múltiples limitaciones al interpretar estos resultados.

En primer lugar, pese a los intentos por lograr acceso a esta información, 75 estudios aleatorizados con una duración adecuada para proporcionar información sobre el riesgo de TD no se pudieron incluir en el análisis, ya que no proporcionaron alguna información sobre la TD (y no pudimos obtener tal información de los autores). Este número de estudios significa una tremenda pérdida de información. Cabe destacar que 32 de estos estudios informaron sobre la detección sistemática en sus métodos, pero

no proporcionaron información sobre casos de TD. En cambio, es común la notificación de puntuaciones de suma continua de diversas escalas de evaluación de la discinesia, pero no informativas, como se ha descrito con anterioridad^{10,11}.

En segundo lugar, los metanálisis no pueden estimar el riesgo de falta de presentación. En consecuencia, los estudios que no observaron ningún caso de TD en algún grupo no contribuyeron a los cálculos del riesgo. Contribuyen a los RaR, no obstante, y por tanto su efecto se refleja en los NNT. Por una parte, esta es una desventaja lamentable de la metodología; por otra parte, la calidad de los datos de estudios a gran escala en adultos con enfermedades mentales crónicas sin un solo caso nuevo de TD probable también es cuestionable. En conjunto, cinco estudios que incluyeron a cuatro pares de grupo de tratamiento para las comparaciones de FGA-SGA^{22,26,28,45} y dos pares de grupos de tratamiento para las comparaciones de SGA-SGA^{22,52} no contribuyeron a las estimaciones del riesgo metanalítico. Ulteriormente, la tasa de TD bruta estimada probablemente es un poco más baja en condiciones de estudio controladas, y también las diferencias observadas pueden ser mínimamente más bajas.

En tercer lugar, dado que la duración de la exposición mínima antes que se pueda diagnosticar TD es de >3 meses^{6,7}, este periodo se escogió durante la evaluación del título/resumen para los estudios elegibles. Sin embargo, dentro del lapso de tiempo de estudios que duraron <6 meses, solo en uno (4 meses) formalmente se informó discinesia emergente durante el tratamiento. En consecuencia, nos refrenamos de solicitar sistemáticamente datos sobre la TD de estudios que duraron <6 meses (a menos que una detección sistemática formal para la discinesia fuese parte del diseño del estudio). Para todos los estudios que duraron >6 meses, se solicitaron los datos (aun cuando el diseño del estudio no incluyese la detección formal de TD). A menudo se argumenta que los periodos de observación más breves son contaminados por altas tasas de discinesia de abstinencia. Aunque este argumento solamente puede evaluarse en una evaluación de caso por caso de discinesia emergente, la observación del incremento significativo de hiperkinesias durante la fase temprana de tratamiento con haloperidol, pero no con risperidona⁷⁴, se contrapone a esta noción. La mediana de duración del estudio fue 1 año, pero serían convenientes periodos de observación más prolongados.

En cuarto lugar, la mayor parte de los estudios comunicaron probable TD leve, tal vez proporcionando una sobreestimación de los casos clínicamente relevantes. Aunque esta es una estrategia cauta, orientada a la seguridad y bien reconocida, sería importante conocer las tasas de TD persistente junto con las medidas de gravedad basadas en escala. Por otra parte, en el otro extremo conservador del espectro de la sensibilidad, algunos estudios, y cada vez más estudios de comparación de SGA-SGA, solo proporcionan tasas de casos de TD clínicamente notificados, no basándose en la información de escala de evaluación. Nuestro análisis moderador no identificó una influencia sistemática de las técnicas de detección sobre los RR o RaR, pero las diferencias en la adquisición de datos primarios deben considerarse al interpretar los resultados.

En quinto lugar, se ha comunicado que la prevalencia de TD en cohortes que nunca han recibido FGA tratadas con SGA es más baja que en sujetos con un antecedente de exposición a FGA¹¹. Sin embargo, no hubo un solo RCT de comparación directa que evaluase el efecto de la exposición previa a FGA sobre las tasas de

TD en la comparación de FGA-SGA, e información relativamente escasa sobre estos problemas en las comparaciones de SGA-SGA.

En sexto lugar, a medida que el riesgo de TD absoluto disminuye (en estudios de SGA en general, en relación con todos los estudios de FGA), la influencia de posibles cofactores, como el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden causar TD (por ejemplo, metoclopramida^{75,76}, flunarizina⁷⁷ o antidepresivos⁷⁸) puede representar un factor de confusión que no se ha abordado en las fuentes primarias.

Los EPS se han caracterizado como el factor más importante que predice la falta de cumplimiento del tratamiento con FGA⁷⁹. En cambio, la acatisia, el parkinsonismo y la discinesia no predijeron el cumplimiento durante los estudios EUFEST y CATIE⁸⁰, pero predijeron el cumplimiento en otro estudio a gran escala que incluyó a más de 2.000 pacientes tratados con SGA o FGA⁸¹. Considerando la alta incidencia de aumento de peso clínicamente significativa durante el tratamiento con SGA⁸², los EPS pierden parcialmente su peso en la toma de decisiones clínica. No obstante, la TD sigue siendo un problema clínico en las clínicas de trastorno de movimiento: el síndrome de discinesia tardía relacionado con SGA últimamente ha superado a los casos de TD relacionados con FGA en una clínica de trastornos del movimiento⁸³, lo cual probablemente se debe al empleo creciente de SGA con indicaciones oficiales así como no oficiales.

CONCLUSIONES

En conclusión, se ha confirmado la noción histórica de una ventaja de los SGA con respecto al riesgo de TD, que se había cuestionado en CATIE Y CUtLASS.

Es importante que la calidad de adquisición de datos y notificación de TD deba regresar a las normas previas en futuros estudios comparativos para comprender si los SGA difieren o no entre sí por lo que respecta al riesgo de discinesia tardía. Las estimaciones de riesgo debieran abarcar incidencia, gravedad y persistencia así como efectos sobre el funcionamiento y la calidad de vida. En condiciones ideales, las reservas de datos a nivel de paciente deberían ayudar a estimar con exactitud los efectos secundarios raros en los estudios de antipsicóticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a C. Arango, L. Citrome, M.R.K. Dossenbach, R. Rosenheck, S. W. Lewis, K.P. Hayhurst, P. Tyrer, S. Marder, D. Naber, S.G. Potkin, A. Parabiaghi, S.E. Purdon, A.I. Green, R.S. Keefe, R. Kongsakon, G. Gründer, B.J. Kinon, M.J. Cuesta, E. Johnsen, y el equipo de manejo de fuentes de datos de Lilly por proporcionar datos no publicados y por clasificar datos publicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics* 1985;26:305-7.
2. Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectr* 2017;7:1-8.
3. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.

4. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387-92.
5. Miller DD, Caroff SN, Davis SM et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279-88.
6. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-7.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
8. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006654.
9. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006625.
10. Haddad PM, Das A, Keyhani S et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012;26:15-26.
11. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
12. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1371-80.
13. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:443-50.
14. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S90-4.
15. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
16. Bouchard RH. Longitudinal comparative study of risperidone vs classical neuroleptics in the treatment of schizophrenia: 24 months of observation. *Encéphale* 2002;28:S31-2.
17. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/ risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000;15:321-9.
18. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:13-22.
19. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
20. de Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:356-61.
21. Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:311-8.
22. Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:583-94.
23. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.
24. Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y. New-onset tardive dyskinesia in patients with first-episode psychosis receiving risperidone or haloperidol. *Am J Psychiatry* 2006;163:938-9.
25. Girgis RR, Phillips MR, Li X et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naïve, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:281-8.
26. Glick ID, Marder SR. Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:638-41.
27. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res* 2006;86:234-43.
28. Grunder G, Heinze M, Cordes J et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:717-29.
29. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:516-23.
30. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
31. Keefe RS, Young CA, Rock SL et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:1-15.
32. Kinon BJ, Kollack-Walker S, Jeste D et al. Incidence of tardive dyskinesia in older adult patients treated with olanzapine or conventional antipsychotics. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015;28:67-79.
33. Kongsakon R, Trinidad-Onate P, Chaudhry HR et al. Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1157-70.
34. Lewis SW, Davies L, Jones PB et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10:1-165.
35. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160:1405-12.
36. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1978-87.
37. Meltzer HY, Bobo WV, Lee MA et al. A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:286-93.
38. Miller DD, Eudicone JM, Pikalov A et al. Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1901-6.
39. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B et al. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:63-75.
40. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1233-48.
41. Purdon SE, Jones BD, Stip E et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
42. Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
43. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
44. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and

- schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
45. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:57-63.
 46. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154:1248-54.
 47. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:36-45.
 48. Arango C, Robles O, Parellada M et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:418-28.
 49. Breier A, Berg PH, Thakore JH et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1879-87.
 50. Ciudad A, Alvarez E, Bousoño M et al. Safety and tolerability of olanzapine versus risperidone: a one-year randomized study in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:105-14.
 51. Cuesta MJ, Garcia de Jalon E, Campos MS et al. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:439-45.
 52. Johnsen E, Jorgensen HA, Kroken RA et al. Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *Eur Psychiatry* 2013;28:174-84.
 53. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
 54. Keks NA, Ingham M, Khan A et al. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007;191:131-9.
 55. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157-62.
 56. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
 57. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010;126:358-65.
 58. Schoemaker J, Naber D, Vrijland P et al. Long-term assessment of asenapine vs. olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:138-46.
 59. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
 60. Lewis SW, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
 61. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
 62. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49:52-63.
 63. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J et al. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry* 2009;54:46-54.
 64. Chengappa KNR, Turkin SR, Schlicht PJ et al. A pilot, 15-month, randomised effectiveness trial of risperidone long-acting injection (RLAI) versus oral atypical antipsychotic agents (AAP) in persons with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:68-80.
 65. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
 66. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2367-77.
 67. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J et al. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010;73:23-31.
 68. Naber D, Hansen K, Forray C et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498-504.
 69. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
 70. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR et al. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-90.
 71. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1130-3.
 72. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:463-74.
 73. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
 74. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 1999;25:721-9.
 75. Kenney C, Hunter C, Davidson A et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. *J Clin Pharmacol* 2008;48:379-84.
 76. Matson JL, Mayville EA, Bielecki J et al. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide in persons with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2002;23:224-33.
 77. Chouza C, Scaramelli A, Caamano JL et al. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986;1:1303-4.
 78. Vandewalle W, Boon E, Sienaert P. Movement disorders due to modern antidepressants and mood stabilizers. *Tijdschr Psychiatr* 2015;57:132-7.
 79. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:67-72.
 80. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L et al. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1158-66.
 81. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA et al. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry* 2001;1:7.
 82. Manu P, Dima L, Shulman M et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:97-108.
 83. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive syndromes are rarely reversible after discontinuing dopamine receptor blocking agents: experience from a university-based movement disorder clinic. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014;4:266.

DOI:10.1002/wps.20579

Tratamiento de los efectos adversos comunes de medicamentos antipsicóticos

T. SCOTT STROUP¹, NEIL GRAY²

¹New York State Psychiatric Institute, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ²Department of Psychiatry, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA

Los beneficios de medicamentos antipsicóticos a veces son eclipsados por sus efectos adversos. Estos efectos fluctúan desde problemas de tolerabilidad relativamente leves (por ejemplo, sedación leve o sequedad de la boca) y pueden ir desde muy desagradables (por ejemplo, estreñimiento, acatisia, disfunción sexual), dolorosos (por ejemplo, distonías agudas), desfigurantes (por ejemplo, aumento de peso, discinesia tardía) hasta potencialmente letales (por ejemplo, miocarditis, agranulocitosis). Es importante señalar que los perfiles de efectos adversos son específicos de cada antipsicótico y no se ajustan con exactitud a las clasificaciones de primera y segunda generación. En este artículo se analizan las estrategias de tratamientos para los efectos secundarios más frecuentes y se identifican principios comunes que pretenden optimizar los beneficios netos antipsicóticos. Se utilizan antipsicóticos únicamente si la indicación es clara; solo se continúan los antipsicóticos cuando es distinguible un beneficio. Si un antipsicótico está proporcionando beneficio sustancial y el efecto adverso no es potencialmente letal entonces la primera opción de tratamiento es reducir la dosis o buscar el plan de dosificación. La siguiente opción es modificar el antipsicótico; esto suele ser aceptable a menos que sea considerable el riesgo de recaída. En algunos casos, pueden intentarse intervenciones conductuales. Por último, la medicación concomitante, aunque por lo general no es conveniente, es necesaria en muchos casos y puede proporcionar alivio considerable. Entre las estrategias de medicación concomitante, los medicamentos anticolinérgicos para la distonía y el parkinsonismo suelen ser eficaces; los betabloqueantes y anticolinérgicos son útiles para la acatisia; y la metformina puede dar lugar a una reducción de peso leve a moderada. Las gotas de anticolinérgico aplicadas por vía sublingual disminuyen la sialorrea. Los medicamentos habituales son eficaces para estreñimiento o dislipidemias. No está clara la utilidad clínica de tratamientos recién aprobados para la discinesia tardía, valbenazina o deutetrabenazina.

Palabras clave: Antipsicóticos, efectos adversos, esquizofrenia, acatisia, discinesia tardía, parkinsonismo, distonías, trastornos de control de los impulsos, sialorrea, sedación, función sexual, hipotensión ortostática, síndrome maligno neuroléptico, efectos metabólicos, agranulocitosis.

(*World Psychiatry* 2018;17:341–356)

Los antipsicóticos son el tratamiento basado en evidencia de primera opción para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios. Algunos antipsicóticos están aprobados para tratar trastorno bipolar, depresión resistente a tratamiento, autismo o trastorno de Tourette. Además, estos medicamentos se prescriben con indicación extraoficial para individuos con otros trastornos, como trastorno límite de la personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, insomnio, delirio y síndromes de demencia diversos, incluida la enfermedad de Alzheimer. La utilidad de estos fármacos se ve obstaculizada por sus efectos adversos, que deben ponderarse tomando en cuenta sus beneficios variables para estos trastornos.

En personas con esquizofrenia, los medicamentos antipsicóticos a menudo proporcionan alivio sintomático espectacular para alucinaciones y delirios, y mejoran los pensamientos desorganizados y conducta. Sin embargo, puesto que conllevan gran cantidad de efectos adversos, algunos de los cuales son médicamente importantes y muchos de ellos afectan las actitudes del paciente hacia el tratamiento, las descripciones de estos medicamentos a menudo están dominadas por sus efectos secundarios más que por sus beneficios. Esto se resalta por el hecho de que expertos y guías suelen recomendar elegir medicamentos antipsicóticos con base en los efectos secundarios, que son muy variables, más que en la eficacia, la cual se considera similar^{1,2}. Para los trastornos no psicóticos y aplicaciones con indicaciones extraoficiales, sobre las cuales a menudo no es clara la evidencia de los beneficios del antipsicótico, los efectos secundarios son vitalmente importantes, pues el cociente de beneficios a riesgos es más bajo e influye significativamente en la decisión de utilizar estos medicamentos.

Las evaluaciones de riesgo-beneficio con respecto a la conveniencia de prescribir un antipsicótico a un individuo deberían realizarse según fármacos específicos (por contraposición a «generación» o «clase» de fármaco) y situación específica (es decir, beneficios y daños reales probables o experimentados por un individuo). Dado que los beneficios de los antipsicóticos a menudo se ven eclipsados por los efectos adversos y riesgos médicos, es esencial comprender cómo se pueden evitar y manejar satisfactoriamente estos problemas para optimizar el uso de estos medicamentos importantes pero a veces controvertibles.

PANORAMA GENERAL DE RIESGOS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos adversos de medicamentos antipsicóticos fluctúan desde problemas de tolerabilidad relativamente leve (por ejemplo, sedación leve o sequedad de la boca) a muy desagradables (por ejemplo, estreñimiento, acatisia, disfunción sexual), dolorosos (por ejemplo, distonías agudas), desfigurantes (por ejemplo, aumento de peso, discinesia tardía) y hasta potencialmente letales (por ejemplo, miocarditis, agranulocitosis). Algunos efectos adversos tienen escasas implicaciones clínicas a corto plazo (como el incremento de las concentraciones de prolactina o de lípidos en suero), pero pueden conllevar un riesgo de complicaciones médicas a largo plazo.

Cada medicación antipsicótica tiene un perfil de efectos secundarios singular que afecta de manera diferente a los individuos. Dado que la incidencia de efectos secundarios varía

Tabla 1. Efectos secundarios de antipsicóticos selectos

Efectos adversos	AMI	ARI	CPZ	CLO	HAL	LUR	OLA	PAL	PER	QUE	RIS	SER	ZIP
Efectos anticolinérgicos	0	0	++	+++	0	0	++	0	0/+	+/>+	0	0	0
Parkinsonismo agudo	+	+	+	0	+++	+/>+	0/+	++	++	0	++	0/+	+
Acatisia	+	++	+	+	+++	+/>+	+	+	++	+	+	+	+/>+
Discinesia tardía	0/+	0/+	++	0	++	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+
Diabetes	0/+	0/+	+++	+++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Aumento de peso	0/+	0/+	+++	+++	+	0/+	+++	++	++	++	++	++	0/+
Aumento de lípidos	+	0/+	+++	++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Sialorrea	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Hipotensión ortostática	0/+	0/+	++	++	0	0/+	+	+	+	++	+	++	0
Hiperprolactinemia	+++	0	+	+	++	+	+	+++	++	0	+++	+	+
Intervalo QTc aumentado	++	0/+	0/+	++	0+	0/+	0/+	+	+	+	+	+/>+++	++
Sedación	0/+	0/+	++	+++	+	+/>+	+/>+	0/+	+	++ b	+	0/+	+
Convulsiones	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

En este análisis se excluyeron formulaciones diagnósticas en las cuales se habían asignado más de uno de los cinco diagnósticos índice incluidos en la tabla (N=853)

considerablemente en un gran número de medicamentos antipsicóticos, proporcionamos la Tabla 1, en la que se estima la susceptibilidad relativa de fármacos de uso común para producir efectos adversos específicos. La tabla muestra que los perfiles de los fármacos no se apegan estrechamente a las clasificaciones de primera y segunda generación de antipsicóticos. Con la excepción importante de la discinesia tardía, que es más frecuente en pacientes tratados con medicamentos más antiguos (primera generación) como la clorpromazina y el haloperidol, ningún efecto adverso es específico de clase. El aumento de peso no es un efecto específico de fármacos más nuevos, y ocurre con todos los medicamentos más nuevos. Asimismo, la acatisia y el parkinsonismo son frecuentes con los fármacos más antiguos y con algunos más nuevos. Varios efectos adversos —convulsiones, neutropenia, sialorrea— prácticamente son específicos de la clozapina.

Algunos grupos de poblaciones responden distintivamente a los antipsicóticos. Por ejemplo, niños, adolescentes y ancianos tienen más probabilidades de experimentar determinados efectos adversos o de presentarlos de manera más intensa. Los jóvenes son más susceptibles al aumento de peso y la sedación, mientras que los ancianos son más vulnerables a las consecuencias de la hipotensión ortostática (caídas) y los efectos anticolinérgicos (alteración cognitiva). Además, el riesgo de efectos secundarios y la forma en que estos se experimentan es muy variable en los individuos.

PRINCIPIOS PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICO

Antes de describir el manejo terapéutico de efectos adversos específicos, proponemos algunos principios generales para la prescripción óptima de medicamentos antipsicóticos. En primer lugar, solo hay que prescribir antipsicóticos cuando cabe esperar un beneficio claro y no hay alternativa más segura o factible. En segundo lugar, es preciso seleccionar un antipsicótico basado en la situación clínica y las pBIBLIOGRAFÍA del paciente

(por ejemplo, evitar medicamentos que producen hipertensión ortostática en los ancianos; evitar medicamentos que se asocian a aumento de peso sustancial en pacientes que dan prioridad al control de peso; evitar fármacos que prolongan el intervalo QTc en pacientes con un antecedente de cardiopatía, arritmia o síncope). En tercer lugar, hay que utilizar la dosis eficaz más baja de la medicación antipsicótica, la cual se debe determinar de manera empírica para cada individuo. En cuarto lugar, suspender el antipsicótico si no tiene algún beneficio. A menudo hay por lo menos algún beneficio que señala la necesidad de una evaluación individualizada de riesgo-beneficio cuando se presentan efectos secundarios. Por último, es preciso vigilar los efectos secundarios con regularidad (véase Tabla 2). En el resto de este artículo se abordará qué hacer cuando ocurren efectos adversos.

ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos que no son beneficiosos o que no son necesarios se han de suspender. Las principales estrategias para el manejo de los efectos adversos son las siguientes:

Reducir la dosis. Es irrelevante cuando el antipsicótico ha proporcionado beneficio, y el efecto adverso está relacionado con la dosis y no es médicamente urgente. En general se recomienda utilizar la dosis más baja que es eficaz para lograr las metas de tratamiento pues reduce los efectos relacionados con la dosis, como parkinsonismo, sedación, hiperprolactinemia, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos. En la práctica, encontrar la dosis eficaz más baja óptima es un proceso empírico individualizado que debe ponderar los deseos de eficacia máxima y efectos adversos mínimos³.

Cambio a un antipsicótico con un tipo diferente de efectos adversos. Cambiar a un medicamento que probablemente no produzca el efecto problemático es una estrategia frecuente que ha resultado eficaz al menos para algunos efectos adversos, por ejemplo, para abordar las dislipidemias o reducir el peso^{4,5}. La varia-

Tabla 2. Esquema de vigilancia recomendado para individuos que toman medicamentos antipsicóticos

	Inicio	Cada consulta	Durante el ajuste	A los 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada año
Peso	X		X		X		
Discinesia tardía (escala de movimiento involuntario anormal)	X		X			X	
Parkinsonismo, acatisia	X		X				X
Metabolismo de la glucosa (glucemia en ayunas, HbA1C)	X			X			X
Metabolismo de lípidos (lípidos en ayunas)	X			X			X
Presión arterial y pulso	X		X	X			X
Función sexual/reproductora	X		X				X
Sedación	X	X					
ECG (con base en antecedentes y síntomas)	X						
Prolactina	Si aparecen síntomas de hiperprolactinemia						

Si el paciente toma clozapina, vigilar neutropenia, miocarditis y sialorrea; si toma aripiprazol, cariprazina o brexpiprazol, vigilar trastornos del control de impulsos/adicciones conductuales

bilidad entre los medicamentos antipsicóticos en cuanto al riesgo para acatisia, parkinsonismo e hiperprolactinemia hace del cambio una estrategia atractiva para estos problemas, y la evidencia de estudios observacionales y aleatorizados respalda esta medida^{4,5}. El cambio idealmente se realiza de manera gradual y no brusca, para evitar la exacerbación de los síntomas y otros fenómenos de rebote. Un ajuste adecuado llevado a cabo al cabo de dos a cuatro semanas fue adecuado en un estudio aleatorizado controlado⁵. Un riesgo al cambiar de un antipsicótico que ha sido eficaz es que el nuevo medicamento puede no ser tan eficaz; por consiguiente a pacientes que se les realizan cambios se les ha de vigilar muy bien por si presentan exacerbación de síntomas. A menos que un individuo haya respondido únicamente a la clozapina, cambiar antipsicóticos es una estrategia preferida para lidiar con efectos adversos que no se pueden abordar con ajustes en la dosis.

Utilizar una intervención no farmacológica. Las intervenciones no farmacológicas para reducir los efectos adversos son atractivas pero por lo general no están disponibles. Los programas de dieta y ejercicio son moderadamente eficaces para abordar el aumento de peso y las anomalías de los lípidos relacionadas⁶.

Tratar con un medicamento concomitante. Utilizar medicamentos para tratar efectos secundarios de antipsicóticos es una estrategia común pero a menudo no óptima, pues los efectos beneficiosos de los medicamentos concomitantes suelen ser moderados, también pueden tener efectos adversos y pueden ocurrir interacciones farmacológicas. Por ejemplo, los medicamentos anticolinérgicos utilizados para tratar el parkinsonismo se acompañan de alteración cognitiva y estreñimiento. Además, pocas estrategias de medicación concomitante están respaldadas por evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados.

En la siguiente sección, describimos efectos adversos de antipsicóticos comunes y estrategias para su prevención y tratamiento (véase también Tabla 3). Nos enfocamos en los efectos adversos más frecuentes e importantes, más que en los múltiples efectos posibles pero relativamente infrecuentes. Resaltamos las estrategias de manejo basadas en evidencia, pero en muchos casos la evidencia está basada en el sentido común y en informes de casos más que en estudios aleatorizados controlados.

EFFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS

Efectos secundarios neurológicos

Los efectos secundarios neurológicos como síntomas extrapiramidales son prominentes con la medicación antipsicótica, y el riesgo varía considerablemente entre los antipsicóticos individuales, de manera que los fármacos de alta potencia como el haloperidol conllevan el máximo riesgo (Tabla 1). Las principales manifestaciones son distonías, acatisia y parkinsonismo; síndrome de discinesia tardía como se describe por separado adelante. Las distonías con contracciones involuntarias de grupos de músculos antagonistas, que originan espasmos, movimientos sostenidos y repetitivos o posturas anormales, más a menudo en la cabeza, cara y cuello. Estos pueden ser dolorosos y muy angustiantes. La acatisia designa una sensación de inquietud y tensión que por lo general (pero no siempre) obliga al paciente a un movimiento constante, que induce disforia e incluso tendencia suicida⁷. El parkinsonismo incluye una serie de síntomas inducidos por el fármaco que semejan la enfermedad de Parkinson, como bradicinesia, rigidez y temblor.

Las distonías suelen ocurrir en horas a días de la administración de antipsicótico o aumento de la dosis, casi siempre en los primeros cinco días⁸. La prevalencia es muy variable y depende del medicamento específico y los factores de riesgo⁹. Un antecedente de efectos secundarios extrapiramidales es el factor de riesgo más importante, con un riesgo relativo de cerca de seis¹⁰. La edad joven y el género masculino también son factores de riesgo claros¹⁰⁻¹². Las dos presentaciones más preocupantes son laringospasmo, que es infrecuente pero potencialmente letal¹³, y la crisis oculógira, una desviación tónica de los ojos que es muy dolorosa y angustiante que puede volverse recurrente o crónica¹⁴.

Dado que las distonías son dolorosas y muy angustiantes, la prevención es la mejor estrategia de manejo. El elemento fundamental de la profilaxis para las distonías es la medicación anticolinérgica. La profilaxis con benztropina es eficaz para los antipsicóticos de alta potencia¹⁵⁻¹⁸, pero puede ser ineficaz para me-

Tabla 3. Efectos adversos de antipsicóticos comunes y estrategias de manejo

Efectos adversos	Primera opción	Segunda opción	Tercera opción	Otros/comentarios
Distonías	Medicación anticolinérgica	Medicación antihistamínica	Benzodiazepina	
Parkinsonismo (temblor, rigidez, bradicinesia)	Dosis más baja	Cambiar a antipsicótico con menos riesgo	Concomitante de anticolinérgico	
Acatisia	Dosis más baja	Cambiar antipsicótico	Uso concomitante de betabloqueante	Anticolinérgicos y benzodiazepinas
Discinesia tardía	Dosis más baja	Valbenazina o deutetrabenazina	Gingko biloba o clonazepam	
Sialorrea	Métodos conservadores como goma de mascar sin azúcar durante el día, toallas sobre la almohada por la noche	Gotas de anticolinérgico (ipratropio o atropina) por vía tópica o sublingual		
Sedación	Dosis por la noche antes de dormir	Reducir la dosis	Cambiar a un antipsicótico menos sedante	Los estimulantes tienen un beneficio no claro
Incremento de prolactina, efectos secundarios sexuales	Reducción de la dosis	Cambiar a un antipsicótico que no afecte la prolactina	Añadir aripiprazol	Inhibidores de fosfodiesterasa para disfunción sexual
Hipotensión ortostática	Ajustar dosis o esquema de administración	Cambios conductuales que incluyen hidratación adecuada	Cambiar de antipsicótico	Las estrategias de medicación concomitante son limitadas
Prolongación de QT	Cambiar de antipsicótico			Evitar otros agentes que prolongan el QT
Síndrome neuroléptico maligno	Suspender antipsicótico	Medidas de apoyo que incluyen hidratación IV y enfriamiento	Dantroleno y bromocriptina	
Neutropenia/agranulocitosis	Suspender clozapina u otro agente causante	Factores estimulantes de colonia (p.ej., filgastram)		
Trastornos de control de impulsos/adicciones de conducta	Cambiar antipsicótico			
Miocarditis	Suspender clozapina u otro agente causante			
Aumento de peso, dislipidemia	Modificación conductual (dieta, ejercicio)	Cambiar antipsicótico	Metformina	
Efectos anticolinérgicos (sequedad de la boca, visión borrosa, taquicardia, estreñimiento)	Reducir la dosis	Cambiar antipsicótico	Tratar síntomas, p.ej., estreñimiento con agentes osmóticos, laxantes estimulantes; taquicardia con betabloqueante	Limitar otros agentes anticolinérgicos

dicamentos de baja potencia¹⁹. Todavía no hay consenso con respecto a cuándo está indicada la profilaxis, pero el criterio clínico del riesgo relativo de distonía frente al riesgo de efectos secundarios de anticolinérgicos y polifarmacia indica que en muchos casos claramente está indicada la profilaxis (por ejemplo, un hombre joven que comienza con un antipsicótico de gran potencia). Siempre se ha de utilizar profilaxis cuando un paciente está obteniendo una primera dosis de un antipsicótico de gran potencia, como el haloperidol, mediante inyección. Una vez que un paciente está recibiendo una dosis estable de antipsicótico y anticolinérgico, es factible la retirada gradual del anticolinérgico²⁰, aunque una cuarta parte de los pacientes puede precisar reanudar el tratamiento²¹. En pacientes que tienen distonías con un antipsicótico de gran potencia, el cambio a un antipsicótico de menos potencia puede reducir el riesgo de distonías lo mismo que el parkinsonismo²².

En reacciones distónicas agudas que precisan tratamiento urgente, están indicados anticolinérgicos intramusculares (por ejemplo, biperideno, 5 mg) o antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina, 50 mg)⁹. Pueden necesitarse múltiples dosis para la respuesta inicial y por lo general se necesitan durante uno a dos días para mantener la respuesta hasta que se elimina el antipsicótico causante. También se considera que las benzodiazepinas son eficaces para tratar las distonías^{23,24}.

El parkinsonismo suele presentarse de manera insidiosa en el curso de días a meses⁸. En contraste con las distonías, el riesgo de parkinsonismo es mayor en mujeres y pacientes de edad avanzada²⁵. Factores de riesgo adicionales incluyen rigidez preexistente²⁶ y SIDA²⁸. El tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson es complejo y se analiza en otra parte²⁹⁻³¹.

En el tratamiento de parkinsonismo inducido por antipsicótico, se ha de tomar en cuenta la reducción de la dosis³²; cambiar de un antipsicótico de alto riesgo a uno de bajo riesgo también puede ser una estrategia eficaz³³. Los medicamentos concomitantes son una tercera estrategia común que es útil cuando no es conveniente cambiar antipsicóticos. Los medicamentos anticolinérgicos son útiles en el tratamiento del parkinsonismo, pero esto no se ha estudiado a fondo^{34,35}; los riesgos de los anticolinérgicos son mayores en personas de edad avanzada (que tienen más probabilidades de tener parkinsonismo). La benztropina, que se utiliza comúnmente, y la etopropazina, que puede no estar disponible en todas partes, son anticolinérgicos eficaces para el parkinsonismo^{36,37}. La amantadina en dosis de 100 a 400 mg al día también tiene buen respaldo en la literatura^{36,38-40}, y puede ser muy útil en pacientes de edad avanzada que necesitan evitar los efectos anticolinérgicos³².

La acatisia suele desarrollarse en forma gradual en el curso de días a semanas de tratamiento, aunque se puede presentar de

manera más aguda⁴¹. No hay evidencia sólida para factores de riesgo, a no ser por la dosis y la tasa de incremento de la dosis del antipsicótico actual^{42,43}. La acatisia ocurre con muchos antipsicóticos, y compuestos de gran potencia y aripiprazol son muy propensos a producir este efecto secundario, mientras que clozapina, olanzapina y quetiapina conllevan bajo riesgo^{44,45}.

Antagonistas beta-adrenérgicos de acción central, principalmente propranolol, por mucho tiempo se han utilizado como tratamiento de primera opción para la acatisia con eficacia moderada^{45,46}, respaldada por múltiples estudios controlados con placebo a pequeña escala⁴⁷⁻⁵⁰. La hipotensión ortostática y la bradicardia son desventajas importantes de los betabloqueantes. También se han utilizado clínicamente anticolinérgicos como la benzotropina para la acatisia, pero no se ha demostrado su utilidad en forma sistemática⁵¹. Los anticolinérgicos pueden funcionar mejor para la acatisia cuando ocurre con parkinsonismo⁵².

Los tratamientos serotoninérgicos han obtenido cada vez más atención para el tratamiento de la acatisia. El antidepresivo mirtazapina en dosis de 15 mg/día ha demostrado equivalencia al propranolol en varios estudios y al parecer es bien tolerado a corto plazo^{43,50,51}, aunque su potencial para ocasionar aumento de peso es una consideración específica de los que reciben antipsicóticos. Los anticolinérgicos pueden funcionar mejor para la acatisia cuando ocurre simultáneamente con parkinsonismo⁵².

Los fármacos serotoninérgicos han atraído atención creciente para el tratamiento de la acatisia. El antidepresivo mirtazapina a dosis de 15 mg/día ha demostrado equivalencia al propranolol en varios estudios y al parecer es bien tolerado a corto plazo^{43,50,51}, aunque su potencial para ocasionar aumento de peso es una consideración específica en quienes reciben antipsicóticos. Los antagonistas específicos de 5-HT_{2A/C} mianserina y ritanserina también han demostrado eficacia en estudios abiertos a pequeña escala⁵²⁻⁵⁸. Zolmitriptán (un agonista de 5-HT_{1B/1D}) y ciproheptadina (que tiene antagonismo con 5-HT₂ además de propiedades anticolinérgicas y antihistaminérgicas) resultaron tan eficaces como el propranolol en estudios aleatorizados a pequeña escala^{59,60}.

Las benzodiazepinas también se suelen utilizar para tratar la acatisia. En casos graves, agudos, el diazepam intravenoso ha producido resolución rápida de los síntomas⁶¹. Se ha demostrado que clonazepam y lorazepam son útiles en varios estudios pequeños⁶²⁻⁶⁴, y hay por lo menos alguna evidencia de una relación dosis-respuesta. Se requieren más estudios, sobre todo estudios a largo plazo dado que aparece tolerancia con estos medicamentos⁶⁵. Una posible relación de las benzodiazepinas con mayores tasas de mortalidad en la esquizofrenia reduce el entusiasmo por este enfoque⁶⁶.

Se han explorado varias otras estrategias para la acatisia, pero tienen muy poco apoyo empírico. Se ha demostrado en un pequeño estudio ciego⁶⁷ que la vitamina B6 en dosis altas (600 mg/día) proporciona mejora subjetiva, pero esta dosis conlleva riesgos de neuropatía periférica en el tratamiento a largo plazo⁶⁸. La clonidina ha demostrado eficacia similar a los betabloqueantes pero menos tolerabilidad⁶². La difenhidramina ha producido resultados mixtos en pequeños estudios de la acatisia inducida por metoclopramida y proclorperazina⁶⁹⁻⁷¹.

Síndrome de discinesia tardía

La discinesia tardía es una de las complicaciones más temidas del tratamiento antipsicótico, aunque también puede ocurrir

con otras clases de medicamento⁷². Suele aparecer después de meses o años de exposición, y se caracteriza por movimientos atetoides o coreiformes involuntarios de los músculos de la parte baja de la cara, extremidades o el tronco. Muy a menudo, estos se presentan como muecas, chasquido de labios, fruncimiento, movimientos de la lengua y parpadeo excesivo. Es muy angustiante que los síntomas persistan mucho tiempo después que se suspende la medicación agresora, y puede ser permanente en algunos casos (discinesia que dura menos de un mes después la retirada del medicamento se considera una entidad clínica diferente, es decir, discinesia por abstinencia). Otras manifestaciones tardías pueden consistir en acatisia, estereotipias, distonías, parkinsonismo, temblor, mioclono y touretismo⁷³.

Las estimaciones de la prevalencia han variado, pero un extenso análisis sistemático de casi 40.000 pacientes publicado en 1992 señaló que cerca del 24% de los tratados con antipsicóticos tenían discinesia tardía⁷⁴; se considera que la prevalencia ha disminuido desde entonces a consecuencia del empleo de medicamentos más nuevos y dosis más moderadas. Los factores de riesgo para el síndrome son presentación temprana de síntomas extrapiramidales⁷⁵, y posiblemente grupo étnico africano y edad mayor^{72,74,76}. El género femenino también puede aumentar el riesgo^{72,74}, aunque hay evidencia conflictiva⁷⁶⁻⁷⁸. La presentación temprana de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo muy útil, que puede permitir a los profesionales clínicos reducir la dosis o cambiar el antipsicótico antes que induzca discinesia tardía. Existe una relación del uso de medicación anticolinérgica con discinesia tardía que permanece sin explicación⁷⁷; tal vez la presentación de síntomas extrapiramidales explique esta correlación.

En muchos estudios se ha intentado caracterizar factores de riesgo genético para la discinesia tardía. En general, todavía no hay hallazgos suficientemente concluyentes, y con la magnitud de efecto suficiente para justificar la evaluación sistemática. Las variaciones en la catecol-O-metiltransferasa^{79,80}, el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF)⁸¹, receptor 2 de dopamina⁸², y genes de superóxido dismutasa de manganeso⁷⁹ tienen evidencia moderada de aumento de riesgo. También cada vez hay más evidencia de que los polimorfismos en genes que intervienen en la señalización de GABA y serotoninérgica pueden conferir riesgo⁸³⁻⁸⁵. Parece factible que, con el esfuerzo continuado, pudiera desarrollarse en un futuro cercano una prueba de detección genética clínicamente útil para el riesgo de discinesia tardía⁸³.

Los antipsicóticos más nuevos (segunda generación) tienen menos probabilidades de ocasionar discinesia tardía⁸⁵, y se estima una incidencia anual de 3,9% (frente a 5,5% para los fármacos de primera generación) en un análisis de doce estudios⁸⁶. Esta diferencia de riesgo puede ser más acentuada en ancianos^{87,88}. En un paciente que ha presentado discinesia tardía con un antipsicótico de primera generación, una práctica clínica común es cambiar a un fármaco de segunda generación, pero es débil la evidencia empírica que lo respalda; esto solo se ha estudiado en estudios pequeños de risperidona y olanzapina⁸⁹⁻⁹¹. La reducción de la dosis también suele recomendarse para evitar agravamiento de la discinesia tardía, pero de nuevo, se dispone de escasa evidencia para esta práctica⁹².

Se han explorado muchas estrategias farmacéuticas para la discinesia tardía. Los inhibidores del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2) son los más notables: recientemente valbenzina fue aprobada por la US Food and Drug Administra-

tion (FDA)⁹³. El fármaco íntimamente relacionado tetrabenazina, aprobado para la enfermedad de Huntington pero utilizado con indicación extraoficial para diversos trastornos que cursan con movimiento hiperkinético, también ha demostrado utilidad en el tratamiento de la discinesia tardía^{94,95}. No está claro en qué grado estos fármacos difieren en tolerabilidad o eficacia⁹⁶. La deutetabenazina, un isómero isotópico de la tetrabenazina, también fue aprobada recientemente por la FDA para tratar la discinesia tardía⁹⁷. En la actualidad es incierta la repercusión de estos nuevos fármacos.

La mayor parte de los agonistas de GABA evaluados —incluidos valproato, baclofeno, progabida y tetrahydroisoxazolo-piridina— no han demostrado ningún beneficio contundente y pueden agravar el estado mental⁹⁸. Sin embargo, clonazepam demostró eficacia moderada en algunos estudios clínicos aleatorizados a doble ciego para la discinesia tardía⁹⁹; se desarrolló tolerancia a su efecto antidiscinético, pero este se pudo restablecer mediante un breve reposo farmacológico. Cabe hacer notar también que la eficacia fue más acentuada en pacientes con síntomas principalmente distónicos, por contraposición a discinesia coreoatetoide.

Un solo estudio aleatorizado controlado relativamente grande encontró evidencia de que el extracto de ginkgo biloba mejoraba los síntomas de discinesia tardía y era bien tolerado¹⁰⁰. Este efecto posiblemente es mediado por incrementos en BDNF¹⁰¹. Otras estrategias basadas en suplementos son vitamina B6 (piridoxal 5'-fosfato) y un metanálisis reciente demostró evidencia débil pero de apoyo¹⁰². También se dispone de evidencia débil de que la vitamina E puede proteger contra el agravamiento de la discinesia tardía, pero este hallazgo también precisa estudio adicional¹⁰³.

Una serie de posibles tratamientos de la discinesia tardía tienen bases de evidencias muy limitadas o conflictivas, por ejemplo, bloqueantes del canal de calcio, otros inhibidores de VMAT como la reserpina, fármacos colinérgicos y anticolinérgicos, amantadina y levetiracetam¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Como recurso final, hay pruebas crecientes de que la estimulación cerebral y los métodos quirúrgicos pueden proporcionar alivio sostenido de discinesia tardía grave, y se dispone de datos muy promisorios para la estimulación del globo pálido¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Asimismo, ha habido algunos informes de casos que indican posibles beneficios de procedimientos quirúrgicos para lesionar el globo pálido o el tálamo¹¹⁰.

En general, existen diversas opciones de tratamiento para la discinesia tardía pero, con excepción de la valbenazina y la deutetabenazina, ninguno ha alcanzado el grado de eficacia clínica y suficiente tolerabilidad para ser aprobado por las autoridades sanitarias. Antes de su elaboración, las guías basadas en evidencia de la American Academy of Neurology informaron la evidencia más sólida (“moderada”) de eficacia para clonazepam y ginkgo biloba¹⁰⁴.

Sialorrea

La sialorrea, producción excesiva de saliva, es un efecto secundario que se observa más comúnmente en pacientes tratados con clozapina (posiblemente más de 90% de los pacientes)¹¹¹, pero puede ocurrir también con otros antipsicóticos. Se considera que está relacionada con las acciones sobre los receptores muscarínicos y adrenérgicos en las glándulas salivales^{112,113}. A menudo es incómoda, vergonzosa y estigmatizante, y puede incluso dar lugar

a neumonía por broncoaspiración^{114,115}. En algunos casos, pueden presentarse simultáneamente edema doloroso de la parótida^{116,117}.

Al igual que con los efectos secundarios de muchos antipsicóticos, se considera utilizar la dosis necesaria más baja y observar un plan de ajuste gradual que minimiza la aparición de sialorrea¹¹⁸. Se han explorado diversos tratamientos, principalmente agentes antimuscarínicos y alfa adrenérgicos. Los estudios se han enfocado casi exclusivamente en la sialorrea provocada por la clozapina¹¹⁹, de manera que la posibilidad de generalizar los hallazgos a otros antipsicóticos es una pregunta aun sin respuesta.

Se ha demostrado que el tratamiento tópico con anticolinérgicos, típicamente mediante la administración de un preparado oftálmico o inhalador por vía sublingual, mejora los síntomas. La atropina al parecer es eficaz aunque su vida media breve limita su utilidad en el curso de la noche¹²⁰⁻¹²². Asimismo, se ha demostrado en varios estudios de casos¹²²⁻¹²⁴ que el ipratropio tiene un buen efecto, aunque en un estudio aleatorizado controlado no se detectó eficacia¹²⁵.

Entre los compuestos antimuscarínicos sistémicos hay pruebas de eficacia de benzotropina^{21,126}, trihexilfenidil¹²⁷, glicopirrolato¹²⁸ y pirenzepina^{129,130}. También se ha intentado la amitriptilina en una pequeña serie de casos y los resultados han sido promisorios¹³¹. Sin embargo, los fármacos antimuscarínicos sistémicos plantean sus propios riesgos (confusión, visión borrosa, estreñimiento) que pueden ser aditivos a los propios efectos anticolinérgicos de la clozapina.

Los agentes adrenérgicos también parecen ser útiles en la sialorrea inducida por antipsicótico, aunque no está claro el mecanismo. La clonidina ha mostrado resultados alentadores en casos individuales^{132,133}. Otro agonista alfa-2, guanfacina, fue eficaz en un solo caso¹³⁴. El antagonista alfa-1 terazosina mostró perspectivas favorables importantes en un estudio a pequeña escala¹²⁶, pero no se ha estudiado ulteriormente. Aunque en estos estudios no se han informado efectos secundarios importantes, se ha de tomar en cuenta el potencial de agravar la hipotensión ortostática provocada por el antipsicótico.

Se han explorado varias otras estrategias farmacológicas. Los antipsicóticos sulpirida y amisulprida han mostrado resultados promisorios en varios estudios a pequeña escala¹³⁵⁻¹³⁷, lo mismo que moclobemida, el inhibidor de monoamina oxidasa^{136,138}. Por último, se ha demostrado que la inyección de toxina botulínica mejora sustancialmente la sialorrea provocada por antipsicótico durante 8-16 semanas^{139,140}.

Si los métodos no farmacológicos conservadores no son eficaces, recomendamos que el tratamiento tópico con ipratropio o atropina sea la estrategia inicial para la sialorrea provocada por antipsicótico, dada la relativa seguridad y tolerabilidad. Si estos fármacos son ineficaces, se pueden utilizar medicamentos sistémicos, seleccionando de los compuestos antes señalados con base en el cuadro clínico del paciente (por ejemplo, utilizar clonidina en un paciente con hipertensión, benzotropina en uno con otros síntomas extrapiramidales, amisulprida en uno con síntomas psicóticos resistentes).

Sedación

Se ha observado que todos los medicamentos antipsicóticos producen sedación, pero la gravedad y frecuencia son muy variables entre los compuestos¹⁴¹. La sedación puede ser un factor

causante en el aumento del riesgo de tromboembolia venosa en pacientes tratados con antipsicóticos¹⁴².

Aunque es un efecto secundario común y un motivo a menudo citado para la falta de cumplimiento de la medicación, no se ha estudiado ampliamente el manejo de la sedación. Cambiar la dosis de la noche y reducir la dosis diaria total, son las estrategias inicialmente recomendadas¹⁴³, y luego efectuar la transición a un antipsicótico menos sedante. Además, cuando sea posible se han de suspender o cambiar otros medicamentos sedantes. El uso de cafeína también es común, aunque no se ha estudiado de manera sistemática.

Los estimulantes y modafinilo pueden mejorar los síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia¹⁴⁴, pero relativamente poca investigación se ha enfocado en su utilidad potencial en la sedación provocada por antipsicótico. En dos casos, se informó que metilfenidato era útil y tolerable en el tratamiento de pacientes con sedación grave y sin remisión a consecuencia de la clozapina¹⁴⁵. En un estudio de cruzamiento a doble ciego a pequeña escala sobre metilfenidato no se abordó específicamente la sedación relacionada con antipsicóticos, pero no mostró ningún beneficio sobre diversas medidas clínicas¹⁴⁶. Además, también se ha demostrado que metilfenidato agrava la desorganización en pacientes con esquizofrenia¹⁴⁷. Asimismo, pese a los estudios de caso que indican que modafinilo puede tratar la sedación¹⁴⁸, un análisis sistemático de la literatura demostró poca o ninguna evidencia que respaldara esto¹⁴⁹, y un estudio aleatorizado controlado tampoco reveló ningún efecto significativo¹⁵⁰. Un problema es que estos medicamentos pueden dar lugar a agravamiento de los trastornos del movimiento^{151,152}.

Prolactina, función sexual y densidad mineral ósea

Muchos antipsicóticos pueden aumentar la liberación de prolactina, lo cual puede desencadenar una serie de efectos secundarios agudos: disfunción sexual, anovulación, lactación inadecuada (galactorrea) y ginecomastia. Los antipsicóticos pueden dividirse de manera imperfecta en grupos que inducen la prolactina y grupos que no inducen la prolactina. Los primeros incluyen todos los antipsicóticos de primera generación, risperidona, paliperidona y amisulprida; los últimos son clozapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol¹⁵³. La hiperprolactinemia a largo plazo también se relaciona con disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis¹⁵⁴.

La disfunción sexual —que comprende reducción de la libido, anorgasmia y disfunción eréctil— es común en pacientes que toman antipsicóticos^{155,156} y los médicos han de vigilarla. Una medida a utilizar es el Cuestionario de Antipsicóticos y Función Sexual¹⁵⁷. La evaluación de un paciente con disfunción sexual ha de incluir obtener las concentraciones de prolactina, analizar otros medicamentos que puedan contribuir y descartar posibles causas concomitantes¹⁵⁸. Las estrategias de tratamiento en gran parte consisten en reducir la dosis o cambiar a un antipsicótico que no afecte la prolactina (aunque la disfunción sexual también es común con clozapina y olanzapina)¹⁵⁹. Se carece de evidencia sobre tratamientos de síntomas específicos (a no ser por los inhibidores de fosfodiesterasa para la disfunción eréctil)¹⁶⁰.

En múltiples estudios también se ha identificado una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con esquizofrenia^{161,162}; sin embargo, múltiples factores además del uso de

antipsicótico pueden contribuir, tales como tabaquismo, consumo de alcohol, estilo de vida sedentario y nutrición deficiente¹⁵³. Los estudios han demostrado que la reducción de la densidad mineral ósea y el aumento de la frecuencia de fracturas de cadera se asocian a antipsicóticos que inducen secreción de prolactina^{163,164}. También ha habido la inquietud de que el aumento de las concentraciones de prolactina pueda ser en parte la causa del incremento observado en la frecuencia de cáncer de mama entre mujeres con esquizofrenia¹⁶⁵, aunque la evidencia dista mucho de ser concluyente, debido a los múltiples factores relacionados con el estilo de vida y metabólicos que se observan¹⁶⁶.

Todavía no hay un consenso sobre la monitorización adecuada y el manejo de la hiperprolactinemia en personas tratadas con antipsicóticos¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. En general, se ha de preguntar a los pacientes sobre disfunción sexual inicial, irregularidad menstrual y galactorrea, antes de iniciar antipsicóticos. No hay un consenso en torno a la obtención de las concentraciones iniciales de prolactina. Un método conservador consiste en preguntar a las pacientes en forma periódica acerca de síntomas de hiperprolactinemia y verificar la concentración de prolactina en todo paciente que desarrolle síntomas. Otro método racional es obtener una concentración de prolactina al inicio y luego aproximadamente tres meses después de iniciar un antipsicótico, ya que para entonces las concentraciones de prolactina habrían alcanzado un pico¹⁶⁷.

Se considera que varias poblaciones específicas tienen en particular alto riesgo de morbilidad a consecuencia de hiperprolactinemia y, si es clínicamente factible, deberían recibir antipsicóticos con mínimo riesgo de aumentar las concentraciones de prolactina¹⁶⁹. En primer lugar, en pacientes con osteopenia u osteoporosis documentada, desde luego es preferible un antipsicótico que no afecte la prolactina. Esto también puede aplicarse a menores de 25 años que todavía no han alcanzado una masa ósea máxima, sobre todo mujeres, que pueden tener más riesgo de osteoporosis subsiguiente¹⁷⁰. En segundo lugar, en pacientes del género femenino que desean embarazarse, es menos probable que un antipsicótico que no afecte la prolactina interfiera en la función reproductora. En tercer lugar, y esto en gran parte es conjetura, en pacientes con un antecedente, o por lo demás con más riesgo de cáncer de mama, puede haber mayor riesgo de cáncer o recidiva si se tratan con fármacos que incrementan las concentraciones de prolactina¹⁷¹.

La aparición de hiperprolactinemia en un paciente que recibe antipsicóticos a menudo plantea un problema al psiquiatra tratante en relación con la investigación diagnóstica adicional. Si se obtuvo prolactina inicial y la elevación en la prolactina parece claramente relacionada con el antipsicótico, probablemente no es necesaria investigación diagnóstica adicional. Los signos más problemáticos comprenden síntomas de enfermedad de la hipófisis (cefaleas, cambios visuales) y niveles de prolactina más de cuatro veces el límite superior de lo normal (>150 ng/ml), en la cual está justificada la evaluación del caso por un endocrinólogo y la obtención de estudios por imágenes (de preferencia resonancia magnética)^{167,169}. En casos de incertidumbre (y donde el riesgo de desestabilizar al paciente es bajo), se puede hacer una evaluación de la concentración de prolactina después de tres a cuatro días de antipsicóticos; una reducción importante en la prolactina tranquiliza de que no hay un trastorno subyacente.

En casos de hiperprolactinemia confirmada provocada por antipsicótico que no presentan síntomas, el manejo consiste en reducir la dosis o cambiar a un antipsicótico que no afecte la prolactina.

Si es demasiado alto el riesgo clínico de la reducción de la dosis o el cambio de medicamento, una estrategia alternativa consiste en intensificar el tratamiento con aripiprazol, el cual ha demostrado reducir las concentraciones de prolactina en pacientes tratados con risperidona¹⁷². Una estrategia más experimental es el uso de agentes dopaminérgicos como bromocriptina o cabergolina, que han disminuido la prolactina y mejoran la función sexual, aunque éstos pueden dar lugar a agravamiento de los síntomas psicóticos^{173,174}.

Una pregunta importante pero sin respuesta es el rol que desempeña la detección de la densidad ósea en pacientes con antipsicóticos. La Comisión de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomienda la detección sistemática de todas las mujeres a los 65 años de edad, mientras que la Fundación Nacional para la Osteoporosis con sede en Estados Unidos, también recomienda la detección sistemática de los varones después de los 70 años, así como mujeres menopáusicas con factores de riesgo. Dado que los individuos con esquizofrenia a menudo tienen múltiples factores de riesgo además del uso de antipsicóticos (por ejemplo, tabaquismo, obesidad, diabetes), está justificada una detección sistemática más intensiva que para la población general.

Hipotensión ortostática

Todos los antipsicóticos conllevan algún riesgo de hipotensión ortostática, definida como un descenso de ≥ 20 mmHg en la presión sistólica o un descenso de ≥ 10 mmHg en la presión arterial diastólica en los primeros tres minutos tras ponerse de pie. La hipotensión ortostática puede desencadenar mareos, síncope, caídas y agravamiento de la angina, que se ha de evaluar tanto por los antecedentes como mediante medición. Los factores de riesgo incluyen enfermedades sistémicas que producen inestabilidad autonómica (por ejemplo, diabetes, dependencia de alcohol, enfermedad de Parkinson), deshidratación, interacciones farmacológicas y edad¹⁷⁵. Clorpromazina, sertindol, clozapina y quetiapina al parecer tienen el máximo riesgo^{176,177}, y los datos sugieren que la iloperidona también representa alto riesgo¹⁷⁸. Se considera que el bloqueo de alfa-1 adrenorreceptores y los efectos anticolinérgicos son el mecanismo¹⁷⁹.

El cambio a un antipsicótico que raras veces se asocia a hipotensión ortostática es una estrategia de manejo preferida. La prevención de la hipotensión ortostática se basa en la elección del antipsicótico, el ajuste gradual y la dosificación distribuida durante todo el día (a fin de minimizar las concentraciones máximas)¹⁷⁵. El consumo abundante de agua y aumento de la ingesta de sal (con suplementos de 1 a 2 g/día), si no está contraindicado, puede reducir la hipotensión sintomática¹⁸⁰. Las fajas abdominales y medias para compresión de la pierna pueden reducir el estancamiento venoso y mejorar los síntomas¹⁸¹.

Puede ser necesario el tratamiento farmacológico en casos infrecuentes. El consumo de caféina puede tener un efecto vasopresor leve beneficioso¹⁸⁰. La fludrocortisona se utiliza ampliamente para tratar la hipotensión ortostática y se ha administrado con éxito en la hipotensión ortostática relacionada con clozapina¹⁸²; los efectos perjudiciales sobre glucemia y electrolitos son una desventaja importante, sobre todo en pacientes que ya tienen efectos secundarios metabólicos¹⁷⁵. También se ha considerado el alfa-1 agonista midodrina^{175,183}, pero se ha vinculado a distonias agudas cuando se combina con antipsicóticos^{184,185}.

Muerte cardíaca súbita y prolongación de QT

Los antipsicóticos se asocian a un incremento de 1.5 a 4 tantos en el riesgo de muerte cardíaca súbita¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Los factores de riesgo comprenden el uso de una dosis alta o la administración rápida, antipsicóticos tioridazina o butirofenona e hipertensión o cardiopatía isquémica preexistentes^{188,190,191}. Hay datos conflictivos para una relación con la edad^{188,192}. No se cuenta con evidencia de que los antipsicóticos de segunda generación sean menos riesgosos que los fármacos de primera generación como una clase¹⁸⁷.

El principal mecanismo propuesto es el bloqueo de las corrientes de potasio repolarizantes y la prolongación del intervalo QT, que se considera desencadenan arritmias ventriculares. La medición del QT proporciona guía limitada en términos de riesgo; no obstante, los QTc de >500 ms o un aumento de 60 ms por arriba de la línea isoeletrica se consideran como un problema claro¹⁹³. Es decisivo que el médico tome en cuenta todos los medicamentos que está tomando el paciente, ya que una serie diversa de fármacos producen prolongación de QT¹⁹⁴. Diversos factores de riesgo pueden volver peligrosa una prolongación moderada de QT, por ejemplo, bradicardia, hipotasemia, hipomagnesemia, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, género femenino, polimorfismos de canales iónicos¹⁹⁴, consumo de cocaína y uso crónico de alcohol¹⁹³.

Algunos expertos de hecho recomiendan que se obtenga un electrocardiograma (ECG) antes y poco después de iniciar medicamentos psicóticos¹⁹⁵. En apoyo a este punto de vista, hacen alusión a un riesgo absoluto significativamente mayor de muerte cardíaca súbita que la agranulocitosis provocada por la clozapina, para lo cual existe un sistema de monitorización extenso. Otros recomiendan la monitorización únicamente con determinados antipsicóticos o cuando existen otros factores de riesgo¹⁹⁶. La última guía de la American Psychiatric Association recomienda un examen físico minucioso y evaluación de laboratorio, y señalan como indicación el ECG cuando se prescribe tioridazina, ziprasidona, pimozida o mesoridazina; cuando existe un antecedente familiar de muerte cardíaca súbita o síndrome de QT prolongado; hay un antecedente personal de síncope o cardiopatía documentada; o existen anomalías electrolíticas¹⁹⁷. El UK National Health Service incluye haloperidol, sertindol y pimozida como “alto riesgo” y exige ECG sistemático y lo recomienda si hay factores de riesgo con fármacos de “riesgo moderado”, como clorpromazina, amisulprida, lurasidona, quetiapina, zotepina, promazina y melperona¹⁹⁸. Pacientes que toman más de un fármaco que prolonga el QT requieren evaluación y vigilancia cuidadosas.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno es uno de los efectos adversos más peligrosos de los antipsicóticos. Los rasgos distintivos del síndrome son fiebre, inestabilidad autonómica, rigidez y alteración del estado mental, asociados a leucocitosis e incremento de la creatina fosfoquinasa. Se ha estimado que la mortalidad es de alrededor del 5%¹⁹⁹. El síndrome neuroléptico maligno relacionado con antipsicóticos de segunda generación, sobre todo clozapina, tiene menos probabilidades de producir signos de parkinsonismo^{200,201}. Son muy variables las estimaciones de la incidencia, y los estudios recientes más extensos informan tasas de 0,02% a 0,04%^{199,202,203}. El factor de riesgo

más importante es un antecedente previo del síndrome. Los factores de riesgo farmacológicos comprenden polifarmacia de antipsicótico, antipsicóticos de gran potencia, administración parenteral, intensificación rápida de la dosis, aripiprazol, litio y uso de benzodiazepina^{199,202,203}. Múltiples comorbilidades médicas, exposición al calor, deshidratación y el empleo de sujeción también se relacionan con el síndrome^{196,202-208}.

El síndrome neuroléptico maligno es una urgencia médica, que a menudo precisa cuidados intensivos. La evidencia deriva de estudios de caso más que de estudios clínicos aleatorizados. Para el psiquiatra, los primeros pasos son la suspensión inmediata de todos los antipsicóticos y fármacos afines (por ejemplo, metoclopramida), medidas de enfriamiento y traslado del paciente a un nivel de atención más avanzado²⁰³. La hidratación intravenosa intensiva y la corrección de las anomalías electrolíticas son esenciales. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para tratar el síndrome, y son preferibles a la restricción física en pacientes agitados²⁰⁰. El relajante musculoesquelético dantroleno y el agonista D2 bromocriptina son algunos de los fármacos de primera opción para el síndrome neuroléptico maligno moderado o grave¹⁹⁹. Se ha utilizado con éxito terapia electroconvulsiva en casos resistentes a tratamiento²⁰⁹.

Volver a administrar un antipsicótico a un paciente que se ha recuperado de síndrome neuroléptico maligno representa un dilema clínico. La probabilidad de recidiva no está bien documentada, pero probablemente es del orden de 10%-40%²¹⁰⁻²¹². El retraso más prolongado desde la resolución del síndrome hasta la administración repetida del fármaco conlleva una reducción del riesgo de recidiva²⁰⁹. En algunos casos puede ser necesario tratar a un paciente con terapia electroconvulsiva para mantener el control de los síntomas por un periodo prolongado antes de volver a administrar el medicamento²¹³. Cuando es necesaria la reintroducción de un antipsicótico, es prudente seleccionar un fármaco con menos potencia para los receptores D2 (por ejemplo, quetiapina o clozapina), procurar un ajuste de dosis muy gradual y efectuar vigilancia estrecha.

Neutropenia/agranulocitosis

La neutropenia, presencia de muy pocos neutrófilos que combatan la infección en la sangre, y su forma extrema, agranulocitosis, muy a menudo se asocian a la clozapina. Estos trastornos y la mayor susceptibilidad relacionada con la infección son tan importantes que justifican la vigilancia de las cifras de granulocitos durante un ciclo de tratamiento con clozapina. La clozapina se ha relacionado con agranulocitosis desde que se comunicaron 16 casos, incluidas ocho muertes, poco después que se introdujo el fármaco en Finlandia en 1975²¹⁴. Aunque se han comunicado muchos casos subsiguientes de agranulocitosis relacionada con clozapina²¹⁵, en la década de 1950 comenzaron a aparecer estudios de casos infrecuentes con fenotiazinas, incluyendo a la clorpromazina²¹⁶⁻²¹⁸. Los estudios de caso también implican olanzapina²¹⁹ y risperidona²²⁰. Aproximadamente un 5% de pacientes tratados con clozapina presentará neutropenia; alrededor del 1% presentará agranulocitosis²²¹. Se considera que el riesgo de otros antipsicóticos es mucho más bajo.

La estrategia de manejo más importante para la neutropenia o la agranulocitosis es la detección temprana, que evitará infecciones oportunistas. Dado que el periodo de máximo riesgo es durante los primeros meses de tratamiento²¹⁵, las cifras de neutrófilos se miden con más frecuencia en esos meses (cada

semana durante seis meses en Estados Unidos), luego cada dos semanas durante el resto del primer año y luego cada mes por lo que dure el tratamiento.

Si ocurre neutropenia, las guías especifican una vigilancia más frecuente y cuándo interrumpir el tratamiento. En pacientes con cifras de neutrófilos estables pero marginalmente adecuadas, algunos médicos utilizan litio para aumentar las cifras de granulocitos por arriba de los niveles umbral, a fin de evitar aumento en las necesidades de vigilancia^{222,223}. Se desconoce el mecanismo por el cual el litio aumenta las cifras de granulocito²²⁴.

Versiones farmacéuticas del factor estimulante de colonia de granulocito, una glucoproteína que induce a la médula ósea a producir y liberar granulocitos se pueden utilizar para tratar la agranulocitosis en forma aguda^{225,226}. En pacientes que han respondido solo a la clozapina, tales fármacos pueden desempeñar un papel a más largo plazo en la prevención de agranulocitosis. Por ejemplo, se puede utilizar filgastram durante periodos prolongados para mantener las cifras de neutrófilo adecuadas a fin de evitar infecciones. Las dificultades para el empleo de filgastram comprenden la necesidad de administración parenteral y su alto costo.

La reducción de la dosis no es una estrategia eficaz para la neutropenia relacionada con clozapina²²⁴. La suspensión de clozapina es la solución definitiva a la neutropenia inducida por clozapina. Este método por lo general exige cambiar a otro antipsicótico. En pacientes que solo respondieron a clozapina, la readministración de clozapina después de agranulocitosis no ha sido satisfactoria, pero en estudios de caso se describe la reintroducción satisfactoria de clozapina después de neutropenia utilizando litio o filgastram para aumentar las cifras de neutrófilos²²⁷.

Adicciones conductuales/trastornos de control de los impulsos

Aripiprazol se ha relacionado con el inicio o exacerbaciones de trastornos de control de los impulsos o adicciones conductuales, incluido el juego patológico y el consumo compulsivo de alimentos, gastar, irse de compras y conductas sexuales^{228,229}. Dado que los agonistas de dopamina utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson también producen trastornos en el control de impulsos en una porción importante de pacientes, se supone que el efecto agonista parcial de dopamina que tiene aripiprazol es el mecanismo²³⁰⁻²³². Por consiguiente, es probable que otros antipsicóticos con actividad agonista de dopamina, como cariprazina y brexpiprazol, también tengan este efecto.

El aspecto clave para el manejo de estas conductas compulsivas es el reconocimiento de que son provocadas por medicación y no simplemente parte de un trastorno mental o conductual subyacente. En todos los casos reportados, reducir la dosis o suspender la medicación causante fue eficaz para terminar la conducta incontrolable al cabo de semanas^{228,233,234}. Si es necesario un antipsicótico, se ha de seleccionar uno que no tenga efectos agonistas de dopamina.

Miocarditis

La miocarditis, o inflamación del músculo cardíaco, es un riesgo médico infrecuente pero importante del tratamiento con clozapina que casi siempre ocurre en los primeros dos meses de tratamiento^{235,236}. Dado que la miocarditis puede avanzar rápidamente a la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva, la mejor estrategia de tratamiento es vigilarla, de manera que se

pueda reconocer con rapidez. El ajuste lento puede ayudar^{237,238}. Como mínimo, pacientes que inician clozapina deben vigilarse semanalmente en busca de signos y síntomas de miocarditis, tal vez como dolor torácico, disnea, ortopnea, edema periférico, palpitaciones, fatiga, síntomas pseudogripales, incluyendo fiebre, náuseas y vómitos y diaforesis²³⁹. Se ha de obtener un electrocardiograma y evaluar enzimas cardíacas tan pronto como se sospeche miocarditis. Los análisis de laboratorio que indican miocarditis en el contexto de clozapina recién iniciada son incremento de las cifras de eosinófilos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y troponinas. Si se sospecha miocarditis, un ecocardiograma permite evaluar el funcionamiento ventricular de las válvulas cardíacas; no son necesarios los ecocardiogramas iniciales^{239,240}.

Si hay una gran sospecha o se confirma el diagnóstico de miocarditis, se ha de suspender de inmediato la clozapina y se necesita la atención y el seguimiento general o cardiológico especializado. En muchos casos la función cardíaca se normaliza después que se suspende la clozapina. Las tasas de recidiva de miocarditis provocada por clozapina son elevadas; si se considera que los posibles beneficios justifican este riesgo, se ha de reiniciar en el hospital con vigilancia estrecha²⁴¹.

Efectos metabólicos

Muchos fármacos antipsicóticos se asocian en grado variable a aumento de peso, hipertensión y efectos adversos sobre el metabolismo de lípidos y glucosa.

Varios antipsicóticos se relacionan con un incremento significativo del peso, y se sabe que prácticamente todos los antipsicóticos ocasionan aumento de peso en jóvenes³. El aumento de peso es uno de los efectos secundarios más importantes del antipsicótico, es angustioso para los individuos e incrementa el riesgo de desenlaces adversos en la salud como artropatía degenerativa, diabetes mellitus de tipo 2 y sus complicaciones, enfermedad cardiovascular y cerebral vascular, así como algunos tipos de cáncer, y hepatopatía y nefropatía. Aunque el aumento de peso suele acompañarse de otros efectos metabólicos adversos, los cambios adversos en lípidos y sensibilidad a la insulina pueden ocurrir de manera independiente al aumento de peso³.

Toda persona que tome un medicamento antipsicótico debe vigilarse con regularidad para identificar efectos secundarios metabólicos. Si ocurren estos efectos, se recomiendan ampliamente modificaciones en el estilo de vida y son un primer paso aceptable para individuos que toman medicamentos antipsicóticos. Se han evaluado varios programas conductuales estructurados que han resultado eficaces en individuos con enfermedades mentales graves²⁴²⁻²⁴⁵. Cambiar a un antipsicótico con menos riesgo de problemas metabólicos puede ser eficaz para ayudar a los individuos a que bajen de peso y a mejorar los perfiles metabólicos^{4,5}.

Los problemas metabólicos que pueden aparecer en el contexto del tratamiento antipsicótico satisfactorio también pueden ser objeto de tratamiento sintomático, como ocurre en la población general. Por ejemplo, se utilizan estatinas para tratar dislipidemias, y se emplean medicamentos antihipertensivos para tratar la hipertensión. La metformina ha demostrado una y otra vez en estudios aleatorizados controlados, que es moderadamente eficaz para ayudar a los pacientes que toman antipsicóticos a que bajen de peso, aun cuando el aumento de peso no haya sido recién-

te²⁴⁶⁻²⁴⁹. Los fármacos para bajar de peso recién aprobado —incluyendo lorcaserina, bupropión/naltrexona y liraglutida— no se han evaluado específicamente para el aumento de peso provocado por antipsicótico. Datos preliminares sobre la naltrexona sola señalan que puede ser útil²⁵⁰. No se recomiendan medicamentos estimulantes para bajar de peso debido a su potencial psicotógeno.

Efectos anticolinérgicos

Los efectos colaterales anticolinérgicos de antipsicóticos comprenden disminución de la salivación que conduce a sequedad de la boca, disminución de la motilidad intestinal que desencadena estreñimiento, inhibición de la acomodación visual que produce visión borrosa, aumento del tamaño de las pupilas y taquicardia²⁵¹. Estos efectos pueden originar complicaciones médicas como caries dental, íleo y angina de pecho o infarto de miocardio. Debido a que el aumento del tamaño de las pupilas puede exacerbar el glaucoma de ángulo estrecho, este trastorno se ha de tratar antes de iniciar el tratamiento con antipsicótico; se ha de seleccionar un antipsicótico con efectos anticolinérgicos. Asimismo, se debe tratar la hipertrofia prostática y se utilizará un antipsicótico con escaso efecto anticolinérgico²⁵¹.

Disminuir la dosis del antipsicótico es la estrategia de manejo de primera opción para los efectos secundarios anticolinérgicos. Cambiar a un medicamento con menos efectos anticolinérgicos también puede ser eficaz²⁵¹. Finalmente, el tratamiento sintomático es un método aceptable, pero se dispone de escasa evidencia específica sobre los efectos anticolinérgicos inducidos por antipsicótico.

El estreñimiento debido a antipsicóticos, sobre todo clozapina, puede ser grave y originar íleo^{252,253}. La prevención y el reconocimiento temprano son decisivos. Las estrategias de manejo recomendadas comprenden hidratación adecuada; utilización de agentes osmóticos como sorbitol, lactulosa y polietilenglicol, y laxantes estimulantes como senna o bisacodilo. No están claras las ventajas de reblandecedores fecales como docusato sódico⁴. Los laxantes formadores de masa que contienen fibra por lo general no se recomiendan para el estreñimiento por tránsito lento como el ocasionado por efectos anticolinérgicos²⁵⁴.

CONCLUSIONES

Los considerables beneficios de los antipsicóticos son contrarrestados, en cierta medida, por sus efectos adversos. La prevención adecuada y el manejo temprano de estos efectos pueden intensificar los beneficios netos de los antipsicóticos. Nuestro análisis reveló, en general, que pocas estrategias de manejo están respaldadas por evidencia empírica sólida; las recomendaciones suelen basarse al menos en parte en opinión de expertos.

No obstante, algunos principios clave son aplicables en general. Solo hay que utilizar antipsicóticos si la indicación es clara; solamente se continúan los antipsicóticos si hay un beneficio distinguible. Si un antipsicótico está proporcionando beneficio sustancial, y el efecto adverso no es potencialmente letal, entonces la primera opción de manejo es reducir la dosis y ajustar el esquema de la dosis. Enseguida hay que cambiar el antipsicótico; esto suele ser aceptable a menos que sea considerable el riesgo de recaídas, como cuando un individuo solo ha respondido a la clozapina. En algunos casos, se pueden intentar las intervenciones conductuales.

Por último, los medicamentos concomitantes, aunque en general no son deseables, son necesarios en muchos casos.

La evidencia parece indicar que los efectos adversos no son el principal motivo de que los individuos suspendan una medicación antipsicótica²⁵⁵. No obstante, el manejo óptimo de los efectos adversos mejorará la calidad de vida de los pacientes y sus desenlaces funcionales.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue respaldado en parte por el Programa de Salud Mental Global en Columbia University. Los autores agradecen a S. Wetzler por su ayuda.

BIBLIOGRAFÍA

- Goff DC. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics: comparing old with new. *JAMA* 2014;311:1973-4.
- International College of Neuropsychopharmacology. CINP schizophrenia guidelines. <http://cinp.org/cinp-schizophrenia-guidelines/>.
- Schimmelmann BG, Schmidt SJ, CarbonMet al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:219-30.
- Newcomer JW, Weiden PJ, Buchanan RW. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1108-20.
- Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.
- Brar JS, Ganguli R, Pandina G et al. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:205-12.
- Seemuller F, Lewitzka U, Bauer M. The relationship of akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:292-6.
- Tarsy D. Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: classification, description, and diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 1983;6(Suppl. 1):S9-26.
- van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;319:623-6.
- Keepers GA, Casey DE. Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 1991;148:85-9.
- Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1994;151:1819-21.
- Swett C Jr. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532-4.
- Koek RJ, Pi EH. Acute laryngeal dystonic reactions to neuroleptics. *Psychosomatics* 1989;30:359-64.
- Gardner DM, Abidi S, Ursuliak Z et al. Incidence of oculogyric crisis and long-term outcomes with second-generation antipsychotics in a first-episode psychosis program. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:715-8.
- Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ et al. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 1988;145:993-6.
- Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics: a prospective, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:106-12.
- Stern TA, Anderson WH. Benztropine prophylaxis of dystonic reactions. *Psychopharmacology* 1979;61:261-2.
- Winslow RS, Stillner V, Coons DJ et al. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1986;143:706-10.
- Swett C Jr, Cole JO, Shapiro S et al. Extrapyramidal side effects in chlorpromazine recipients: emergence according to benztropine prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:942-3.
- Desmarais JE, Beauclair L, Annable L et al. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:257-67.
- Caradoc-Davies G, Menkes DB, Clarkson HO et al. A study of the need for anticholinergic medication in patients treated with long-term antipsychotics. *AustNZ J Psychiatry* 1986;20:225-32.
- Chan HY, Chang CJ, Chiang SC et al. A randomised controlled study of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic induced acute dystonia or parkinsonism. *J Psychopharmacol* 2010;24:91-8.
- Altamura AC, Mauri MC, Mantero M et al. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:702-6.
- Gagrat D, Hamilton J, Belmaker RH. Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia. *Am J Psychiatry* 1978;135:1232-3.
- Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009;85:322-6.
- Caligiuri MP, Lohr JB. Instrumental motor predictors of neuroleptic-induced parkinsonism in newly medicated schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:562-7.
- Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC et al. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14:128-31.
- Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs* 2016;76:1093-18.
- Samudra N, Patel N, Womack KB et al. Psychosis in Parkinson disease: a review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs Aging* 2016;33:855-63.
- Taylor J, Anderson WS, Brandt J et al. Neuropsychiatric complications of Parkinson disease treatments: importance of multidisciplinary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:1171-80.
- Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. *Drug Saf* 1999;20:269-75.
- Cortese L, Caligiuri MP, Williams R et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:69-73.
- Magnus RV. A comparison of biperiden hydrochloride (Akineton) and benzhexol (Artane) in the treatment of drug-induced Parkinsonism. *J Int Med Res* 1980;8:343-6.
- Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1451-62.
- Ananth J, Sangani H, Noonan JP. Amantadine in drug-induced extrapyramidal signs: a comparative study. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975;11:323-6.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A et al. Ethopropazine and benztropine in neuroleptic-induced parkinsonism. *J Clin Psychiatry* 1979;40:147-52.

38. Kelly JT, Zimmermann RL, Abuzzahab FS et al. A double-blind study of amantadine hydrochloride versus benzotropinemesylate in drug-induced parkinsonism. *Pharmacology* 1974;12:65-73.
39. Mindham RH, Gaiend R, Anstee BH et al. Comparison of amantadine, orphenadrine, and placebo in the control of phenothiazine-induced Parkinsonism. *Psychol Med* 1972;2:406-13.
40. Silver H, Geraisy N, Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:167-70.
41. Van Putten T. Vulnerability to extrapyramidal side effects. *Clin Neuropharmacol* 1983;6(Suppl. 1):S27-34.
42. Miller CH, Hummer M, Oberbauer H et al. Risk factors for the development of neuroleptic induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:51-5.
43. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:963-74.
44. Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J et al. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode nonaffective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2017;234:2563-70.
45. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196:89-91.
46. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R et al. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006;59:1071-7.
47. Adler L, Angrist B, Peselow E et al. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986;149:42-5.
48. Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11:107-19.
49. Kramer MS, Gorkin RA, DiJohnson C et al. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (NIA) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1988;24:823-7.
50. Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR et al. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001946.
51. Rathbone J, Soares-Weiser K. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003727.
52. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:12-21.
53. Hieber R, Dellenbaugh T, Nelson LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann Pharmacother* 2008;42:841-6.
54. Praharaj SK, Kongasseri S, Behere RV et al. Mirtazapine for antipsychotic-induced acute akathisia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:307-13.
55. Miller CH, Fleischhacker WW, Ehrmann H et al. Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:373-6.
56. Miller CH, Hummer M, Pycha R et al. The effect of ritanserin on treatment-resistant neuroleptic induced akathisia: case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:247-51.
57. Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mianserin in treatment of acute neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:253-4.
58. Poyurovsky M, Shardonodsky M, Fuchs C et al. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;174:238-42.
59. Avital A, Gross-Isseroff R, Stryker R et al. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:476-82.
60. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D et al. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:612-5.
61. Hirose S, Ashby CR. Immediate effect of intravenous diazepam in neuroleptic-induced acute akathisia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:524-7.
62. Bartels M, Heide K, Mann K et al. Treatment of akathisia with lorazepam. An open clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:51-3.
63. Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S et al. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:403-6.
64. Pujalte D, Bottai T, Hue B et al. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:236-42.
65. Lima AR, Soares-Weiser K, Bacalchuk J et al. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001950.
66. Tihihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniaainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
67. Lerner V, Bergman J, Statsenko N et al. Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1550-4.
68. Bernstein AL. Vitamin B6 in clinical neurology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;585:250-60.
69. Erdur B, Tura P, Aydin B et al. A trial of midazolam vs diphenhydramine in prophylaxis of metoclopramide-induced akathisia. *Am J Emerg Med* 2012;30:84-91.
70. Friedman BW, Bender B, DavittMet al. A randomized trial of diphenhydramine as prophylaxis against metoclopramide-induced akathisia in nauseated emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009;53:379-85.
71. Vinson DR. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine. *J Emerg Med* 2004;26:265-70.
72. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J* 2017;17:162-74.
73. Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011;87:132-41.
74. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18:701-15.
75. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1438-40.
76. Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009;24:2309-15.
77. Miller DD, McEvoy JP, Davis SM et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2005;80:33-43.
78. Zhang XY, Chen DC, Qi LY et al. Gender differences in the prevalence, risk and clinical correlates of tardive dyskinesia in Chinese schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;205:647-54.
79. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13:544-56.

80. Zai CC, Tiwari AK, Muller DJ et al. The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:803-12.
81. Miura I, Zhang JP, Nitta M et al. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014;152:365-72.
82. Inada T, Koga M, Ishiguro H et al. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Gen* 2008;18:317-23.
83. Lanning RK, Zai CC, Muller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016;17:1339-51.
84. Son WY, Lee HJ, Yoon HK et al. GABA transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nordic J Psychiatry* 2014;68:123-8.
85. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
86. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-6.
87. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
88. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:683-93.
89. Bai YM, Yu SC, Chen JY et al. Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:79-85.
90. Chan HY, Chiang SC, Chang CJ et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1226-33.
91. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:36S-44S.
92. Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess* 2017;21:1-218.
93. Hauser RA, Factor SA, Marder SR et al. KINECT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476-84.
94. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother* 2011;45:525-31.
95. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999;156:1279-81.
96. Citrome L. Valbenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* (in press).
97. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-10.
98. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA et al. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD000203.
99. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147:445-51.
100. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:615-21.
101. Zhang XY, Zhang WF, Zhou DF et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol Psychiatry* 2012;72:700-6.
102. Adelufosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010501.
103. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD000209.
104. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81:463-9.
105. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J et al. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000458.
106. Essali A, Deirawan H, Soares-Weiser K et al. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD000206.
107. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology* 2016;86:651-9.
108. Saleh C, Gonzalez V, Coubes P. Role of deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia-dyskinesia syndromes. *Handb Clin Neurol* 2013;116:189-208.
109. Sobstyl M, Zabek M. Deep brain stimulation for intractable tardive dystonia: literature overview. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:114-22.
110. Thobois S, Poisson A, Damier P. Surgery for tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:289-96.
111. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:178-84.
112. Corrigan FM, MacDonald S, Reynolds GP. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1995;167:412.
113. Ukai Y, Taniguchi N, Ishima T et al. Muscarinic supersensitivity and subsensitivity induced by chronic treatment with atropine and diisopropylfluorophosphate in rat submaxillary glands. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;297:148-57.
114. Saenger RC, Finch TH, Francois D. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhea. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;9:170-2.
115. Trigoboff E, Grace J, Szymanski H et al. Sialorrhea and aspiration pneumonia: a case study. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:20-7.
116. Acosta-Armas AJ. Two cases of parotid gland swelling in patients taking clozapine. *Hosp Med* 2001;62:704-5.
117. Patkar AA, Alexander RC. Parotid gland swelling with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57:488.
118. Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2011;45:667-75.
119. Essali A, Rihawi A, Altujjar M et al. Anticholinergic medication for nonclozapine neuroleptic-induced hypersalivation in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009546.
120. Antonello C, Tessier P. Clozapine and sialorrhea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:250.
121. Sharma A, Ramaswamy S, Dahl E et al. Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2004;38:1538.
122. Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhea: update. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:253.

123. Calderon J, Rubin E, Sobota WL. Potential use of ipratropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:49-52.
124. Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:98-100.
125. Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Treatment of clozapine-induced hypersalivation with ipratropium bromide: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1114-9.
126. Reinstein M, Sirotovskaia L, Chasanov M et al. Comparative efficacy and tolerability of benztropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Invest* 1999;17:97-102.
127. Spivak B, Adlersberg S, Rosen L et al. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:213-5.
128. Liang CS, Ho PS, Shen LJ et al. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res* 2010;119:138-44.
129. Bai YM, Lin CC, Chen JY et al. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:608-11.
130. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C et al. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:43-5.
131. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry* 1991;159:166.
132. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:69-70.
133. Prahara SK, Verma P, Roy D et al. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005;19:426-8.
134. Webber MA, Szwast SJ, Steadman TM et al. Guanfacine treatment of clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:675-6.
135. Kreinin A, Epshtein S, Sheinkman A et al. Sulpiride addition for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: preliminary study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2005;42:61-3.
136. Kreinin A, Miodownik C, Sokolik S et al. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:620-6.
137. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:99-103.
138. Kreinin A, Miodownik C, Libov I et al. Moclobemide treatment of clozapine-induced hypersalivation: pilot open study. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:151-3.
139. Kahl KG, Hagenah J, Zapf S et al. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004;173:229-30.
140. Steinlechner S, Klein C, Moser A et al. Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhea. *Psychopharmacology* 2010;207:593-7.
141. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
142. Masopust J, Maly R, Valis M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:541-52.
143. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl. 2):3-7.
144. Andrade C, Kisely S, Monteiro I et al. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015;60:14-21.
145. Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1993;150:1900-1.
146. Carpenter MD, Winsberg BG, Camus LA. Methylphenidate augmentation therapy in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:273-5.
147. Szeszko PR, Bilder RM, Dunlop JA et al. Longitudinal assessment of methylphenidate effects on oral word production and symptoms in first-episode schizophrenia at acute and stabilized phases. *Biol Psychiatry* 1999;45:680-6.
148. Makela EH, Miller K, Cutlip WD 2nd. Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2003;64:485-6.
149. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D et al. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009;70:104-12.
150. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1674-80.
151. Miller SC. Methylphenidate for clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1996;153:1231-2.
152. Saraf G, Viswanath B, Narayanaswamy JC et al. Modafinil for the treatment of antipsychotic-induced excessive daytime sedation: does it exacerbate tics? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:E35-6.
153. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14:238-49.
154. Kollin E, Gergely I, Szucs J et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1981;304:1362-3.
155. Gonzalez-Blanco L, Greenhalgh AM, Garcia-Rizo C et al. Prolactin concentrations in antipsychotic-naive patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;174:156-60.
156. La Torre A, Conca A, Duffy D et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:201-8.
157. de Boer MK, Castelein S, Bous J et al. The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophr Res* 2013;150:410-5.
158. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:143-64.
159. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130-40.
160. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003546.
161. Renn JH, Yang NP, Chueh CM et al. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:1.
162. Stubbs B, De Hert M, Septhry AA et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:470-86.
163. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:129-34.
164. Lin CH, Lin CY, Huang TL et al. Sex-specific factors for bone density in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:96-102.
165. Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014;83:89-105.

166. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:5-22.
167. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol* 2011;74:141-7.
168. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
169. Peveler RC, Branford D, Citrome L et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22:98-103.
170. Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:843-7.
171. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1482-8.
172. Kane JM, Correll CU, Goff DC et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-57.
173. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:378-80.
174. Costa AM, Lima MS, Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia. *Sao Paulo Med J* 2006;124:291-7.
175. Guger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs* 2011;25:659-71.
176. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidemiol Drug Safety* 2007;16:882-90.
177. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2009;107:1-12.
178. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009;63:1237-48.
179. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012;135:113-22.
180. Freeman R. Current pharmacologic treatment for orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008;18(Suppl. 1):14-8.
181. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010;77:298-306.
182. Testani MJr. Clozapine-induced orthostatic hypotension treated with fludrocortisone. *J Clin Psychiatry* 1994;55:497-8.
183. Kurihara J, Takata Y, Suzuki S et al. Effect of midodrine on chlorpromazine-induced orthostatic hypotension in rabbits: comparison with amezinium, etilefrine and droxidopa. *Biol Pharmaceut Bull* 2000;23:1445-9.
184. Castrioto A, Tambasco N, Rossi A et al. Acute dystonia induced by the combination of midodrine and perphenazine. *J Neurol* 2008;255:767-8.
185. Takahashi H. Acute dystonia induced by adding midodrine, a selective alpha 1 agonist, to risperidone in a patient with catatonic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:285-6.
186. Hou PY, Hung GC, Jhong JR et al. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:395-401.
187. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
188. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Int Med* 2004;164:1293-7.
189. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J AmHeart Assoc* 2015;4:e001568.
190. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.
191. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
192. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
193. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
194. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QT-prolonging agents: clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2005;2:S1-8.
195. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-6.
196. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract* 2014;20:196-206.
197. Lieberman JA, Merrill D, Parameswaran S. APA guidance on the use of antipsychotic drugs and cardiac sudden death. <https://www.omh.ny.gov>.
198. Kavanaugh G, Brown G, Khan I et al. Guidance on the use of antipsychotics, Version 3.2. London: National Health Service, 2015.
199. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2016;50:973-81.
200. Trollor JN, Chen X, Chitty K et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2012;201:52-6.
201. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23:477-92.
202. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome – an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry* 2012;57:512-8.
203. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.
204. Su YP, Chang CK, Hayes RD et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:52-60.
205. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V et al. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13:395-406.
206. Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:499-507.
207. Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL et al. Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4:117-8.
208. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1991;338:149-51.
209. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK et al. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008;56:49-50.
210. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77:185-202.
211. Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:475-80.
212. Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry* 1989;50:295-8.
213. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:650-9.

214. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M et al. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975;306:611.
215. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
216. Canoso RT, Lewis ME, Yunis EJ. Association of HLA-Bw44 with chlorpromazine-induced autoantibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;25:278-82.
217. Fiore JM, Francis MN. Agranulocytosis due to mepazine (phenothiazine): report of three cases. *N Engl J Med* 1959;260:375-8.
218. Goldman D. Agranulocytosis associated with administration of chlorpromazine: report of three cases with description of treatment and recovery. *AMA Arch Int Med* 1955;96:496.
219. Stergiou V, Bozikas VP, Garyfallos G et al. Olanzapine-induced leucopenia and neutropenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:992-4.
220. Sluys M, Güzelcan Y, Casteelen G et al. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19:117.
221. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-80.
222. Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R et al. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:401-4.
223. Papetti F, Darcourt G, Giordana J-Y et al. Treatment of clozapine-induced granulocytopenia with lithium (two observations). *Encéphale* 2004;30:578-82.
224. Yadav D, Burton S, Sehgal C. Clozapine-induced neutropenia reversed by lithium. *Prog Neurol Psychiatry* 2016;20:13-5.
225. Nielsen H. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF; filgrastim) treatment of clozapine-induced agranulocytosis. *J Int Med* 1993;234:529-31.
226. Lambert JS, Bellnier TJ, Schwarzkopf SB et al. Filgrastim treatment of three patients with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1995;56:256-9.
227. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: a review. *Encéphale* 2016;42:346-53.
228. Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Gérardin M et al. Aripiprazole: a new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports. *Addict Behav* 2014;39:562-5.
229. Smith N, Kitchenham N, Bowden-Jones H. Pathological gambling and the treatment of psychosis with aripiprazole: case reports. *Br J Psychiatry* 2011;199:158-9.
230. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-9.
231. Claassen DO, van den Wildenberg WP, Ridderinkhof KR et al. The risky business of dopamine agonists in Parkinson disease and impulse control disorders. *Behav Neurosci* 2011;125:492-500.
232. Etminan M, Sodhi M, Samii A et al. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:102-4.
233. Cheon E, Koo BH, Seo SS et al. Two cases of hypersexuality probably associated with aripiprazole. *Psychiatry Invest* 2013;10:200-2.
234. Cohen J, Magalon D, Boyer L et al. Aripiprazole-induced pathological gambling: a report of 3 cases. *Curr Drug Saf* 2011;6:51-3.
235. Haas SJ, Hill R, Krum H et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007;30:47-57.
236. Ronaldson K, Fitzgerald P, Taylor A et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011;128:161-5.
237. Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: a case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016;51:104-15.
238. Youssef DL, Narayanan P, Gill N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas Psychiatry* 2016;24:176-80.
239. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:240-1.
240. Ellis PM, Cameron CR. Clozapine-induced myocarditis and baseline echocardiograms. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1005-6.
241. Ittasakul P, Archer A, Kezman J et al. Rapid re-challenge with clozapine following pronounced myocarditis in a treatment-resistance schizophrenia patient. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;10:120-2.
242. Ganguli R. Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 4):19-25.
243. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602.
244. Bartels SJ, Pratt SI, Aschbrenner KA et al. Pragmatic replication trial of health promotion coaching for obesity in serious mental illness and maintenance of outcomes. *Am J Psychiatry* 2015;172:344-52.
245. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:71-81.
246. Wu RR, Zhao JP, Guo XF et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165:352-8.
247. Wu RR, Zhao JP, Jin H et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-93.
248. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:1032-40.
249. Baptista T, Rangel N, Fernández V et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99-108.
250. Tek C, Ratliff J, Reutenauer E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:608-12.
251. Lieberman JA 3rd. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl. 2):20-3.
252. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:592-8.
253. Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017;31:699-709.
254. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: update on management. *Cleve Clin J Med* 2017;84:397-408.
255. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

DOI:10.1002/wps.20567

Embarazo sano y prevención de la psicosis

¿Reducen los embarazos más sanos el riesgo de psicosis en la descendencia? Variantes de esta interrogante han aparecido en artículos recientes pero se analiza poco cómo dar respuesta a la misma.

Como punto de partida, hacemos notar que la investigación actual sobre los factores prenatales y los trastornos psicóticos es relevante para esta pregunta pero únicamente la aborda en forma parcial e indirecta; que no conocemos estudios que la aborden de manera integral; y que todavía no sabemos de qué manera se pudieran realizar tales estudios. Comenzamos ofreciendo una perspectiva sobre la investigación de factores prenatales y trastornos psicóticos. Luego analizamos tres puntos que habrían de tomarse en cuenta antes de dirigir de manera explícita la investigación a la pregunta en cuestión.

Hace aproximadamente 25 años, múltiples cohortes de embarazo/nacimiento establecidas ya habían alcanzado la edad adulta, creando nuevas oportunidades para las investigaciones en el curso de la vida¹. En Estados Unidos, por ejemplo, los investigadores iniciaron estudios de factores prenatales y trastornos psicóticos en los que se recurrió a sueros maternos prenatales en dos extensas cohortes de embarazo. El desarrollo y el vínculo de los registros electrónicos nacionales en Escandinavia y en otras partes transformaron además la capacidad para investigar factores prenatales y trastornos psicóticos². Estudios de exposiciones a factores prenatales basados en “experimentos naturales” también contribuyeron a mitigar las fuentes de confusión que impedían la inferencia causal en los diseños observacionales tradicionales³.

En la actualidad estamos en la cúspide de otro salto hacia delante, a medida que los registros nacionales están vinculándose a datos biológicos archivados⁴; las cohortes de embarazos de más de 100.000 nacimientos están entrando en la edad máxima de riesgo para los trastornos psicóticos, con datos genéticos y biológicos prenatales, y seguimiento constante⁵; se están realizando experimentos naturales que comprenden neuroimágenes así como diagnósticos⁶.

Evidencia relativamente sólida señala que las infecciones y la nutrición prenatales desempeñan un papel pero exposiciones prenatales, sustancias tóxicas, estrés prenatal y los intervalos entre embarazo también son posibles factores viables, por solo mencionar algunos. Nuevas metodologías de la epidemiología se están incorporando cada vez más para fortalecer la inferencia causal en estos datos, cumpliendo retos como desentrañar las contribuciones de factores que tienden a aglutinarse a consecuencia del estilo de vida o las condiciones sociales. La genómica y la neurociencia de la población están contribuyendo a convergir evidencia de que los factores prenatales son importantes para los trastornos psicóticos, y aclarando aspectos sobre los mecanismos. Todavía no contamos con evidencia definitiva de que una exposición prenatal modificable específica sea una causa de trastorno psicótico. Sin embargo, hay mucho espacio para el optimismo, conforme el enfoque y las bases de datos fructifiquen.

A medidas que nos acercamos a resultados definitivos, adquiere importancia considerar cómo se deberían incorporar estos resultados en las iniciativas de salud pública para promover el embarazo sano. Algunos resultados podrían generar evidencia

adicional para acciones preventivas ya incorporadas en iniciativas para el embarazo sano, como las vacunaciones recomendadas y los suplementos nutricionales. Sin embargo, es probable que los resultados emergentes nos obliguen a considerar acciones de salud pública que van más allá de estos escenarios más simples. Por consiguiente, sería adecuado a la larga adoptar un modelo de salud pública más integral para la investigación. Para este fin, tres aspectos centrales precisarían tomarse en cuenta: ¿Qué queremos decir con un embarazo más sano? ¿Deberíamos ampliar los desenlaces para la descendencia más allá de los trastornos psicóticos? ¿Qué podríamos ganar con enfocarnos en la distribución de los factores prenatales relevantes en la población que subyacen en un proceso continuo?

Una definición aplicable en general de “embarazo más sano” es elusiva, y toda medida específica debe justificarse en cuanto a su propósito y contexto. Desde una perspectiva del curso de la vida, las características de un embarazo pueden ser beneficiosas para algunos desenlaces de la salud de la descendencia y dañina para otros. Entre los múltiples ejemplos, las características del embarazo que aumentan el peso al nacer pueden reducir el riesgo de la descendencia de presentar trastornos psicóticos pero aumentan su riesgo de cáncer de mama premenopáusico^{2,7}, y la edad paterna avanzada cuando ocurre la concepción puede incrementar el riesgo de trastornos psicóticos pero reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la descendencia⁸. Además, en diferentes contextos, serán diferentes las características y desenlaces que necesitan más énfasis.

Los retrasos del neurodesarrollo, el desempeño cognitivo deficiente y las experiencias psicóticas asintomáticas persistentes en niños se asocian a un incremento en el riesgo de trastornos psicóticos subsiguientes. Estos desenlaces se manifiestan a una etapa más temprana y son más frecuentes que los trastornos psicóticos; por consiguiente, suelen ser más susceptibles de investigación. Se han relacionado con experiencias prenatales; sin embargo, al igual que los trastornos psicóticos, no es definitiva la evidencia. Así mismo, investigación reciente sobre la estructura de los trastornos mentales respalda una perspectiva transdiagnóstica dimensional⁹. Desde esta perspectiva, la prevención de estos desenlaces más tempranos podría sustancialmente reducir el riesgo de trastornos psicóticos, y probablemente también otros trastornos psiquiátricos, y podría tener más importancia para la salud pública. En cambio, también observamos que determinados factores prenatales están relacionados con un subgrupo de trastornos psicóticos declarados y no con estos antecedentes previos; de ahí la necesidad de investigar la amplitud de los desenlaces relacionados.

Las características de un embarazo pueden estar relacionadas con trastornos psicóticos en un proceso continuo. Un estudio extenso reveló que el menor peso al nacer se relacionaba con un incremento en el riesgo de trastornos psicóticos, pero en un amplio proceso continuo, lo que implica que un cambio en toda la distribución del peso al nacer (o el factor causal que representa) en la población pudiera hacer más para la prevención de trastornos psicóticos que reducir el número de lactantes con bajo peso al nacer².

Así mismo, en el proceso continuo del peso al nacer, un peso al nacer más bajo se relacionó con todos los trastornos psiquiátricos tratados, no solo con los trastornos psicóticos. Sin embargo, se necesita cautela pues la relación del factor prenatal y el desenlace puede no ser lineal, sino más bien tener una forma de J o de U.

Planteamos que, junto con el enfoque actualmente dominante para la investigación sobre los factores prenatales y los trastornos psicóticos, podría ser útil preparar el camino para un programa más integral de investigación sobre el embarazo sano y la prevención de la psicosis. Hemos resaltado tres preguntas centrales que pudieran ser susceptibles de investigación y ser importantes para las intervenciones de salud pública. Sin embargo, hemos de tener presente que los resultados de tal investigación pueden ofrecer guía, pero no proporcionar respuestas inequívocas.

Por último, señalamos que, con pocas excepciones³, se han realizado estudios de factores prenatales y trastornos psicóticos en países con altos ingresos. Esto dificulta generalizar cualquier modelo integral a los contextos con recursos más bajos, en los que la exposición y las condiciones maternas que afectan al embarazo son diferentes, y el acceso a la atención prenatal es más limitado. Puede ser necesario que las intervenciones se integren en programas ampliamente concebidos, como el Fondo Temático para la Salud Materna¹⁰; y es posible que necesitemos considerar, por ejemplo, si reducir la mortalidad materna y las fistulas obstétricas pudiera dar lugar a menos trauma en la infancia y por tanto beneficiar al desarrollo neurológico de la descendencia. Una estrategia global para el embarazo sano y la psicosis depen-

derá de la expansión de la investigación a diversos contextos de países con ingresos bajos y medianos.

Ezra Susser^{1,2}, Katherine Keyes¹, Franco Mascayano¹

¹Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; ²Division of Social Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. Susser E, Terry MB, Matte T. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:98-100.
2. Abel KM, Wicks S, Susser ES et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:923-30.
3. Susser E, St Clair D. *Soc Sci Med* 2013;97:325.
4. Susser E, Keyes KM. *JAMA Psychiatry* 2017;74:349-50.
5. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. *Int J Epidemiol* 2016;45:382-8.
6. Roffman JL, Eryilmaz H, Huntington FC et al. Effects of prenatal exposure to population-wide folic acid fortification on cortical thickness in youth. Presented at the Annual Meeting of the Society for Biological Psychiatry. Atlanta, 2016.
7. Michels KB, Xue F. *Int J Cancer* 2006;119:2007-25.
8. Aviv A, Susser E. *Int J Epidemiol* 2013;42:457-62.
9. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
10. The Maternal Health The matic Fund. Towards equality in access, quality of care and accountability. New York: United Nations Population Fund, 2017.

DOI:10.1002/wps.20554

Serotonina, psicodélicos y psiquiatría

La serotonina es un neuromodulador clave que interviene en el desarrollo del cerebro, la percepción, la cognición y el estado de ánimo. Sin embargo, a diferencia de la dopamina, por ejemplo, aún no se ha establecido una teoría unificada convincente de la función de la serotonina cerebral. Es muy probable que esto se deba a la complejidad excepcional del sistema de la serotonina, con sus más de 14 receptores, más del doble del número identificado para cualquiera de los otros sistemas neuromoduladores importantes¹.

La serotonina se ha implicado en diversos trastornos psiquiátricos importantes y muy evidentemente en la depresión. La medicación crónica con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) sigue siendo el tratamiento predominante de la depresión unipolar y las tasas de prescripción de SSRI han estado año con año a niveles sin precedente. Tal utilización generalizada de los SSRI no ha repercutido notablemente en la prevalencia de la depresión, no obstante, y siguen planteándose interrogantes en torno a tolerabilidad, eficacia y filosofía general de la farmacoterapia crónica.

Desde el punto de vista histórico, la psiquiatría ha sido una casa dividida, dominando el modelo psicodinámico en la primera mitad del Siglo XX, y desde entonces el modelo biomédico. Es natural que las perspectivas tempranas dentro de disciplinas nacientes exageren la confianza antes de madurar y moderarse con el tiempo. Así ha ocurrido con la psicología psicodinámica, por ejemplo, y hay motivos para sospechar que algo similar puede estar ocurriendo con el modelo farmacológico.

Este cambio sutil en la perspectiva es muy evidente en la investigación contemporánea de la serotonina y la depresión. Hasta en

tiempos recientes, no era infrecuente escuchar a pacientes, médicos e incluso psiquiatras hablar con supuesta autoridad de cómo el funcionamiento deficiente de serotonina es causa de la depresión, complaciéndose en el punto de vista de que la “serotonina es la culpable”. Al igual que con el determinismo genético, se debería tener muy presente la función emocional de estas explicaciones; sobre todo en psiquiatría, la más personal de las disciplinas médicas.

Así que ¿cuál es la relación entre la serotonina y la depresión? Una respuesta justa (pero insatisfactoria) a esta interrogante es que “es compleja”. Sin embargo, sin desear adoptar una posición hacia un lado ni hacia el otro, una afirmación más constructiva es que hay evidencia creciente de que los procesos serotoninérgicos desempeñan un papel decisivo en mediar una sensibilidad del individuo al contexto². Por ejemplo, en la última década, se ha realizado trabajo original para demostrar cómo la variación genética³ y las manifestaciones farmacológicas⁴ del sistema serotoninérgico interactúan en forma significativa con factores ambientales para determinar los desenlaces en la salud mental. La implicación natural es que el modelo farmacológico puro puede explicar solo parte del panorama de la salud mental.

¿Cuál es entonces la alternativa? Por implicación, deberíamos buscar un modelo híbrido, un camino intermedio, que combine la presión, la potencia y la rentabilidad de la biomedicina con la profundidad de esclarecimiento y circularidad de la psicología. Ya se dispone de evidencia de que los SSRI, en combinación con psicoterapia basada en evidencia, ofrecen eficacia (marginalmente) superior a cualquiera de los dos tratamientos solos⁵, pero ¿debiera detenerse aquí nuestra investigación?

En 1995, el psiquiatra checo S. Grof comparó el impacto potencial de los fármacos psicodélicos sobre la psiquiatría con el del microscopio sobre la biología y, aunque la analogía puede ser un poco risible, reflexionemos por un momento en que la investigación humana con psicodélicos efectivamente ha estado moribunda desde las reformas restrictivas a la política de drogas de las décadas 1960 y 1970 y solo recientemente se ha reavivado⁶.

Los psicodélicos serotoninérgicos clásicos —como el LSD, la psilocibina y la dimeltriptamina— poseen propiedades agonistas en el subtipo de receptor 5-HT_{2A}, y se sabe que la acción agonista del receptor 5-HT_{2A} es un detonante farmacológico de la “experiencia psicológica”¹. Crucialmente, también hay abundante evidencia que implica la señalización del receptor 5-HT_{2A} en procesos de plasticidad, como la neurogénesis, el neurodesarrollo, el aprendizaje, el aprendizaje de extinción, la flexibilidad cognitiva y la sensibilidad ambiental intensificada¹.

Añadido a esto, la calidad subjetiva de la experiencia psicodélica es muy susceptible a la influencia contextual, por ejemplo, por el entorno en la cual ocurre y también por las expectativas del “viajero” y de los que lo rodean². Además, la calidad de una experiencia psicodélica aguda al parecer es un predictor muy fiable de los desenlaces en salud mental subsiguientes a largo plazo⁷. Otro factor predictor de los desenlaces psicológicos a largo plazo es el grado de aumento de la complejidad o “entropía” de la actividad registrada durante la experiencia psicodélica y se postula que este efecto cerebral es relativamente único de los psicodélicos, y clave para comprender su fenomenología excepcional y potencial terapéutico⁸.

En los últimos 12 años, un conjunto creciente de evidencia, aunque en su mayor parte de estudios piloto a pequeña escala, ha señalado que los psicodélicos en combinación con la manipulación contextual (como escuchar música y apoyo psicológico), pueden ofrecer un tratamiento inocuo y eficaz para una gama de diferentes trastornos psiquiátricos⁶. Donde ha tenido éxito, el efecto del tratamiento al parecer es rápido y perdurable. Además, los desenlaces promisorios no solo se han observado en la depresión, sino también en la adicción y otros trastornos⁶. El que solo una o dos sesiones de tratamiento puedan generar efectos terapéuticos que duren varios meses no tiene precedente en la psiquiatría moderna. Desde luego, las afirmaciones increíbles exigen evidencia creíble pero, con los extensos estudios aleatorizados controlados que comenzaron con la psilocibina para la depresión⁹, se están sentando las bases para el camino requerido.

Un modelo simple y plausible de los mecanismos terapéuticos de los tratamientos psicodélicos complementaría bastante este trabajo clínico que se está realizando. Aquí se plantea la tesis de que la serotonina codifica de manera diferente las respuestas conductuales y fisiológicas a la incertidumbre. Lo que es más específico, se propone que el subtipo de receptor post-sináptico inhibidor 5-HT_{1A} abundante en el sistema límbico proporciona control basal durante condiciones normales, a través de moderar la emoción y la ansiedad y promover una paciencia generalizada. Por otra parte, se postula que el subtipo de receptor 5-HT_{2A} abundante en la corteza cerebral participa más durante situaciones de crisis, cuando resulta no óptimo el mecanismo por defecto antes mencionado, por ejemplo, cuando el medio interno o externo de un individuo se vuelve tan mudable o incongruente con sus creencias y conductas previas que resultan obligatorias revisiones importantes¹.

Visto a través de una óptica bayesiana, se propone que el principal efecto funcional de la estimulación de receptor 5-HT_{2A} es relajar suposiciones o creencias previas sostenidas en múltiples niveles de la jerarquía funcional del cerebro: a nivel perceptual, emocional, cognitivo y filosófico (por ejemplo, en términos de prejuicios). Al hacerlo, abre las puertas para una mayor sensibilidad al contexto², una condición preliminar para el cambio efectivo.

Robin L. Carhart-Harris

Psychedelic Research Group, Neuropsychopharmacology Unit, Imperial College London, London, UK

1. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. *J Psychopharmacol* 2017;31:1091-120.
2. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E et al. *J Psychopharmacol* 2018;32:725-31.
3. Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-27.
4. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:552-61.
5. Khan A, Fauceit J, Lichtenberg P et al. *PLoS One* 2012;7:e41778.
6. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2105-13.
7. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL et al. *Front Pharmacol* 2018;8:974.
8. Carhart-Harris RL. *Neuropharmacology* (in press).
9. COMPASS Pathways and Worldwide Clinical Trials. <https://www.businesswire.com/news/home/20171206005237/en/COMPASS-Partners-Worldwide-Clinical-Trials-Conduct>.
10. Matias S, Lottem E, Dugué GP et al. *Elife* 2017;6:e20552.

DOI:10.1002/wps.20555

Insomnio e inflamación: un modelo de dos impactos del riesgo y prevención de depresión

Se proyecta que para el 2030 la depresión aumentará y ocupará la posición de máximo factor que contribuya a la morbilidad de las enfermedades debido a su prevalencia de casi un 20% y su tasa de recidiva del más del 75%. Además, aun cuando se administren tratamientos farmacológicos, solo cerca del 30% de adultos deprimidos logran la remisión. The National Academy of Medicine ha exhortado a iniciativas para desarrollar, evaluar e implementar estrategias de prevención enfocadas en la depresión¹. Sin embargo, para definir a quiénes hay que dirigir la prevención de la depresión, primero es necesario identificar los factores bioconductuales más prominentes.

Se estima que la alteración del sueño (es decir, el insomnio) ocurre en un 15% de la población y se observan tasas de hasta un 70% en pacientes de atención primaria². Entre las personas deprimidas, la alteración del sueño es una alteración de las más frecuentes, y a menudo persiste para convertirse en un potente predictor de recidiva de la depresión². Dado que el uso de medicamentos anti-depresivos no reduce este riesgo³, se necesitan intervenciones dirigidas al trastorno del sueño para evitar la recaída de la depresión.

No obstante, no todas las personas con trastornos del sueño desarrollan una depresión inicial, lo cual plantea la posibilidad de

que otros factores actúen en conjunto con el insomnio para instigar el inicio de síntomas de depresión clínicamente importantes. Además se desconoce de qué manera el insomnio se convierte en un riesgo biológico y afectivo para la depresión, lo cual es decisivo para identificar dianas moleculares para intervenciones farmacológicas, y para el refinamiento de los tratamientos del insomnio que se dirigen específicamente a la respuesta afectiva.

Considerables datos observacionales, prospectivos y experimentales muestran que el trastorno del sueño se asocia a incrementos de marcadores sistémicos de la inflamación, como proteína C reactiva e interleucina-6⁴, que ha resultado ser un factor para predecir la depresión. Asimismo, extremos de la duración del sueño, como dormir menos de 6 horas o más de 8 horas por noche, conducen a un incremento en los grados de inflamación sistémica⁴. Por último, se ha observado que la pérdida de sueño en condiciones experimentales induce a una activación de la dinámica biológica inflamatoria en múltiples niveles de análisis, lo que comprende incrementos en la inflamación sistémica; producción monocítica de las citocinas proinflamatorias; activación de la vía de control de la transcripción del factor nuclear (NF)- κ B y las proteínas de la familia transductor de señal y activador de transcripción (STAT); transcripción de interleucina-6 y MRNA de factor de necrosis tumoral; y expresión del transcriptoma proinflamatorio⁶. Resulta interesante que tal activación inmunitaria en respuesta a la pérdida de sueño sea más robusta en adultos de edad más joven, y en mujeres en comparación con hombres, lo cual es congruente con la evidencia epidemiológica que demuestra que las mujeres de edad más joven tienen máximo riesgo de depresión.

Dado que la inflamación puede desencadenar posibles cambios en la conducta, los cuales incluyen el inicio de síntomas depresivos como estado de ánimo triste, anhedonia, fatiga, retraso sicomotor y aislamiento social-conductual^{5,7,8}, el biotipo inflamatorio inducido por el trastorno de sueño puede ser un fenómeno clave que favorezca la patogenia y la recidiva de la depresión. De hecho, el trastorno del sueño y la depresión se superponen a varios trastornos somáticos que tienen una base inflamatoria, por ejemplo, asma, artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular.

La inflamación no es un fenómeno estático, sino más bien muestra variabilidad dinámica, debido en parte a muchos factores contribuyentes, que incluyen enfermedades específicas (es decir, infecciones) y factores psicosociales (es decir, estrés interpersonal)⁵. Tales incrementos agudos en la inflamación pueden contribuir a la relación prospectiva entre estos procesos multi-nivel y el inicio subsiguiente de depresión.

Por ejemplo, en modelos experimentales que semejan la exposición a un estímulo infeccioso, la activación inflamatoria induce a incrementos en el estado de ánimo deprimido que se correlacionan con la activación de regiones del cerebro reconocidas por el rol que desempeñan en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor, y con disminuciones en el procesamiento de la recompensa o la anhedonia, que se correlacionan con una regulación por decremento de la actividad del cuerpo estriado ventral⁵.

Además, tales estrategias experimentales han generado apoyo para un modelo de depresión de “dos impactos”, en el cual el trastorno del sueño hace las veces de un factor de vulnerabilidad que incrementa la gravedad de los síntomas depresivos tras la exposición a un estímulo inflamatorio⁶, lo cual es congruente con la observación clínica de que el riesgo de depresión se acentúa cuando la alteración del sueño ocurre junto con estados inflama-

torios como un reto infeccioso o estrés psíquico. Como alternativa, hay evidencia que la inflamación en sí puede funcionar como un factor de vulnerabilidad y aumentar el riesgo de depresión cuando las personas con el biotipo inflamatorio experimentan alteración del sueño.

Si el insomnio se asocia a inflamación y depresión, y a su vez, la inflamación señala el inicio de síntomas depresivos, entonces una hipótesis creíble plantea que el tratamiento del trastorno del sueño pudiera contrarrestar la inflamación, y reducir el riesgo de depresión. Evidencia emergente respalda esta posibilidad.

Entre las diversas opciones de tratamiento de insomnio, se reconoce que la psicoterapia cognitiva conductual para el insomnio (CBT-I) es la norma de referencia y sus efectos son tan robustos y más perdurables que el tratamiento farmacológico. Utilizando diseños de estudio aleatorizado controlado, la CBT-I induce a mejoras robustas en los resultados en insomnio, que se transfieren en disminuciones a largo plazo (es decir, un año) y considerables (>50%) en las concentraciones de proteínas C-reactiva, así como disminuciones en la proporción de pacientes con insomnio cuyos niveles de proteína C-reactiva se consideran de alto riesgo (≥ 3 , mg/100 ml)⁶. Es importante que estas mejoras en el insomnio y la inflamación coincidan temporalmente con disminuciones en los síntomas depresivos.

Además, intervenciones psicósomáticas como el tai chi (es decir, una meditación durante el movimiento) y la meditación de atención plena, que se dirige específicamente a mecanismos de respuestas al estrés, han resultado no inferiores a la CBT-I en el tratamiento del insomnio⁹, y también neutralizan el insomnio relacionado con el perfil transcripcional del leucocito inflamatorio (es decir, genes regulados por la familia proinflamatoria nF- κ D/rel) y la activación de la inflamación celular, con efectos mayores que los observados después del tratamiento con CBT-I.

Si bien el antagonismo de la inflamación endógena mediante potentes antagonistas de citocinas parece reducir los síntomas depresivos, al menos en los pacientes deprimidos que manifiestan un subtipo inflamatorio de depresión⁵, tales tratamientos son costosos y conllevan el riesgo de efectos adversos que no ocurren con las intervenciones conductuales o psicósomáticas, por lo que estos últimos tratamientos no farmacológicos pueden ser expandibles para aplicarlos en la población a fin de mejorar los enlaces de insomnio y reducir la inflamación con posibles efectos en la prevención de la depresión.

El insomnio y la inflamación actúan en conjunto como “dos impactos” para identificar a una población que es muy vulnerable a la presentación o recidiva de depresión. Los tratamientos que se dirigen al biotipo inflamatorio o al fenotipo de conducta insomne están surgiendo como estrategias promisorias para prevenir la depresión.

Michael R. Irwin¹, Dominique Piber^{1,2}

¹Cousins Center for Psychoneuroimmunology, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; ²Department of Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Los autores agradecen el apoyo proporcionado por el US National Institutes of Health, becas R01AG051944, R01AG026364, R01CA10245 y R01CA207130, Max Kade Foundation, and the Cousins Center for Psychoneuroimmunology.

1. Institute for Medicine. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academy Press, 2009.
2. Irwin MR. *Annu Rev Psychol* 2015;66:143-72.
3. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1543-50.
4. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. *Biol Psychiatry* 2016;80:40-52.
5. Slavich GM, Irwin MR. *Psychol Bull* 2014;140:774-815.
6. Irwin MR, Opp MR. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:129-55.
7. Dantzer R. *Biol Psychiatry* 2012;71:4-5.
8. Irwin MR, Cole SW. *Nature Rev Immunol* 2011;11:625-32.
9. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2656-65.

DOI:10.1002/wps.20556

Alucinaciones condicionadas: perspectivas históricas y direcciones futuras

La percepción es un proceso de inferencia inconsciente, basado en el modelo del entorno de una persona que se combina con la evidencia sensorial recibida. Pavlov señalaba que este proceso implicaba condicionamiento clásico. Las asociaciones formadas mediante aprendizaje por experiencia comprenden el modelo del mundo. Sabemos desde 1895 que tales expectativas aprendidas pueden de hecho penetrar la inferencia perceptual tan profundamente que induzcan a alucinaciones¹.

Desde J. Konorski en la década de 1960, las representaciones internas recuperadas en forma asociativa se han implicado en la génesis de alucinaciones en ratas². Por ejemplo, a una rata hambrienta se le presenta un sonido y después una solución azucarada. La rata aprende solo después de algunos intentos que el sonido predice el azúcar. El sonido evoca una representación sensorial muy realista del azúcar, que la rata tiene problemas para distinguir de la realidad. Con la continuación del entrenamiento, las ratas dejan de tener estas alucinaciones inducidas por señal, pero no en modelos animales que recapitulan la biología de la psicosis³.

En seres humanos, los emparejamientos congruentes entre la iluminación débil de una lámpara y la presentación de un sonido casi umbral hicieron que los sujetos comunicaran escuchar sonidos, aun cuando no se les presentara ninguno.⁴ Las personas con psicosis que escuchan voces pueden ser más susceptibles a este efecto⁵. Los estímulos auditivos también pueden señalar expectativas: un sonido saliente de 1-kHz puede, a través de la asociación repetida con un estímulo visual débil, inducir alucinaciones visuales⁶. Estas experiencias incluso se transfieren fuera del laboratorio: los sujetos más tarde informaron ver el estímulo visual condicionado en su pantalla de televisión cuando no se les presentaba ninguno, condicionado a escuchar un sonido de 1-kHz⁶.

En una adaptación de estos experimentos clásicos, recientemente reclutamos cuatro grupos de sujetos para participar en un experimento de imágenes funcionales⁷. Los cuatro grupos eran diferentes en tener o no un diagnóstico de enfermedad psicótica y de presentar o no presentar diariamente alucinaciones, lo que dio lugar a grupos de aquellos con psicosis y alucinaciones, con psicosis y sin alucinaciones, sin psicosis y con alucinaciones, y sin psicosis ni alucinaciones. Después de aprender la asociación entre los estímulos visuales auditivos, todos los grupos de manera confiada escuchaban sonidos que no se les habían presentado (alucinaciones condicionadas). Durante estos, activaban una red de regiones previamente identificada durante la captura de síntomas de alucinaciones auditivas (por ejemplo, ínsula anterior bilateral, corteza auditiva de asociación, circunvolución frontal inferior, circunvolución temporal superior, vermis cerebeloso, circunvolución parahipocámpica y circunvolución anterior). Sin

embargo, las personas con alucinaciones tuviesen o no tuviesen una enfermedad psicótica diagnosticable, comunicaron alucinaciones condicionadas con una frecuencia mucho más alta que las que no la tenían.

Luego utilizamos un modelo computacional formal de percepción: un filtro gaussiano jerárquico (HGF) de tres niveles⁸. El HGF utiliza respuestas del participante y la estructura de la tarea para estimar la creencia perceptual a través de tres niveles de abstracción. El primer nivel del modelo (X_1) representa si el sujeto cree que había o no había presente un tono en cada intento. El segundo nivel (X_2) modela la creencia de que las señales visuales predicen sonidos. El tercer nivel (X_3) es el cambio en la creencia sobre la contingencia entre estímulos visuales y auditivos (es decir, volatilidad de X_2). Quienes tenían alucinaciones mostraron mayores grados de creencia perceptual en las primeras dos capas (X_1 y X_2) y una confianza excesiva en creencias previas, lo cual se relacionó con la actividad en la ínsula, la circunvolución temporal superior y otros nodos en la red activa durante las alucinaciones condicionadas. Los individuos con psicosis, independientemente de si tuviesen o no alucinaciones, tuvieron menos probabilidades de detectar cambios en la estructura estadística de la tarea (X_3) en comparación con participantes no psicóticos, activando menos el cerebelo y la circunvolución parahipocámpica, mientras codificaban la volatilidad de la contingencia de luz-sonido.

El modelo diferenció a aquellos con alucinaciones de los que no las tenían, así como a aquellos con psicosis de los que no la tenían. Estas métricas computacionales pueden acelerar la detección de las personas con riesgo de alucinaciones y psicosis. La disección computacional del circuito subyacente a alucinaciones condicionadas permite la identificación de nodos dentro de este circuito que sub-sirve funciones computacionales específicas. Los resultados indican que la ínsula y la circunvolución intervienen sobre todo en codificar creencias de estímulo de bajo nivel, mientras que el vermis cerebeloso y la circunvolución parahipocámpica son decisivas para codificar la volatilidad de las contingencias aprendidas.

Esta disección tiene implicaciones importantes para el uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y otras formas de neuromodulación como tratamientos potenciales. Diferentes direcciones de modulación pueden ser útiles dentro de cada región: la hiperactividad en la circunvolución temporal superior y la ínsula pueden mitigarse mediante rTMS lenta, que induce una plasticidad inhibitoria. La disminución de la actividad cerebelosa y parahipocámpica y la actualización de la creencia pueden corregirse potenciando la estimulación con descargas theta. Estimular di-

rectamente la circunvolución temporal superior de esta manera ha mostrado eficacia en el tratamiento de las alucinaciones auditivas⁹. Asimismo, el vermis cerebeloso, además de ser impulsado por múltiples modalidades sensoriales, se ha implicado en la etiología de la esquizofrenia e identificado como una diana potencial para la estimulación cerebral profunda en el tratamiento de la psicosis.

Desde el punto de vista matemático, la ponderación previa es el cociente de la precisión del conocimiento previo a la precisión de la información sensorial entrante. Por consiguiente, se puede normalizar mediante la disminución de la precisión del conocimiento previo o el aumento de la precisión de la evidencia sensorial recibida. La precisión de la evidencia sensorial parece depender decisivamente de la señalización colinérgica: la acetilcolina aumenta las capacidades de discriminación auditiva e inclina la inferencia perceptual a la evidencia sensitiva. El bloqueo de receptor colinérgico disminuye la sensibilidad sensorial, reduce la dependencia en la evidencia sensorial entrante durante la inferencia perceptual y puede causar alucinaciones espontáneas así como intensificar alucinaciones condicionadas¹⁰. En cambio, el aumento de la señalización colinérgica mitiga los síntomas psicóticos en seres humanos y modelos roedores de esquizofrenia.

Combinando fenómenos observados por mucho tiempo en seres humanos y animales mediante neuroimágenes computa-

cionales modernas, esta investigación ha generado nuevos conocimientos de las características biológicas y psicológicas de las alucinaciones, que predicen enfoques terapéuticos nuevos y más precisos.

Philip R. Corlett, Albert R. Powers

Department of Psychiatry, Yale University, Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA

1. Seashore CE. Stud Yale Psych Lab 1895;3:1-67.
2. Konorski J. Integrative activity of the brain: an interdisciplinary approach. Chicago: University of Chicago Press, 1967.
3. McDannald M, Schoenbaum G. Schizophr Bull 2009;35:664-7.
4. Ellison DG. J Exp Psychol 1941;28:1-20.
5. Kot T, Serper M. J Nerv Ment Dis 2002;190:282-8.
6. Davies P, Davies GL, Bennett S. Perception 1982;11:663-9.
7. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. Science 2017;357:596-600.
8. Mathys CD, Lomakina EI, Daunizeau J et al. Front Hum Neurosci 2014;8:825.
9. Orlov ND, Giampietro V, O'Daly O et al. Transl Psychiatry 2018;8:46.
10. Warburton DM, Wesnes K, Edwards J et al. Neuropsychobiology 1985;14:198-202.

DOI:10.1002/wps.20557

Equilibrando validez, utilidad y consideraciones de salud pública en trastornos debidos a conductas adictivas

El concepto de “adicciones conductuales (no químicas)” se introdujo hace cerca de tres décadas, y en tiempos más recientes ha surgido un conjunto creciente de literatura sobre este y otros constructos afines^{1,2}. Al mismo tiempo, algunos autores han observado que la clasificación de las adicciones conductuales requiere más esfuerzo^{3,4}. Aquí proporcionamos una actualización en este campo, resaltando la investigación reciente que se ha realizado durante el desarrollo de la ICD-11, y abordando la cuestión de si es útil contar con una sección separada sobre trastornos consecutivos a conductas adictivas en esta clasificación.

Los sistemas DSM e ICD por igual durante mucho tiempo han evitado el término “adicción” a favor del constructo “dependencia de sustancias”. Sin embargo, el DSM-5 incluye al trastorno por juego patológico en su capítulo sobre trastornos relacionados con sustancias y adictivos, y proporciona criterios para el trastorno por juego patológico en internet, considerándolo una entidad que exige más estudio, y resaltando sus similitudes con trastornos por uso de sustancias^{5,7}. En el proyecto de la ICD-11, la organización mundial de la salud ha introducido el concepto de “trastornos debidos a conductas adictivas” para incluir el juego patológico^{2,8}. Estos trastornos se caracterizan por alteración del control en relación con la participación en la conducta adictiva, ocupando la conducta una función central en la vida de la persona, y la participación continua en la conducta pese a las consecuencias adversas, con la angustia concomitantes o la alteración importante en las áreas de funcionamiento personal, familiar, social y otras importantes^{2,8}.

Un interés importante durante el desarrollo del DSM-5 fue el de los criterios de validación diagnóstica. Ciertamente, se dispone de alguna evidencia para la imbricación entre los trastornos de uso de sustancias y los debidos a conductas adictivas, como los trastornos por juego patológico, en criterios de validación clave como comorbilidad, mecanismos biológicos y respuesta al tratamiento^{6,7}. En el caso de la ludopatía, cada vez hay más información sobre las manifestaciones clínicas y neurobiológicas. Para una amplia gama de otras adicciones conductuales putativas, existe menos evidencia. Además, varios de estos trastornos también muestran imbricación con los trastornos por control de impulsos (en el DSM-IV y la ICD-10), por ejemplo, en comorbilidad, mecanismos biológicos y respuesta al tratamiento⁹.

Los grupos que trabajan en la ICD-11 reconocen la importancia de criterios de validación de los trastornos mentales y conductuales, pues un sistema de clasificación con mayor validez diagnóstica bien puede dar por resultado mejores desenlaces del tratamiento. Al mismo tiempo, los grupos de trabajo de la ICD-11 se han enfocado en particular en la utilidad clínica y consideraciones de salud pública en sus deliberaciones, con atención explícita a mejorar la atención primaria en contextos no especializados, lo cual es congruente con el énfasis en la salud mental global de la ICD-11. Las diferenciaciones detalladas de trastornos y subtipos de trastornos, aun cuando estén respaldadas por investigación empírica sobre validez diagnóstica, probablemente no son tan útiles en contextos en los que profesionales no especialistas proporcionan tratamiento. Sin embargo,

la discapacidad y la alteración que conlleva son problemas clave en esta perspectiva, que respaldan la inclusión de la ludopatía y los trastornos por juego en la ICD-11^{2,8}. Existen múltiples motivos de por qué el reconocimiento de los trastornos debidos a conductas adictivas y su inclusión en la nosología junto con los trastornos por uso de sustancias pueden contribuir a mejorar la salud pública. Es importante señalar que un modelo de salud pública para la prevención y el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias bien puede ser aplicable a la ludopatía, el trastorno por juego patológico y tal vez otros trastornos consecutivos a conductas adictivas (aunque el borrador de la ICD-11 plantea que puede ser prematuro incluir en la clasificación algún otro trastorno debido a conductas adictivas a no ser por la ludopatía y los trastornos por juego).

Un modelo de salud pública para considerar los trastornos debidos a conductas adictivas supuestamente tiene una serie de ventajas específicas. En particular, dirige la atención adecuada a: a) el espectro de la conducta relacionada con el esparcimiento sin algún daño para la salud a través de la conducta relacionada con alteración importante; b) la necesidad de encuestas de alta calidad sobre la prevalencia y los costos de estas conductas y trastornos, y c) la utilidad del establecimiento de políticas basadas en evidencias para reducir el daño.

Aunque hay quienes se preocupan por la medicalización de las opciones de vida y estilo de vida ordinarias, tal modelo reconoce abiertamente que algunas conductas con potencial adictivo no necesariamente y pueden nunca convertirse en un trastorno clínico, y resalta que la prevención y la reducción de morbilidad para la salud asociada a los trastornos debidos a conductas adictivas puede lograrse en forma significativa mediante intervenciones fuera del sector salud.

Pueden plantearse para debate algunas otras críticas de los constructos de los trastornos conductuales o los trastornos debido a conductas adictivas. Previamente señalamos en esta revista científica que es necesaria la investigación adicional para plantear afirmaciones rotundas sobre la validez diagnóstica⁹, y el borrador de la ICD-11 en la actualidad también enumera el juego patológico y los trastornos por juego en la sección sobre “trastornos del control de impulsos”. De una manera relacionada, existe una inquietud aceptable de que los límites de esta categoría pueden extenderse inadecuadamente más allá del juego patológico y el trastorno por juego para incluir muchos otros tipos de actividad humana. Algunos de estos planteamientos se superponen a los que resaltan los peligros de un modelo médico reduccionista de trastornos por uso de sustancias.

Aunque conscientes de la importancia de estos problemas, nuestro punto de vista es que la morbilidad potencialmente considerable de las enfermedades debidas a adicciones conductuales exige una respuesta proporcional, y que el modelo óptimo es uno enfocado en la salud pública.

Aquí hemos bosquejado los motivos por los cuales un modelo de salud pública que es útil para los trastornos por uso de sustancias también puede aplicarse con ventaja a la ludopatía, al trastorno por juego y potencialmente a otros trastornos de la sa-

lud debidos a conductas adictivas. Este argumento proporciona apoyo para incluir los trastornos por uso de sustancias y la ludopatía en una sola sección del capítulo sobre trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo en la ICD-11.

Dan J. Stein¹, Joël Billieux², Henrietta Bowden-Jones³, Jon E. Grant⁴, Naomi Fineberg⁵, Susumu Higuchi⁶, Wei Hao⁷, Karl Mann⁸, Hisato Matsunaga⁹, Marc N. Potenza¹⁰, Hans-Jürgen M. Rumpf¹¹, David Veale¹², Rajat Ray¹³, John B. Saunders¹⁴, Geoffrey M. Reed¹⁵, Vladimir Poznyak¹⁵

¹Department of Psychiatry and Mental Health, SA Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Institute for Health and Behaviour, University of Luxembourg, Luxembourg; ³Division of Brain Science, Imperial College London, London, UK; ⁴Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, University of Chicago, Chicago, IL, USA; ⁵University of Hertfordshire, Hatfield, and School of Clinical Medicine, Cambridge University, Cambridge, UK; ⁶National Center for Addiction Services Administration, Yokosuka, Kanagawa, Japan; ⁷Mental Health Institute, Central South University, Changsha, China; ⁸Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany; ⁹Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan; ¹⁰Yale University School of Medicine, and Connecticut Council on Problem Gaming, Clinton, CT, USA; ¹¹Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ¹²Institute of Psychiatry, Psy-

chology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹³Department of Psychiatry, Swami Rama Himalayan University, Dehradun, India; ¹⁴Disciplines of Psychiatry and Addiction Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ¹⁵Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en esta carta y no necesariamente representan las decisiones, la política o los puntos de vista de la World Health Organization. La carta está basada en parte en el trabajo de la Action CA16207 "European Network for Problematic Usage of Internet", financiado por la European Cooperation in Science and Technology (COST).

1. Chamberlain SR, Lochner C, Stein DJ et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:841-55.
2. Saunders JB, Hao W, Long J et al. *J Behav Addict* 2017;6:271-9.
3. Starcevic V. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:721-5.
4. Aarseth E, Bean AM, Boonen H et al. *J Behav Addict* 2017;6:267-70.
5. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe Met al. *AmJ Psychiatry* 2013; 170:834-51.
6. Petry NM. *Addiction* 2006;101(Suppl. 1):152-60.
7. Potenza MN. *Addiction* 2006;101(Suppl. 1):142-51.
8. Saunders JB. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:227-37.
9. Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA et al. *World Psychiatry* 2014;13: 125-7.

DOI:10.1002/wps.20570

Evidencia de la utilidad clínica de un diagnóstico de trastorno por duelo prolongado

Un conjunto considerable de investigación ha demostrado que el trastorno por duelo prolongado (PGD), caracterizado por angustia de separación persistente y grave, constituye un trastorno diferente del trastorno depresivo mayor (MDD) relacionado con el duelo y el trastorno por estrés postraumático (PTSD)¹. Tras analizar la evidencia disponible, el grupo de trabajo de la sección que aborda Trastornos Específicamente Relacionados con el Estrés en la ICD-11 decidió anunciar el PGD para incluirlo como un nuevo síndrome de respuesta al estrés². Aun así, los profesionales de la salud mental y el lego han expresado inquietud de que el diagnosticar PGD represente una "medicalización" de las reacciones de duelo normales³. Persisten los temores de sobrediagnóstico de las respuestas normales⁴⁻⁶.

Como nuevo trastorno, tiene primordial importancia determinar si el PGD es un diagnóstico clínicamente útil. De acuerdo con el primero⁷, un trastorno mental o sistema diagnóstico tiene utilidad clínica sí: a) ayuda a la comunicación, b) facilita las intervenciones eficaces, c) predice las necesidades de tratamiento y los resultados y d) diferencia el trastorno de ningún trastorno y de trastornos comórbidos. Si bien un amplio conjunto de evidencia ha demostrado el constructo, la validez predictiva y creciente del PGD, las percepciones de su utilidad clínica por los profesionales clínicos aún no se han evaluado en condiciones experimentales.

Para abordar esta brecha, un grupo recientemente llevó a cabo un estudio aleatorizado controlado de dos fases financiado por el National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos en el que se evaluó la utilidad clínica del PGD examinando la repercusión de proporcionar información sobre el diagnóstico en la capacidad de los profesionales clínicos para el diagnóstico diferencial de PGD en "pacientes normalizados virtuales" (VSP). El uso de VSP nos permitió estandarizar presentaciones clínicas,

controlar variables de confusión influyentes y características del paciente, y evitar sobrecargar a los participantes dolientes. El uso de VSP (más que de viñetas por escrito o profesionales clínicos que seleccionaran a sus propios pacientes⁸, como se ha realizado en estudios previos) aumentó la validez externa de esta investigación.

En la fase 1 del estudio, las viñetas de caso registradas en video para los VSP se desarrollaron con la participación de siete expertos en duelo. Reflejaban casos de PGD, duelo normativo que no cumplía los criterios para PGD, MDD y PTSD. A cuatro expertos en diagnóstico con enmascaramiento se les pidió que analizaran los VSP y evaluaran los casos para establecer diagnósticos estándar "de referencia" o "como criterio". Hubo un acuerdo completo en 12 de los casos, los cuales se incluyeron en la fase 2 del estudio.

En la fase 2, los profesionales clínicos (N=120 que terminaron) fueron aleatorizados para recibir información por escrito sobre PGD (informados) o no (no informados). Se les preguntó a los participantes sobre su información o experiencia en el trabajo con personas con duelo, y se les invitó a proporcionar un diagnóstico y recomendaciones de tratamiento para cuatro VSP que ilustraban el duelo normativo, el PGD, el MDD o el PTSD. También se realizó una encuesta entre los participantes sobre la utilidad clínica del PGD. Los participantes fueron psiquiatras (17%), psicólogos (27%), trabajadoras sociales (43%) y otros profesionales clínicos acreditados (13%). Hubo 76% mujeres y 66% caucásicos.

Observamos que los profesionales clínicos que recibieron información sobre el PGD, en comparación con los que no recibieron tal información, tuvieron 4,5 veces más probabilidades de diagnosticar con precisión el PGD. No hubo diferencias de grupo significativas en la probabilidad de que los profesionales clínicos diagnosticaran con exactitud duelo normativo, MDD o PTSD, pero hubo diferen-

cias intergrupales significativas en las recomendaciones de tratamiento para los casos de PGD. Las calificaciones de utilidad clínica de los criterios diagnósticos de PGD fueron altas, y la mayor parte de los profesionales clínicos calificaron estos criterios como fáciles de utilizar (97%) y en general clínicamente útiles (95%).

Hubo inquietud significativa de que introducir un diagnóstico de duelo prolongado aumentaría la probabilidad de que los profesionales clínicos medicalizaran o patologizaran el duelo⁴⁻⁶. No obstante, descubrimos que los profesionales de la salud mental que recibieron información sobre el PGD no tuvieron más probabilidades de patologizar el duelo normativo que los que no recibieron esta información por anticipado a la evaluación de pacientes normalizados. Además, los profesionales clínicos que diagnosticaron correctamente PGD mostraron menos probabilidades de recomendar antidepresivos a los individuos que diagnosticaron exactamente con PGD y más probabilidades de recomendar psicoterapias que tienen relevancia directa con los síntomas de PGD, como incredulidad (terapia centrada en la emoción), pérdida del sentido (terapia existencial) y sufrimiento persistente (aceptación y terapia de compromiso). Esto puede reflejar la percepción de los profesionales clínicos de que el PGD tiene menos base biológica que por ejemplo, el MDD. Aunque, al igual que el DSM, el tutorial en PGD no ofreció recomendaciones de tratamiento, describió factores de riesgo que eran de naturaleza psicológica, lo cual puede haber afectado a las recomendaciones.

Este estudio también indica la utilidad clínica de utilizar criterios diagnósticos simples para distinguir el duelo patológico de otras presentaciones clínicas. Los criterios propuestos para PGD son muy específicos, lo cual debería reducir el riesgo de patologizar reacciones de duelo normativas¹. Al mismo tiempo, son suficientemente sensibles para captar a los que lo necesitan¹. La falta de reconocimiento del PGD y la clasificación incorrecta como otro diagnóstico probablemente conduzca a un tratamiento no óptimo. El PGD mejora cuando intervenciones específicas, como las recomendadas por los participantes en el estudio, se dirigen a síntomas de duelo patológico singulares⁹. El diagnóstico incorrecto de PGD como MDD o PTSD puede promover el uso de intervenciones inadecuadas.

Aunque este estudio estuvo limitado por un tamaño de muestra relativamente pequeño y por los sesgos inherentes a quienes

optan por participar, demuestra que el PGD es percibido y comprobado en su utilidad clínica. Por consiguiente, consideramos que aleccionar a los profesionales clínicos sobre PGD probablemente mejore su capacidad para distinguir el duelo normal del patológico; mejore la comunicación entre profesionales clínicos, pacientes y sus familias; y ayude a la aplicación de diferentes tratamientos eficaces para el PGD⁷.

Wendy G. Lichtenthal^{1,2}, Paul K. Maciejewski², Caraline Craig Demirjian¹, Kailey E. Roberts¹, Michael B. First⁵, David W. Kissane^{1,3}, Robert A. Neimeyer⁴, William Breitbart^{1,2}, Elizabeth Slivjak¹, Greta Jankauskaite¹, Stephanie Napolitano¹, Andreas Maercker⁶, Holly G. Prigerson²

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ²Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ³Monash University, Clayton, VIC, Australia; ⁴University of Memphis, Memphis, TN, USA; ⁵Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁶University of Zurich, Zurich, Switzerland

Los autores desean agradecer a los expertos que analizaron los guiones para VSP, incluyendo a N. Alston, P. Boelen, J.A. García-García, A. Ghesquiere, A. Papa y S. Schachter. También están en deuda con misterBit por desarrollar la plataforma de estudio en internet y con los profesionales de la salud mental que aportaron su tiempo a este estudio. Esta investigación fue financiada por una beca R21MH095378 del NIMH y las becas R35CA197730, K07CA172216 y P30CA008748 del National Cancer Institute.

1. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC et al. *PLoS Med* 2009;6:e1000121.
2. Maerker A, Brewin CR, Bryant RA et al. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
3. Breen LJ, Penman EL, Prigerson HG et al. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:569-73.
4. Wakefield JC. *World Psychiatry* 2013;12:171-3.
5. Prigerson HG, Maciejewski PK. *JAMA Psychiatry* 2017;74:435-6.
6. Dodd A, Guerin S, Delaney S et al. *Patient Educ Couns* 2017;100:1447-58.
7. First MB. *Prof Psychol Res Pract* 2010;41:465-73.
8. Spitzer RL, First MB, Shedler J et al. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:356-74.
9. Mancini AD, Griffin P, Bonanno GA. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:46-51.

DOI:10.1002/wps.20544

La dieta como un tema candente en psiquiatría: un estudio a nivel de población sobre la ingesta nutricional y el potencial inflamatorio en trastornos mentales graves

Las personas con enfermedades mentales graves (SMI)—como esquizofrenia, trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno bipolar— tienen una ingesta calórica excesiva, una dieta de baja calidad y un estado nutricional deficiente en comparación con la población general^{1,2}. Una dieta deficiente aumenta el riesgo de diabetes y mortalidad cardiovascular en esta población³. Por lo demás, el consumo excesivo de alimentos ricos en lípidos y ricos en carbohidratos puede incrementar la inflamación sistémica⁴. De hecho, todas las clases de SMI muestran niveles más elevados de marcadores inflamatorios periféricos, lo cual se ha vinculado a un peor pronóstico en estos trastornos. Sin embargo, en la actualidad se carece de estudios a gran escala en que se compare la ingesta nutricional y el perfil inflamatorio de las dietas de individuos con SMI.

Para abordar esta cuestión, utilizamos datos detallados sobre la ingesta alimentaria de la fase inicial (2007-2010) del estudio UK Biobank⁵ para analizar diferencias en la ingesta nutricional y la inflamación relacionada con la dieta en personas con SMI y en la población general. Los detalles completos sobre el UK Biobank, que comprenden la aprobación del Comité de Ética de Investigación del National Health Service (NHS), están disponible en otra parte⁵. Utilizamos registros hospitalarios de pacientes para identificar a individuos con un antecedente diagnóstico de trastorno depresivo recurrente, trastorno bipolar (tipo I o II) o esquizofrenia según la ICD-10. Asimismo, se utilizaron las respuestas de los participantes a preguntas de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje 1 del DSM-IV (SCID-I) y el Cuestionario de

Salud del Paciente (PHQ), administradas al inicio de UK Biobank, a fin de identificar individuos adicionales con MDD o trastorno bipolar⁶. Los participantes que correspondían a múltiples categorías psiquiátricas fueron asignados de manera jerárquica solo a una, en este orden: esquizofrenia, trastorno bipolar, MDD. Los controles sanos se derivaron de todos los participantes en UK Biobank que no tenían indicio de algún trastorno psicótico o afectivo previo o presente. Se excluyó de todos los grupos a los individuos con trastornos neurológicos que afectan a la recuperación de la memoria.

Se evaluó la dieta utilizando un cuestionario computarizado validado, el Oxford WebQ⁷. Esta medida breve, de recuerdo de 24 horas autoadministrada investiga la ingesta en el día previo para más de 200 productos alimenticios. Para captar la variación intraindividual (día a día) en la ingesta de alimento, se administró el WebQ en hasta cinco ocasiones por separado en un periodo de 16 meses. Los datos puntuales individuales faltantes fueron imputados como el promedio de la media para todos los seguimientos disponibles de ese individuo. La primera evaluación se administró en el centro de evaluación del UK Biobank; todas las administraciones subsiguientes se llevaron a cabo por internet.

Un total de 69.843 sujetos del UK Biobank elegibles (media de edad 56,5 años, 46,4% varones) proporcionaron datos suficientes para los análisis. De estos, 14.619 individuos tenían MDD, 952 tenían trastorno bipolar, 262 tenían esquizofrenia y 54.010 no tenían SMI. Se utilizó la regresión lineal multivariable para examinar las diferencias en la ingesta total diaria de energía y cada macronutriente entre las muestras de SMI y de control. Los análisis se ajustaron con respecto a género y edad.

Las máximas diferencia en la dieta se observaron para la muestra de esquizofrenia. Las comparaciones ajustadas con respecto a edad y género con sujetos de control mostraron ingestas muy elevadas en esa muestra ($p < 0,001$ para todas) para la energía total (+553,4 kilojoules (kJ)/día, EE=143,8), carbohidratos (+25,4 g/día, EE=4,86), azúcar (+16,0 g/día, EE=2,98), lípidos totales (+6,04 g/día, EE=1,77), lípidos saturados (+3,76 g/día, EE=0,76) y proteína (+5,24 g/día, EE=1,51), sin diferencia en la fibra dietética ($p=0,78$).

Individuos con trastorno bipolar mostraron también una significativamente mayor ingesta ($p = 0,01$ para todos) de energía total (+298,5 kJ/día, EE=75,9), carbohidratos (+11,4 g/día, EE=2,57), proteína (+1,97 g/día, EE=0,80), azúcar (+9,63 g/día, EE=1,57), lípidos totales (+2,40 g/día, EE=0,93) y grasas saturadas (+1,29 g/día, EE=0,40) en comparación con controles sin diferencia en fibra ($p = 0,32$).

La muestra con MDD también mostró significativamente mayor ingesta ($p < 0,001$ para todos) ajustada en cuanto a edad y género que los controles, para energía total (+189,4 kJ/día, EE=21,88), carbohidratos (+5,15 g/día, EE=0,74), azúcar (+3,11 g/día, EE=0,45), lípidos totales (+2,19 g/día, EE=0,27), lípidos saturados (+0,96 g/día, EE=0,12) y proteína (+1,12 g/día, EE=0,23), junto con una pequeña diferencia en la ingesta de fibra alimentaria (+0,15 g/día, EE=0,06, $p=0,01$).

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para realizar el ajuste con respecto a grupo étnico, índice de masa corporal (BMI), formación educativa y privación social. Esto no modificó sustancialmente los hallazgos generales.

Además de analizar las ingestas de macronutrientes burdos, también exploramos el potencial inflamatorio de la dieta utilizando el índice inflamatorio dietético (DII®)⁴, que ha producido relaciones positivas congruentes en más de diez estudios que han utilizado

marcadores inflamatorios como proteína C-reactiva, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α como validadores de constructo⁸.

Un total de 68.879 participantes había proporcionado suficientes datos de ingesta alimentaria para los 18 parámetros de ingesta de macronutrientes y micronutrientes relevantes para el cálculo del DII®. Se utilizó la regresión lineal múltiple para analizar si las SMI se relacionaban positivamente con las puntuaciones en DII, haciendo el ajuste con respecto a edad, género, grupo étnico, BMI, privación social, formación educativa e ingesta de energía total. Las puntuaciones en DIII estuvieron significativamente elevadas en individuos con esquizofrenia ($B=0,220$, $EE=0,084$, $p=0,009$) y MDD ($B=0,031$, $EE=0,013$, $p=0,014$), pero no con trastorno bipolar ($p=0,27$), en comparación con controles.

En general, este análisis de la ingesta nutricional a escala poblacional confirma que las personas con SMI tienen mayores ingestas de nutrientes obesógenos y dietas más inflamatorias que la población en general. Si bien las intervenciones alimentarias para las SMI a menudo se centran exclusivamente en el consumo excesivo de alimentos obesógenos, proinflamatorios, este estudio demuestra que debe tomarse más en cuenta el incremento del consumo de alimentos densos en nutrientes que reducen la inflamación sistémica^{4,8}.

Por lo que respecta a la ingesta calórica total y al exceso de nutrientes obesógenos, se observaron los peores patrones de alimentación entre las personas con esquizofrenia. Este es un hallazgo notable, pues estos individuos también tienen tasas significativamente más altas de trastornos metabólicos y mayor mortalidad prematura que los individuos con otras clases de SMI^{3,9}, lo que indica que la dieta pudiera ser un factor clave que influya en estos desenlaces.

De hecho, los algoritmos de cambio de peso dinámico predicen que cada 100 kJ de ingesta de energía excesiva por día tarde o temprano conducirán a un incremento mínimo de 1 kg de peso corporal¹⁰. Así, el exceso de 553 kJ (132 calorías) por día observado en la muestra con esquizofrenia indica que las diferencias en la alimentación por sí mismas pueden explicar 5-6 kg del incremento de peso corporal observado en esta población. La ingesta excesiva de calorías, carbohidratos y lípidos no solo aumenta la inflamación, sino que el incremento concomitante en el tejido adiposo también intensifica la inflamación sistémica crónica.

Es necesario esclarecer el grado en el cual la inflamación sistémica acentuada observada en las SMI es atribuible a factores alimentarios. Estudios de cohortes de suficiente tamaño, utilizando datos dietéticos y psiquiátricos detallados junto con biomarcadores de inflamación, pueden esclarecer nuevos aspectos del rol que desempeña la dieta en las SMI. En investigación futura también se debería tratar de establecer el grado en el cual la inflamación dietética acentuada en las SMI de manera independiente contribuye a los resultados físicos, psicológicos y neurocognitivos deficientes en estas poblaciones, lo que representa un problema de salud pública importante.

Joseph Firth^{1,2}, Brendon Stubbs^{3,4}, Scott B. Teasdale^{5,6}, Philip B. Ward^{6,7}, Nicola Veronese^{8,9}, Nitin Shivappa^{10,11}, James R. Hebert^{10,11}, Michael Berk¹²⁻¹⁴, Alison R. Yung^{2,15}, Jerome Sarris^{1,13}

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia; ²University of Manchester, Manchester, UK; ³South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁴Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁵South Eastern Sydney Local Health District, Sydney, NSW, Australia; ⁶University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁷Ingham Institute of Applied Medical Research, Liverpool, NSW,

Australia; ⁸IRCCS S. de Bellis, Castellana Grotte, Bari, Italy; ⁹National Research Council, Padua, Italy; ¹⁰University of South Carolina, Columbia, SC, USA; ¹¹Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC, USA; ¹²Deakin University, Barwon Health, VIC, Australia; ¹³University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁴Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health and Orygen Youth Health Research Centre, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁵Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK

Esta investigación se realizó utilizando el recurso de UK Biobank (solicitud número 22125). J. Firth es apoyado por una beca de Blackmores Institute y un apoyo económico para formación doctoral de Medical Research Council (MRC). B. Stubbs es financiado en parte por el UK National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. J. Sarris es apoyado por una beca para investigación del National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australia (APP1125000). M. Berk es financiado por una beca para investigación principal senior de NHMRC (1059660). Los puntos de vista expresados son de los autores y no necesariamente de las entidades antes señaladas.

1. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P et al. *J Psychiatr Res* 2013;47:197-207.
2. Firth J, Carney R, Stubbs B et al. *Schizophr Bull* (in press).
3. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
4. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al. *Public Health Nutr* 2014;17:1689-96.
5. UK Biobank. The UK Biobank: rationale, design and development of a large-scale prospective resource. Stockport: UK Biobank Coordinating Centre, 2007.
6. Smith DJ, Nicholl BI, Cullen B et al. *PLoS One* 2013;8:e75362.
7. Liu B, Young H, Crowe FL et al. *Publ Health Nutr* 2011;14:1998-2005.
8. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A et al. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(6).
9. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
10. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW et al. *Am J Clin Nutr* 2012;95:989-94.

DOI:10.1002/wps.20571

Salud mental global: ¿Cómo vamos?

La Organización Mundial de la Salud (WHO) acaba de lanzar la edición 2017 del Atlas de Salud Mental, que consta de información actualizada de casi 180 países¹.

Los datos del Atlas se utilizan para la vigilancia de políticas, leyes, programas y servicios de salud mental en los países integrantes de la WHO^{2,3}, y para registrar el avance en la implementación del Plan de Acción en Salud Mental 2013-2020 de la WHO⁴. Además, el Atlas 2017 es muy relevante pues la WHO está iniciando una transformación importante para incrementar su repercusión a nivel de país y poder adaptarse al objetivo en la era de las Metas para el Desarrollo Sustentable⁵.

Con el propósito de estimular a la comunidad global de la salud mental para que haga más progresos en relación con políticas, leyes, programas y servicios en salud mental, presentamos aquí los principales hallazgos del Atlas 2017, y describimos el progreso hacia el logro de los cuatro objetivos del Plan de Acción en Salud Mental.

La producción del Atlas 2017 siguió un proceso metodológicamente estricto, e implicó el desarrollo de un cuestionario y una guía de orientación adjunta, la gestión de un sistema de recopilación de datos por internet, la validación de información y respuestas, el enlace con los países integrantes y las Oficinas Regionales y Nacionales de la WHO, así como el análisis y la interpretación de los datos¹.

Un total de 177 de 194 países integrantes de la WHO (91%) llenaron, al menos parcialmente, el cuestionario del Atlas, con un porcentaje de entrega de cerca de un 85% en todas las regiones de la WHO.

En términos de gobernanza en salud mental, un 72% de los países integrantes informó tener una política o plan independiente para la salud mental, y un 57% tener una ley en salud mental independiente. Lo que es importante, 94 países, es decir, el 68% de los que respondieron o un 48% de todos los países integrantes de la WHO, han desarrollado o actualizado sus políticas o planes para la salud mental en congruencia con los instrumentos de derechos humanos internacionales y regionales. Así mismo, 76 países, es decir un 75% de los que respondieron o un 39% de todos los países integrantes de la WHO, han desarrollado o actualizado sus leyes para la salud mental en congruencia con los

instrumentos de derechos humanos internacionales y regionales.

En lo que respecta a recursos económicos y humanos para la salud mental, el Atlas 2017 muestra que los niveles de gasto público en salud mental fueron pequeños en países con bajos y medianos ingresos, y más del 80% de estos fondos van a hospitales psiquiátricos. A nivel global, el número mediano de profesionales de la salud mental es 9 por 100.000 de población, con una variación extrema, desde menos de 1 en países con bajos ingresos hasta más de 70 en países con altos ingresos.

También se observó una amplia variación en lo que respecta al número de camas psiquiátricas, que fluctuó desde menos de 7 en países con bajos y medianos bajos ingresos hasta más de 50 en los países con ingresos altos por 100.000 de población. Se documentó una variación similar para camas de niños y adolescentes, que fluctuaron desde menos de 0,2 en países con ingresos bajos y medios bajos hasta más de 1,5 en países con ingresos altos.

Un total de 123 países, equivalente al 69% de los que respondieron o el 63% de todos los países integrantes de la WHO, informaron al menos dos programas de promoción y prevención de la salud mental multisectoriales a nivel nacional. De entre casi 350 programas operantes, un 40% tenía como objetivo mejorar el alfabetismo en salud mental o combatir el estigma y un 12% tenía como propósito la prevención de suicidio.

En cuanto al progreso hacia el logro de los cuatro objetivos de Plan de Acción de Salud Mental, el Atlas 2017 resaltó lo siguiente:

Objetivo 1.1: un 80% de los países habrán desarrollado o actualizado sus políticas o planes para la salud mental en congruencia con los instrumentos de derechos humanos internacionales y regionales (hacia el año 2020). La proporción de países que cumplieron este objetivo aumentó un poco desde un 45% (Atlas 2014) hasta un 48% (Atlas 2017) de todos los países integrantes de la WHO.

Objetivo 1.2: un 50% de los países habrá desarrollado o actualizado sus leyes para la salud mental en congruencia con los instrumentos de derechos humanos internacionales y regionales (hacia el año 2020). La proporción de países que cumplieron este objetivo aumentó un poco de un 34% (Atlas 2014) a un 39% (Atlas 2017) de todos los países integrantes de la WHO.

Objetivo 2: la cobertura de servicios para los trastornos mentales graves aumentará en un 20% (hacia el año 2020). Aunque el Atlas 2017 hizo un esfuerzo sustancial para aumentar la fiabilidad de datos, la cobertura del servicio para los trastornos mentales graves no fue calculable. La prevalencia tratada de psicosis, trastorno bipolar y depresión fue 171,3, 41,0 y 95,6 por 100.000 de población, respectivamente.

Objetivo 3.1: un 80% de los países tendrá por lo menos dos programas de promoción y prevención de la salud mental multisectorial nacional funcionando (hacia el año de 2020). La proporción de países que cumplieron este objetivo aumentó de un 41% (Atlas 2014) hasta el 63% (Atlas 2017) de todos los países integrantes de la WHO.

Objetivo 3.2: la tasa de suicidio en países se reducirá en un 10% (hacia el año de 2020). De acuerdo con datos de la WHO sobre suicidio, la tasa de suicidio aumentó ligeramente desde 11,4 hasta 10,5 por 100.000 de población entre 2014 a 2017.

Objetivo 4: un 80% de los países recolectará sistemáticamente y notificará por lo menos una serie central de indicadores de salud mental cada 2 años a través de sus sistemas nacionales de información de salud nacional y social (hacia el año 2020). La proporción de países que cumplieron este objetivo aumentó un poco de 64 países, 33% de todos los países integrantes de la WHO (Atlas 2014), hasta 71 países, 37% de todos los países integrantes de la WHO (Atlas 2017).

Han de reconocerse una serie de limitaciones al reorganizar los datos del Atlas 2017. Una primera limitación es que algunos países no pudieron proporcionar datos sobre una serie de indicadores. Por ejemplo, para muchos países no se contó con datos sobre la cobertura y utilización de servicios, posiblemente debido a la implementación todavía limitada de los sistemas de información nacional.

En segundo lugar, aunque un gran número de países entregó cuestionarios para el Atlas 2014 y el Atlas 2017 por igual, la lista de países que completaron ambos datos puntuales dentro de cada una de las preguntas fue un poco diferente. Este añade algunas limitaciones a las comparaciones de datos en el curso del tiempo entre las dos versiones del Atlas.

En tercer lugar, es importante reconocer las limitaciones relacionadas con datos autonotificados, sobre todo en relación con evaluaciones o juicios cualitativos, que a menudo se hacen mediante un punto focal. No obstante, es importante señalar que el proceso de colección de datos en salud mental a nivel de país, iniciado por la WHO en el 2000 en asociación con los países

integrantes de la WHO, ha mejorado progresivamente en términos de calidad y cantidad de información, y se esperan más progresos en los próximos años.

Este esfuerzo continuo también ha contribuido a consolidar una cultura epidemiológica y evaluativa entre los estados integrantes de la WHO, lo cual es un logro importante considerando las opciones en salud pública importantes que continuamente se exige a los países que tomen⁶. El siguiente paso importante es que los países comiencen a utilizar los datos que recolectan para mejorar su sistema de salud mental y vigilar el progreso.

Los datos incluidos en el Atlas de Salud Mental 2017 demuestran el compromiso de países para rastrear el progreso hacia la implementación del Plan de Acción en Salud Mental 2013-2020 de la WHO. Se está haciendo un desarrollo progresivo en relación con políticas, leyes y programas y servicios en salud mental en los diferentes países integrantes de la WHO.

Los hallazgos del Atlas 2017 parecen indicar que los objetivos globales establecidos por el Plan de Acción en Salud Mental se alcanzarán solo si hay un compromiso global colectivo que conduzca la inversión sustancial y a la ampliación de los esfuerzos a nivel de país en relación con políticas, leyes, programas y servicios en salud mental en los países integrantes de la WHO.

Fahmy Hanna¹, Corrado Barbui^{2,3}, Tarun Dua¹, Antonio Lora⁴, Marieke van Regteren Altena⁵, Shekhar Saxena¹

¹Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ³Cochrane Global Mental Health, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Mental Health, Lecco Hospital, Lecco, Italy; ⁵National Social Inclusion Office, Health Service Executive, Dublin, Ireland

1. World Health Organization. Mental Health Atlas. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Saxena S, Sharan P, GarridoMet al. World Psychiatry 2006;5:179-84.
3. Lora A, Hanna F, Chisholm D. Epidemiol Psychiatr Sci (in press).
4. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization.
5. Saxena S, Maj M. World Psychiatry 2017;16:1-2.
6. Janse van Rensburg B, Bhugra D, Saxena S. World Psychiatry 2018;17:116-7.

DOI:10.1002/wps.20572

Tendencias globales en la investigación de gran impacto en psiquiatría

La utilidad de la investigación en psiquiatría, cuando se indexa como el número de veces que es citada por otros investigadores, es más centralmente prevista por el impacto de factor de la revista científica que la publica¹. En congruencia, el historial de los científicos en revistas científicas de alto impacto está directamente relacionado con las promociones académicas y aumenta el mérito en las instituciones académicas de psiquiatría², así como la adquisición de financiación para investigación³. Por consiguiente, existe gran presión para que los investigadores en psiquiatría publiquen su investigación en revistas de psiquiatría de gran impacto.

Las tendencias en las revistas científicas de psiquiatría de gran impacto por consiguiente son importantes de examinar. Esto es correcto sobre todo cuando se considera que se piensa que la psiquiatría es especialmente vulnerable al sesgo de publicación. Aunque estudios han señalado posibles sesgos en la preponderancia de estudios no potenciados derivados del patrocinio de compañías farmacológicas⁴, y la infrarrepresentación de la investigación proveniente de países con ingresos bajos y medianos⁵, se dispone de menos evidencia en detallar posible el sesgo relacionado con el contenido de la investigación

psiquiátrica. Por consiguiente, evaluamos las tendencias en la publicación global en las revistas de psiquiatría general de gran impacto de acuerdo con la tipología de enfermedades específicas y metodología de investigación. En total, extrajimos 12.218 manuscritos de seis revistas de psiquiatría de gran impacto, durante un periodo de 16 años (2000-2016).

En términos de psicopatología, surgieron tendencias estables relacionadas con presentaciones psiquiátricas comórbidas, trastornos afectivos y trastornos psicóticos, que siguieron siendo los trastornos mentales más estudiados durante todo este periodo. Surgieron tendencias igualmente robustas en torno a los trastornos mentales estudiados con menos frecuencia – trastornos de la personalidad, de la conducta alimentaria, y obsesivos-compulsivos. El abordaje de dos de ellos (trastornos de la conducta alimentaria y de la personalidad) disminuyó constantemente en el curso del tiempo.

Por lo que respecta a la tipología de estudios, surgieron tendencias menos estables y, aunque los estudios epidemiológicos y conductuales fueron el tipo que prevaleció más en todo el periodo, al parecer están disminuyendo constantemente en su prevalencia. En cambio, casi se triplicó la prevalencia de los artículos editoriales durante todo este periodo de 16 años y, hacia el 2016, estos artículos representaban el tipo de manuscrito más común en las revistas de psiquiatría de gran impacto.

Al interpretar estos hallazgos, vale la pena considerar varias posibilidades. En primer lugar, aunque los datos relacionados con el cociente de manuscritos remitidos frente a aceptados no están disponibles, una posibilidad es que un mayor número de manuscritos relacionados con presentaciones comórbidas, trastornos afectivos y trastornos psicóticos sean remitidos a las revistas de psiquiatría de gran impacto, en relación con otros trastornos psiquiátricos, lo cual puede explicar su mayor prevalencia global.

De una manera relacionada, evidencia del US National Institute of Mental Health parece indicar que la investigación relacionada con trastornos afectivos y psicóticos constantemente recibe más financiación que otros trastornos mentales⁶. El apoyo económico mayor puede permitir un mayor número de estudios de gran calidad a gran escala en el dominio de los trastornos afectivos y psicóticos, en comparación con otros trastornos, lo cual puede explicar el mayor volumen general de estos estudios en las revistas de psiquiatría de gran impacto.

Asimismo, la disminución de la prevalencia de estudios centrados en la epidemiología y la conducta en las revistas de psiquiatría de gran impacto puede reflejar una disminución en la tasa de remisión. Esto sería congruente con el cambio de paradigma actual que plantea que la investigación innovadora debiera descubrir la fisiopatología precisa de los trastornos psiquiátricos, más que documentar las secuelas conductuales o las tendencias epidemiológicas⁷. Sin embargo, es importante señalar que no está creciendo la presencia de estudios genéticos, celulares o neuroimágenes en las revistas de psiquiatría de gran impacto.

Una segunda posibilidad explica estas tendencias, en el caso de tasas de remisión equivalentes, es una tasa de aceptación de manuscritos potencialmente mayor en relación con los trastornos mentales y metodologías específicos. En este caso, sería importante considerar lo que impulsa una tasa de mayor aceptación, y por tanto un mayor énfasis en el descubrimiento científico, entre algunos trastornos mentales específicos en relación con otros. Por ejemplo, al considerar datos representativos a nivel nacional en

relación con la prevalencia de trastornos psiquiátricos en Estados Unidos, la evidencia parece indicar que los trastornos por ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes y sin embargo representan solo un 4% a un 7% de los artículos en las revistas de psiquiatría de alto impacto, y su cobertura está constantemente disminuyendo en el curso del tiempo. En contraste, los trastornos psicóticos son representados de manera prominente en las revistas de psiquiatría de gran impacto, representando un 20% a un 27% de todos los manuscritos y sin embargo muestran una prevalencia de menos del 1% en el curso de la vida.

Datos de morbilidad de las enfermedades indican que los trastornos afectivos son la principal causa de años de vida ajustados a discapacidad (DALY) derivados de enfermedades psiquiátricas⁸, lo cual es compatible con la prevalencia de estudios relacionados con estos trastornos en las revistas de psiquiatría de gran impacto. Sin embargo, otros factores importantes que contribuyen a los DALY derivados de enfermedades psiquiátricas son trastornos por ansiedad y trastornos por uso de sustancias, que representan una atención notablemente más marginal en las revistas de psiquiatría de gran impacto.

El incremento rápido de los manuscritos editoriales durante este periodo es particularmente digno de notar, y no está claro si esto refleja un incremento agudo en el volumen global de remisiones a editoriales, en relación con otros tipos de metodologías, o una mayor tasa de aceptación entre los manuscritos editoriales. De hecho, los manuscritos editoriales son únicos por cuanto suelen solicitarlos los editores, aunque no está claro si esto modifique el curso del análisis editorial y por revisores externos. No obstante, este aumento súbito es importante por cuanto las editoriales no ofrecen datos nuevos, y es más frecuente que ofrezcan nuevas perspectivas o síntesis de hallazgos emergentes.

Esto puede implicar la ventaja de ayudar a la interpretación o la contextualización de hallazgos empíricos complejos, mientras que simultáneamente aumenta el número de citas de artículos incluidas en la revista (aunque no el factor de impacto, que está basado en citas recibidas por artículos en los siguientes 2 años), ya que las editoriales tienden a relacionar los manuscritos en la misma edición de la revista.

En resumen, estos hallazgos parecen indicar una tendencia demostrable en las revistas de psiquiatría de gran impacto hacia los trastornos comórbidos, afectivos y psicóticos, junto con los manuscritos de tipo editorial. Estas tendencias son importantes pues se relacionan con la difusión y la captación de la investigación psiquiátrica, ya que el sesgo potencial puede obstaculizar los avances en la investigación relacionados con los trastornos mentales menos comúnmente representados.

Nuestros resultados indican que las tendencias en las revistas de psiquiatría de gran impacto pueden ser equivalentes a las tendencias en la financiación de la investigación psiquiátrica, lo cual es congruente con la noción de que la financiación de investigación extramural al parecer está vinculada a los registros de actividad de los investigadores en las revistas de alto impacto³. La influencia potencialmente recurrente entre la financiación de investigación extramural en menor grado y la mayor probabilidad de publicaciones de gran impacto puede presentar una barrera adicional para la innovación de la investigación entre los trastornos mentales que atraiga menos financiación extramural, lo cual en última instancia puede dar lugar a avances más lentos para los pacientes.

**Stuart B. Murray¹, Eva Pila², Jonathan M. Mond³,
Deborah Mitchison⁴, Emily Nauman⁵, Scott Griffiths⁶**

¹Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, USA; ²Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ³Center for Rural Health, University of Tasmania, Launceston, TAS, Australia; ⁴Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ⁵PGSP-Stanford Psy.D. Consortium, Palo Alto University, Palo Alto, CA, USA; ⁶School of Psychology, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

1. Callahan M, Wears RL, Weber E. JAMA 2002;287:2847-50.
2. MacMaster FP, Swansburg R, Rittenbach K. Acad Psychiatry 2017;41:452-4.

3. Saraykar S, Saleh S, Selek S. Acad Psychiatry 2017;41:455-9.
4. Thornley B, Adams C. BMJ 1998;317:1181.
5. Patel V, Sumathipala A. Br J Psychiatry 2001;178:406-9.
6. Insel TR. The anatomy of NIMH funding. <https://www.nimh.nih.gov/funding/funding-strategy-for-research-grants/the-anatomy-of-nimh-funding.shtml>.
7. Insel TR, Cuthbert BN. Science 2015;348:499-500.
8. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Lancet 2013;382:1575-86.

DOI:10.1002/wps.20573

Iniciativa de salud mental en el trabajo: modelos, métodos y resultados de la Comisión de Salud Mental de Canadá

Los problemas relacionados con la salud mental en el trabajo han llegado a adquirir un interés primordial, en parte por el reconocimiento de que la salud mental de los empleados afecta la productividad, pero también porque en algunos trabajos hay factores estresantes estructuralmente integrados que pueden incrementar el riesgo de problemas de salud mental. Por ejemplo, los servicios de policía, de bomberos y urgencias tienen dificultades de salud mental inherentes, que requieren la promoción de la salud en el lugar de trabajo.

Además del argumento humano para respaldar la salud mental óptima de trabajadores, también hay un planteamiento económico para abordar la salud mental en el trabajo. Utilizando una simulación de modelo económico, se observó que un programa de detección sistemática exhaustiva de depresión tenía una recuperación de la inversión de aproximadamente 4:1, con base en estimaciones tan solo en el “presentismo” y el absentismo¹.

Cuando también se consideran los aspectos relacionados con la pérdida de la productividad, el aumento de las tasas de discapacidad y los costos indirectos relacionados con la contratación y el entrenamiento de empleados suplentes, es conveniente que los empleadores promuevan la salud mental óptima, lo que significa construir estructuras y un entorno cultural que brinde apoyo a la salud mental en el trabajo.

Hemos abordado cuestiones relacionadas con la salud mental en el lugar de trabajo a través de la Iniciativa de Mentes Abiertas de la Comisión de Salud Mental de Canadá. Esta iniciativa reconoce que la estructura del lugar de trabajo puede aumentar la probabilidad de problemas de salud mental, y que la disposición de los líderes en el trabajo a identificar y hablar sobre estos problemas influye en los desenlaces de salud mental. Por ejemplo, las actitudes negativas hacia la identificación y el tratamiento de los problemas de salud mental, o dirigir el estigma y la discriminación de los gerentes o compañeros de trabajo, puede crear obstáculos importantes al autocuidado y reducir la probabilidad de que un empleado busque atención para problemas de salud mental².

En congruencia con la iniciativa de mentes abiertas, hemos producido análisis de actividades antiestigma en el trabajo^{3,4} y de los factores organizativos que facilitan y dificultan la salud mental y el acceso a los servicios⁵. Hemos modificado y evaluado de manera sistemática implementaciones de más de 24 horas de dos programas en el trabajo que ayudan a abordar directamente el estigma, fomentan el diálogo abierto y promueven la resiliencia

personal⁶. También hemos realizado estudios cualitativos acerca de cómo se experimentan los trastornos mentales y se manejan en el lugar de trabajo, y de las perspectivas del trabajador sobre problemas de capacitación relacionados. Es nuestra creencia que estos proyectos permitirán un enfoque más refinado, compasivo y basado en evidencia para las enfermedades mentales en el trabajo, y permitirán que los lugares de trabajo promuevan la salud mental y reconozcan y resuelvan por igual las dificultades de salud mental cuando ocurren⁷.

Los dos programas que hemos desarrollado son el Camino a la Disponibilidad Mental para los Primeros Respondedores (R2MR) y la Mente en el Trabajo (TWM).

El R2MR es la adaptación de un programa que fue creado por el Departamento de Defensa Nacional en Canadá para personal militar. Una característica notable de este programa es el uso del modelo continuo de la salud mental que alienta a los participantes a conceptualizar su salud mental, en una forma no patologizante, en una escala que fluctúa desde buen funcionamiento (representado como color verde), a través de diversos grados de indicadores de ansiedad creciente y conductuales, codificados con color amarillo, naranja y rojo, respectivamente. El programa también fomenta cuatro habilidades de adaptación, adaptadas de la terapia cognitiva-conductual para mantener y restablecer la salud mental, según sea necesario.

Nuestra adaptación del programa R2MR para los primeros respondedores incluyó mejorar la conversación sobre el estigma y la discriminación relacionada con los trastornos mentales en el lugar de trabajo. Adaptamos el modelo de continuidad de la salud mental y las habilidades de adaptación que fortalecen la resiliencia personal para el contexto apropiado. También aprovechamos la literatura de investigación que indica que la educación basada en el contacto es una estrategia satisfactoria para impartir información relacionada con la salud. La educación basada en el contacto comprende el uso de materiales de video de los primeros respondedores que han experimentado y superado problemas de salud mental, y la intervención de compañeros entrenados para aplicar el programa a sus colegas.

Este programa R2MR adaptado se ha administrado a cerca de 75.000 participantes en Canadá. Hemos evaluado una y otra vez el programa, utilizando una metodología de estudio abierto, con seguimiento pre-prueba, post-prueba y a 3 meses en las variables primarias relacionadas con estigma y resiliencia a la salud mental. En 16 centros y múltiples tipos de primeros respondedores (N=4.649),

hemos observado una magnitud de efecto promedio de 0,26 (rango = 0,12 – 0,45) para las disminuciones del estigma, y 0,32 (rango = 0,20 – 0,49) para los incrementos de la resiliencia autonotificada.

El TWM es otra adaptación del programa R2RM, pero para ámbitos de trabajo general. Incorpora videos y otros materiales de capacitación que son congruentes con esos contextos. El programa se ha aplicado a cerca de 25.000 canadienses. Nuestras evaluaciones de resultados en ocho contextos diversos (N = 1.155) revelaron una magnitud de efecto promedio de 0,38 (rango = 0,15 – 0,51) para el estigma reducido, y 0,50 (rango = 0,41 – 0,65) para la mayor resiliencia.

Los resultados cualitativos de los dos programas indican que los participantes buscan ayuda en una etapa más temprana y apoyan a otros para que busquen ayuda. Existen versiones de TWM y R2MR para los empleados de la línea de frente y para los gerentes. La versión para gerente incluye un módulo adicional que aborda cuestiones relacionadas con responsabilidades del empleador (por ejemplo, adaptaciones en el lugar de trabajo) y como desarrollar y mantener un lugar de trabajo mentalmente sano.

Con base en el éxito de estos programas, se están desarrollando y evaluando otras variantes. Por ejemplo, la Mente Inquisitiva es una adaptación para estudiantes post-secundaria, y en la actualidad se está evaluando. Las sesiones de reforzamiento basadas en internet se están analizando como un medio para fomentar el uso continuado del conocimiento y las habilidades del programa. Se creó un paquete familiar para ayudar a los familiares de los primeros respondedores que tomaban el programa R2RM

para que comprendieran los conceptos del programa. Estamos realizando un estudio aleatorizado de TWM, y un estudio sobre recuperación de la inversión propuesta del programa R2RM.

Pese al trabajo hasta la fecha, sigue habiendo mucho por aprender en estos tipos de programas y sus efectos. Los lectores interesados pueden aprender más contactando la Comisión de Salud Mental de Canadá en mpietrus@mentalhealthcommission.ca.

Keith S. Dobson¹, Andrew Szeto¹, Stephanie Knaak^{1,2}, Terry Krupa³, Bonnie Kirsh⁴, Dorothy Luong⁵, Robyn McLean⁶, Micheal Pietrus²

¹University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ²Mental Health Commission of Canada, Ottawa, ON, Canada; ³Queen's University, Kingston, ON, Canada; ⁴University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Toronto Rehabilitation Research Institute, Toronto, ON, Canada; ⁶Tapestry Evaluation, Canada

1. McDaid D, King D, Parsonage M. In: Knapp M, McDaid D, Parsonage M (eds). Mental health promotion and prevention: the economic case. London: Department of Health, 2011:20-1.
2. Thorpe K, Chénier L. Building mentally healthy workplaces: perspectives of Canadian workers and front-line managers. Ottawa: Conference Board of Canada, 2011.
3. Szeto ACH, Dobson KS. *Appl Preventive Psychol* 2010;14:41-56.
4. Hanisch S, Twomey C, Szeto ACH et al. *BMC Psychiatry* 2016;16:1.
5. Krupa T, Kirsh B, Cockburn L et al. *Work* 2009;33:413-25.
6. Leppin AL, Bora PR, Tilburt JC et al. *PLoS One* 2014;9:e111420.
7. Kirsh B, Krupa T, Luong D. *Work* (in press).

DOI:10.1002/wps.20574

Rasgos de personalidad y riesgo de mortalidad por suicidio: hallazgos de un estudio de múltiples cohortes en la población general

El suicidio es un problema de salud pública global. Aunque mucho menos muertes por año se atribuyen a suicidio (800.000) que a enfermedades crónicas, las estimaciones indican que, por cada suicidio consumado, hay 30-40 tentativas adicionales. Esto equivale a más de 20 millones de intentos de suicidio en todo el mundo cada año¹.

Aunque la salud mental deficiente², la cognición precaria³, el aislamiento social⁴ y la desventaja socioeconómica⁵ se relacionan con el riesgo de suicidio, es dudoso el rol predictor de otras características psicosociales como el tipo de personalidad. Hay un caso circunstancial de que algunos tipos de personalidad están implicados en la presentación del suicidio. Estudios observacionales, por ejemplo, señalan que una extraversión escasa, un neuroticismo considerable y una escasa concienciación se relacionan con un aumento en la prevalencia de síntomas depresivos⁶, un factor determinante del suicidio². La menor concienciación también se ha vinculado a un aumento en el riesgo de consumo intenso de alcohol⁷, otro factor de riesgo para el suicidio⁸.

Por primera vez a nuestro entender, simultáneamente relacionamos los cinco componentes principales de la personalidad – extraversión, neuroticismo, amabilidad, grado de conciencia y apertura mental – con la muerte por suicidio recabando datos de siete estudios de cohortes extensas.

Combinamos datos (burdos) de participantes individuales de cinco estudios de cohortes con información sobre personalidad, covariables clave y mortalidad por suicidio: la Encuesta de Salud y Estilo de Vida del Reino Unido (HALS), la Encuesta Nacional para el Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES 1), el Estudio de Salud y Jubilación de Estados Unidos (HRS), la Muestra de Graduados de Estudio Longitudinal de Wisconsin (WLSGS) y la Muestra de Hermanos del Estudio Longitudinal de Wisconsin (WLSSS). Incorporamos también resultados de análisis a distancia, hechos a la medida de dos estudios adicionales: el Biobank del Reino Unido (UKBB) y el Estudio de Cohortes de Miyagi (MCS) (los resúmenes de estudio están disponibles para los interesados).

Se evaluó la personalidad utilizando una gama de cuestionarios en HALS (extraversión, neuroticismo), NHANES 1 (extraversión, neuroticismo, apertura mental), UKBB (neuroticismo) y MCS (extraversión, neuroticismo), se captó una selección de variables de personalidad, mientras que en HRS, WLSG y WLSS se midieron todos los “grandes cinco” rasgos (extraversión, neuroticismo, amabilidad, grado de conciencia y apertura mental).

Las covariables de escolaridad (primaria, secundaria, nivel terciario) tabaquismo (activo, previo/nulo), ingesta de alcohol (ligera, intensa) y estado conyugal (casado, cohabitación, otros) fueron autonotificados y basados en la pregunta estándar.

En todos los estudios, se verificó la muerte a través de registros de mortalidad, denotando el suicidio con cualquier mención de los siguientes eventos: suicidio e intoxicación autoinfligida con sustancias sólidas o líquidas (E950-E959) y lesión indeterminada fuese infligida en forma accidental o intencional (E980-E989) de acuerdo con la ICD-9; y terrorismo (U03.1 y U03.9), auto-daño deliberado (X60-X84), evento de intención indeterminado (Y10-Y34), secuelas de auto-daño intencional, agresión y sucesos de intención indeterminada (Y87) y secuelas de causas externa inespecíficas (Y89,9) de acuerdo con la ICD-10.

Una duración media de vigilancia de la mortalidad de 8,1 años en un total de 464.251 participantes (3.782.553 años-persona) dio lugar a 270 muertes por suicidio. En los cinco estudios para los cuales contamos con datos de participantes individuales, cada una de nuestras covariables se relacionó con el suicidio contemplado en la dirección esperada, aunque no siempre fue evidente la significancia estadística en los niveles habituales (por década de incremento: cociente de riesgos instantáneos, HR=1,51; IC del 95%: 1,19-1,92), género (femenino frente a masculino: HR=0,37; IC del 95%: 0,21-0,66), escolaridad (primaria frente a secundaria/terciaria: HR = 2,40, IC del 95%: 1,26 – 4,54), tabaquismo (activo frente a previo/nulo: HR=1,89, IC del 95%: 0,97 – 3,67), ingesta de alcohol (intensa frente a ligera: HR=1,64; IC del 95%: 0,36 – 7,44) y el estado conyugal (casado/cohabitación frente a no: HR=0,59; IC del 95%: 0,32 – 1,06).

En los análisis principales en los cuales las exposiciones de interés fueron los cinco tipos de personalidad, el ajuste para estas covariables generó los mismos resultados que los evidentes después del control con respecto a edad y género solos; por consiguiente, presentamos solo HR con ajuste múltiple. Cada incremento en la puntuación de equilibrio emocional se relacionó con un incremento de 1,3 tantos en el riesgo de suicidio (HR=1,33; IC del 95%: 1,18-1,50), mientras que una puntuación en amabilidad de una derivación estándar más alta se asoció a protección (HR=0,71; IC del 95%: 0,53-0,97). Después de descartar datos del UKBB (129 suicidios) para analizar si el estudio más extenso tenía sesgados los resultados, hallamos que el riesgo asociado a un mayor equilibrio emocional materialmente no se modificó (HR=1,31; IC del 95%: 1,11-1,55). No encontramos evidencia de que la extraversión (HR=0,99; IC del 95%: 0,84-1,17), el grado de conciencia (HR=0,98; IC del 95%: 0,69-1,39) o la apertura mental (HR=0,94; IC del 95%: 0,69-1,29) se relacionaran con las tasas de suicidio en alguno de los cuatro análisis.

Cada tipo de personalidad se relacionó solo débilmente con la posición socioeconómica y las conductas de salud y, como una consecuencia, el factor con respecto a estos factores no tuvo una repercusión en la relación personalidad-suicidio. Esto implica otras explicaciones para el vínculo entre equilibrio emocional y amabilidad por una parte y la mortalidad por suicidio en la otra.

Es probable que las personas consideradas como amables y menos neuróticas tengan una red social más amplia o mejor esta-

blecida que los individuos con puntuaciones menos favorables en estos rasgos. El apoyo social, muy a menudo, captado utilizando el estado conyugal, se relaciona con un menor riesgo de suicidio⁹. Aunque la relación de la amabilidad y el equilibrio emocional con el suicidio fue robusta para el ajuste del estado conyugal aquí realizado, no medimos otras características potencialmente importantes de la integración social —tamaño de la red social, asistencia a servicios religiosos— que predicen el suicidio⁹.

En conclusión, las características de empatía y cooperación que son sinónimas de amabilidad parecen estar relacionadas con menos tasas de suicidio, mientras que las personas con una tendencia hacia la impulsividad y la hostilidad, típica de una persona propensa a la neurosis, experimentaron mayor riesgo. Nuestra observación de que los factores de riesgo demográficos estándar (género, escolaridad, estado conyugal) se relacionaron con el riesgo de suicidio en la dirección esperada nos da un grado de confianza en estos nuevos resultados para la personalidad. Nuestros resultados indican que se ha de prestar atención a algunas de las características de la personalidad en la prevención del suicidio.

G. David Batty¹, Catharine R. Gale², Fumiya Tanji³, David Gunnell⁴, Mika Kivimäki¹, Ichiro Tsuji³, Markus Jokela⁵

¹Department of Epidemiology and Public Health, University College, London, UK; ²MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK; ³Division of Epidemiology, Tohoku University School of Public Health, Sendai, Japan; ⁴School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK; ⁵Department of Psychology and Logopedics, University of Helsinki, Helsinki, Finland

G.D. Batty recibió apoyo parcial de UK Medical Research Council (MR/P023444/1) y el US National Institute on Aging (1R56AG052519-01; 1R01 AG052519-01A1), M. Kivimäki por el UK Medical Research Council, NordForsk (the Nordic Research Programme on Health and Welfare) y la Academy of Finland (311472); y F. Tanji y I. Tsuji por el ministerio de salud, trabajo y bienestar, Japón (H29-Junkankitou-Ippan-003). Parte de esta investigación se realice utilizando el recurso de UK Biobank Resource (solicitud no. 10279).

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Bell S, Russ TC, Kivimaki M et al. JAMA Psychiatry 2015;72:1254-6.
3. Batty GD, Whitley E, Deary IJ et al. BMJ 2010;340:c2506.
4. Tsai AC, Lucas M, Kawachi I. JAMA Psychiatry 2015;72:987-93.
5. Li Z, Page A, Martin G et al. Soc Sci Med 2011;72:608-16.
6. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Raback L et al. Depress Anxiety 2015;32:461-70.
7. Hakulinen C, Elovainio M, Batty GD et al. Drug Alcohol Depend 2015;151:110-4.
8. Jee SH, Kivimaki M, Kang HC et al. Eur Heart J 2011;32:2773-80.
9. Batty GD, Kivimaki M, Bell S et al. Transl Psychiatry 2018;8:22.

DOI:10.1002/wps.20575

Fortaleciendo la columna vertebral científica de la WPA

De acuerdo con los reglamentos de la WPA, los objetivos generales de las Secciones Científicas comprenden la “recolección, análisis, presentación y difusión de información en torno a servicios, investigación y capacitación en los diversos campos de la psiquiatría y la salud mental y el avance del conocimiento científico en estos campos”.

Esto es mucho, y algunos pueden considerarlo muy ambicioso. Sin embargo, por otra parte, las Secciones se han llegado a conocer como la “columna vertebral científica” de la WPA y, como tal, su propósito es soportar mucho peso y proporcionar un marco de referencia para nuestro campo, que es tan diverso y se encarga de trastornos que presentan una prevalencia combinada en el curso de la vida de hasta 40%. Esta diversidad ciertamente es uno de los motivos por los que el número de Secciones ha crecido ahora a 72.

Dada esta importancia para la WPA, el puesto de Secretario para las Secciones Científicas conlleva una gran responsabilidad y requiere un proceso de reflexión continua con respecto a cómo avanzar más las secciones y mantenerlas participando.

En colaboración estrecha con el Presidente y los demás miembros del Comité Ejecutivo de la WPA, dedicaré los próximos seis años a la implementación de las siguientes metas:

- *Mejorar y simplificar la comunicación entre las Secciones y facilitar la investigación y los proyectos de publicación.* Siendo las Secciones la columna vertebral para los avances científicos en la WPA, la Asociación desarrollará una infraestructura para la tormenta de ideas en investigación, intercambio continuo de propuestas para investigación, comentarios, comunicaciones conjuntas, etc. En coordinación con la Secretaría^{1,2}, esto se logrará adquiriendo herramientas de tecnología de información (IT) nuevas y flexibles como conferencias o puntos de comunicación basados en Internet y medios de comunicación social. Tal infraestructura también se utilizará para construir una base de datos sobre oportunidades de financiación, con la idea de enumerar país por país nombres y detalles de contacto de organismos/agencias finan-

ciadores y requisitos para solicitudes (RFA) actuales relevantes al trabajo de la WPA. El énfasis se ha de basar en las RFA dirigidas a colaboraciones internacionales. Las Secciones también serán alentadas a asumir proyectos de investigación que son compatibles con el Plan de Acción de la WPA³ o la iniciativa cities-RISE⁴ con la que la WPA se ha asociado. En condiciones ideales, esto podría incentivarse a través de un programa de la WPA que ofrezca la financiación seminal con base en un esquema de financiación coordinado.

- *Continuar y expandir las actividades intersectoriales de la WPA.* En la última década, la WPA ha redoblado sus esfuerzos para fortalecer actividades intersectoriales en diversos niveles^{5,6}. Esto ha fluctuado desde organizar simposios intersectoriales o seminarios en los congresos de la WPA hasta las conferencias importantes como el congreso conjunto de la Sección sobre Epidemiología y Salud Pública y la Sección sobre Genética y Psiquiatría en Múnich en 2016. En condiciones ideales, las actividades intersectoriales aplican un enfoque regional cruzado.
- *Aprovechamiento de las experiencias y recursos de las Secciones para intensificar actividades de la WPA dirigidas a psiquiatras en la fase inicial de su carrera profesional.* Invertir en individuos en la fase inicial de su carrera profesional es una inversión en el futuro de la WPA y la psiquiatría en general. Es por esto que la WPA estableció una sección de Psiquiatras en la fase inicial de su Carrera (ECP) tras el ejemplo exitoso del Consejo de Psiquiatras en la Fase Inicial de su Carrera Profesional de la WPA⁷. Trabajaré estrechamente con esta Sección para asegurarme de que los profesionales clínicos e investigadores en la fase inicial de su carrera profesional estén suficientemente representados en el liderazgo y las actividades de todas las Secciones. Aprovechando el modelo de IT que en la actualidad se está construyendo, se explorará la creación de una base de datos de tutoría. Dentro del programa ECP en los congresos de la WPA, considero implementar “torneos científicos” en los que indivi-

duos de ECP presenten a la audiencia en una forma muy breve (5 minutos o menos) proyectos/ideas/propuestas de beca para investigación actual. Representantes experimentados del Comité Ejecutivo, la Junta, el Consejo y las Secciones de la WPA estarán presentes y comentarán y darán consejos.

- *Fomentar la equidad de género en todos los niveles de las Secciones y sus actividades.* En conjunto con el Comité Ejecutivo y la Secretaría, implementaré medidas para promover la equidad de género en todas las Secciones, en particular por lo que respecta a miembros del Comité y titulares de oficina.
- *Establecer redes de pares en todos los países de investigadores para facilitar y compartir acceso al conocimiento, recursos y estrategias para publicar con éxito.* Aprovechando recursos y estrategias antes señalados, se alentará a las Secciones a establecer redes de investigación que sean eficientes y perdurables con sede en diferentes partes del mundo. Esto podría originar poderosos consorcios que aborden las interrogantes de investigación importantes y sirvan de catalizadores para los profesionales clínicos y científicos en sus etapas iniciales de la carrera.
- *Establecer relaciones verdaderamente auténticas y compasivas con organizaciones que representen a pacientes y cuidadores.* A fin de verdaderamente lograr el cambio y mejorar las vidas de millones de personas, la WPA necesita integrar investigadores/profesionales clínicos, pacientes y familiares/cuidadores⁸. Las secciones están idealmente adecuadas para iniciar tal “diálogo”⁹, enfocándose en temas específicos de relevancia práctica para pacientes y al mismo tiempo establecer vínculos con el mundo de la investigación.

Estas propuestas estarán muy bien coordinadas con los planes y programas de trabajo de los nuevos Secretarios para Educación y Publicaciones Científicas, así como para el recién establecido Comité de Ciencia. Su implementación e integración en el Plan de Acción de la WPA en la actualidad se describe a nivel del Comité Ejecutivo y la Junta de la WPA.

El Secretario de Secciones Científicas recibe con beneplácito cualquier sugerencia con respecto al futuro trabajo y visibilidad de las Secciones, la columna vertebral científica de la WPA.

Thomas G. Schulze

WPA Secretary for Scientific Sections

1. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017; 16:114.
2. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017; 16:330-1.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16: 329-30.
4. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17: 236-7.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2016;15:191-2.

6. Javed A. *World Psychiatry* 2017;16:222.
7. Fiorillo A, Brambhatt P, Elkholy H et al. *World Psychiatry* 2011;10:159.
8. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. *World Psychiatry* 2011;10:229-36.
9. Amering M, Mikus M, Steffen S. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:11-8.

DOI:10.1002/wps.20582

Plan de trabajo del Secretario de Educación de la WPA

La visión de la WPA es propugnar por “un mundo en el cual las personas vivan en condiciones que promuevan la salud mental y tengan acceso a atención y tratamiento psiquiátricos que cumplan normas profesionales y éticas apropiadas, integren los principios de salud pública y respeten los derechos humanos”.

Para lograr el objetivo de garantizar el acceso equitativo a la atención psiquiátrica para personas en diferentes partes del mundo, se ha de proporcionar una educación en salud mental de gran calidad para los profesionales que atienden a las personas con problemas de salud mental. Impulsar cambios sustentables en los servicios de salud mental también exige asociaciones colaborativas con usuarios de servicios, cuidadores y otros interesados de la comunidad^{1,2}.

Por consiguiente, mi visión de la educación de la WPA es “Educación para todos: no importa quién seas, dónde estés y cómo estés, con una intención estratégica para mejorar la salud mental de todas las personas en todo el mundo”.

Usuarios de servicios y cuidadores, al igual que el público general, deberían tener acceso a información de salud mental basada en evidencia. Con la ayuda de las Asociaciones Integrantes y los psiquiatras en la fase inicial de su carrera profesional, el sitio web de la WPA proporcionará hiperenlaces a sitios web con información sobre salud mental de gran calidad³. Hasta ahora, hemos identificado sitios web con esta información en varios idiomas, tales como inglés, español, portugués, chino, árabe, hindi y urdu.

Otra iniciativa es formar un grupo de trabajo para establecer una guía simple para las asociaciones integrantes e individuos interesados a fin de estandarizar la traducción de documentos importantes de la WPA en idiomas importantes.

Un proyecto relacionado es recopilar una lista de aplicaciones en salud mental basadas en evidencia recomendadas para dispositivos móviles a través del apoyo de la Sección de e-Mental Health y otras Sec-

ciones Científicas relevantes de la WPA. Además, se espera que futuros congresos de la WPA incluyan tres foros públicos para usuarios de servicios, cuidadores e interesados de la comunidad en temas de gran interés para los países anfitriones.

En el 2017 se llevó a cabo una encuesta global de disposiciones de capacitación en la que participaron las Asociaciones Integrantes de la WPA⁴. La encuesta reveló que un 30% de los países importantes proporcionaba menos de 36 meses de capacitación psiquiátrica. Se ha desarrollado y publicado en el sitio web de la WPA un modelo para la capacitación psiquiátrica⁵. El siguiente paso es ayudar a esos países a mejorar su capacitación y educación psiquiátrica a través de diferentes iniciativas educacionales. Dado que muchos psiquiatras con capacitación limitada están trabajando en países con ingresos bajos y medianos (LMIC), un programa de educación psiquiátrica por Internet será una herramienta de educación importante⁶.

La WPA recientemente ha colaborado con la Universidad de Melbourne para desarrollar un programa de diplomado en psiquiatría internacional completamente por Internet⁷. El temario tiene como propósito mejorar conocimiento y habilidades en la evaluación psiquiátrica y de riesgo, psicofarmacología esencial, psicoterapia básica y psiquiatría social y cultural. En la actualidad se están identificando posibles patrocinadores para que proporcionen becas a los participantes elegidos como objetivo, sobre todo los de las Asociaciones Integrantes que tienen menos de 36 meses de capacitación psiquiátrica. La colaboración con otras asociaciones psiquiátricas regionales también se está llevando a cabo para promover este programa por Internet.

Además de la educación por Internet, la capacitación con experiencia frente a frente sigue siendo un modo de educación importante. Ahora se está desarrollando una red de psiquiatras voluntarios con diferentes conocimientos psiquiátricos en co-

laboración con las principales asociaciones psiquiátricas nacionales. La WPA servirá de plataforma para coordinar la capacitación continua y la supervisión por expertos que aborden las necesidades identificadas en los países receptores, y para encontrar patrocinadores potenciales que apoyen con viáticos y costos de alojamiento a los académicos visitantes. Tales becas para viáticos han resultado útiles en otras especialidades de la medicina⁸. Este programa se está ahora implementando en Asia en colaboración con la Federación Asiática de Asociaciones Psiquiátricas (AFPA).

Además de los psiquiatras de apoyo que han completado la formación psiquiátrica, la WPA está decidida a apoyar y desarrollar talentos para la salud mental al inicio de la profesión médica. En colaboración con la Federación Internacional de Estudiantes de Medicina, se acaba de completar una encuesta global sobre el currículo psiquiátrico en educación médica básica. Los resultados de la encuesta aportarán información a la WPA sobre las formas en que se pueden enriquecer los programas de estudios psiquiátricos de pregrado en la educación en las facultades de medicina⁹.

La WPA también reconoce a los psiquiatras en la fase inicial de su carrera profesional como nuestra próxima generación en promover el mejoramiento de la salud mental global. Por consiguiente, todo grupo de trabajo sobre educación tendrá al menos la participación de un psiquiatra en la fase inicial de su profesión como un miembro regular. Aparte de escuchar sus opiniones e ideas en estos grupos de trabajo, los psiquiatras novicios también se beneficiarán de aprender los estilos de liderazgo de los miembros con experiencia. Por último pero no menos importante, los congresos futuros de la WPA se abocarán a identificar posibles medios para apoyar a estudiantes de medicina y psiquiatras novicios para que participen en simposios educativos e intercambios académicos.

También se abordarán las necesidades educativas de otros profesionales que trabajan en la salud mental. El diplomado de la WPA por Internet antes señalado también se dirige a médicos de atención primaria que atienden a pacientes con problemas de salud mental. Asimismo, se identificarán becas separadas para este grupo de posibles solicitantes elegidos como objetivo. Además, se desarrollarán actividades educativas conjuntas en colaboración con la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA).

Dada la alta prevalencia de trastornos mentales comunes en la población de todo el mundo y la eficacia de la terapia cognitiva conductual (CBT) para estos trastornos, los profesionales de la salud que atienden a pacientes con estos trastornos en el sector de

atención primaria habrán de equiparse con las habilidades de CBT básicas relevantes¹⁰.

Se identificarán los manuales de CBT basados en evidencia disponibles para los profesionales de la salud con diversos niveles de experiencia clínica en diferentes idiomas. Los terapeutas en CBT y supervisores de las Secciones Científicas de la WPA relevantes se reclutarán para difundir estas habilidades en CBT durante sus becas de viaje a los LMIC y los cursos de la WPA organizados en los congresos de la WPA.

Roger Man Kin Ng

WPA Secretary for Education

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.

2. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:775-818.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017;16:114.
4. Ng RMK, Hermans M, Belfort E et al. *Int Rev Psychiatry* (in press).
5. Belfort E, Lopez-Ibor MI, Hermans M et al. WPA recommendations: principles and priorities for a framework for training psychiatrists. www.wpanet.org.
6. Saraceno B, van Ommeren M, Batniji R et al. *Lancet* 2007;370:1164-74.
7. Bhugra D. *World Psychiatry* 2017;16:221-2.
8. Nehinda T. *Soc Sci Med* 2002;54:1699-711.
9. Shields G, Ng RMK, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:113-4.
10. Bower P, Gilbody S. *BMJ* 2005;330:839-42.

DOI:10.1002/wps.20576

Plan de acción del Secretario de Publicaciones de la WPA

Lo que confiere el valor excepcional a la WPA es la oportunidad singular que ofrece de dar cabida a la diversidad de la psiquiatría, no solo en sus aspectos geográficos y culturales, sino también en sus dimensiones teóricas y prácticas. Esta diversidad, en efecto, enriquece a la psiquiatría siempre y cuando esté integrada bajo un paraguas común como el que proporciona la WPA. Esta misión integradora es resaltada explícitamente en el Plan de Acción de la WPA 2017-2020¹.

Dentro de este marco global, las publicaciones se sitúan entre ciencia (o conocimiento) y educación (o capacitación) en referencia a las buenas prácticas basadas en evidencia y valor². Por consiguiente, es principalmente una etapa mediadora entre la entrada de conocimiento y la salida de educación. El principal objetivo de las publicaciones es entonces ser integradas en este proceso general para servir a las metas de la WPA de beneficiar a la psiquiatría, la salud mental y sus usuarios o pacientes.

En esta perspectiva general, las publicaciones tienen, no obstante, varias tareas específicas. Entre ellas, la difusión de conocimientos para mejorar la ciencia y práctica psiquiátrica y la promoción de la visibilidad, la financiación y el conocimiento académico de la psiquiatría, de la WPA y de los componentes de la WPA, en particular las Asociaciones Integrantes y los psiquiatras asociados. Para este fin, consideramos decisivo tomar en cuenta la falta de recursos de países con ingresos bajos y medianos (LAMIC) y el efecto

de techo de cristal que los profesionales a menudo afrontan en contextos menos científicamente favorecidos, cuando desean lograr que se les publique. Motivos lingüísticos, culturales y educativos contribuyen a muchas de estas dificultades, pero distan mucho de ser los únicos o los más importantes obstáculos que afrontan estos colegas. Aún más crucial suele ser la falta de incentivos teóricos y prácticos en los contextos menos científicamente formados y metodológicamente capacitados.

Para abordar este problema, es decisivo mejorar la calidad de la psiquiatría en todo el mundo. A fin de alcanzar este objetivo, tenemos que tener presente que la WPA no es una organización científica como cualquier otra: además de la difusión del conocimiento y la capacitación basada en evidencia, la WPA debiera dirigirse a incrementar su prestigio y reconocimiento científico, de manera que pueda utilizarlos para reducir las limitaciones contextuales antes señaladas y promover que la producción surja de zonas del mundo menos favorecidas.

En esta acción, la participación de nuestro trabajo en la WPA será abarcar, por una parte, lo más actual en los diversos dominios de la psiquiatría, tomando en cuenta las enormes diferencias de los niveles científicos de acuerdo con cada uno de estos dominios y, por otra parte, la realidad de las prácticas psiquiátricas en los diversos contextos en los cuales la psiquiatría y los psiquiatras están tratando de ayudar con la mayor eficiencia posi-

ble a pacientes reales y a cuidadores que encuentren en sus contextos “naturales”.

Se pueden proponer múltiples acciones en el dominio de la publicación para llegar a esas metas globales potencialmente contradictorias. Aprovechando el éxito extraordinario de la revista científica oficial de la WPA, *World Psychiatry* (que recientemente alcanzó el factor de impacto impresionante de 30, bajo la dirección de M. Maj, su Editor), nuestro proyecto de publicación tratará de renovar los esfuerzos de la WPA para aumentar el número, la calidad científica y la difusión de los productos de conocimiento y experiencia en psiquiatría.

Para este fin, una de nuestras propuestas será comisionar y contribuir a producir libros de la WPA o patrocinados por la WPA sobre temas relevantes, con editoriales y editores reconocidos, aumentando la visibilidad de estas producciones a través del sitio web de la WPA y los congresos de la WPA.

Como una organización internacional, también haremos todo lo posible por apoyar las traducciones de *World Psychiatry* en diversos idiomas (ruso, francés, español, portugués, árabe y chino). Se harán los mismos esfuerzos para producir o traducir antologías de artículos clásicos importantes de diversas tradiciones psiquiátricas, resumiendo una serie de libros exitosos que se ha interrumpido en los últimos años.

En congruencia con el interés del comité previo para publicaciones científicas, bajo el liderazgo de M. Riba³⁻⁵, también desarrollaremos, en la medida de lo posible, la asistencia adecuada a las asociaciones inte-

grantes para lograr que sus revistas científicas nacionales o regionales sean indexadas en forma apropiada. En esta perspectiva, buscaremos formas adecuadas de proporcionar a psiquiatras de todo el mundo ayuda y apoyo para incrementar su capacidad para publicar artículos científicos en inglés, como las revistas bilingües en versiones electrónicas (francés-inglés, español-inglés, portugués-inglés), ayuda metodológica y para redacción, cursos en internet sobre “cómo publicar revistas indexadas”.

Además de sus cualidades científicas, estas producciones tendrán como objetivo cubrir, desde la ciencia a la práctica, temas que probablemente se beneficien

de estrategias multifocales e integrales, en estrecha interacción con disciplinas aliadas. Aquí, de nuevo, las producciones previas de componentes de WPA y la retroalimentación de las Asociaciones Integrantes servirán de guía y nos inspirarán para nuestros futuros trabajos.

En todos estos proyectos, se verá la diversidad de la WPA como una fortaleza. En congruencia con el plan de acción, las tareas relacionadas con las publicaciones buscarán el beneficio que pueden obtener de esta diversidad, estructurando nuestros proyectos de publicación con los asignados a los otros miembros del Comité Ejecutivo, sobre todo los Secretarios de Educación y

de las Secciones Científicas, en conexión con la nueva Junta Permanente para la Ciencia.

Michel Botbol

WPA Secretary for Scientific Publications

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
2. Fulford KWM. *J Eval Clin Pract* 2001;17:976-87.
3. Riba M. *World Psychiatry* 2016;15:88.
4. Riba M. *World Psychiatry* 2017;16:114-5.
5. Szabo C, Castaldelli-Maia JM, Chandra P et al. *Global Psychiatry* 2018;1:1-2.

DOI:10.1002/wps.20578

